

УДК 616.379-008.64-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230572>Яргин С.В. 

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

Раннее назначение инсулина при сахарном диабете 2-го типа: плюсы и минусы

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(2):169-174. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230572

Резюме. Своевременное назначение инсулина позволяет быстро нормализовать уровень гликемии. Показания к ранней инсулинотерапии возникают при дефиците инсулина, часто у молодых пациентов с низкой массой тела; у пожилых больных с саркопенией, хроническими инфекциями; при ранней манифестации микроангиопатических осложнений; при недостаточной эффективности двух- или трехкомпонентных схем; при выраженной симптоматике, связанной с гипергликемией. Адекватная инсулинотерапия уменьшает липо- и глюкозотоксичность, защищает бета-клетки, другие ткани и органы от повреждения. Вместе с тем имеется мнение, что ввиду неблагоприятных эффектов экзогенного инсулина и внедрения новых сахароснижающих препаратов инсулинотерапию нужно начинать как можно позже. К нежелательным эффектам относятся риск гипогликемии, увеличения массы тела и, возможно, сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждается сочетание инсулинотерапии с другими сахароснижающими препаратами. Отмечается тенденция увеличения с возрастом целевых уровней гликемии. Гиперинсулинемия сама по себе может способствовать дислипидемии и атеросклерозу. Тяжелая гипергликемия и другие нежелательные эффекты более вероятны при неадекватной инсулинотерапии. В частности, прибавка веса возможна при использовании смесей инсулинов длительного и короткого действия. Отмечена корреляция сахароснижающего эффекта экзогенного инсулина с увеличением массы тела. В свою очередь, тяжелая гипогликемия связана с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, аритмией и другими осложнениями. Наконец, инсулинотерапия сопряжена с рядом неудобств, особенно для пожилых пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; гликемический контроль; инсулинотерапия

Своевременное назначение инсулина при сахарном диабете (СД) 2-го типа позволяет быстро нормализовать уровень глюкозы. Адекватная инсулинотерапия уменьшает липо- и глюкозотоксичность, защищает бета-клетки, сосуды, другие ткани и органы от повреждающего действия гипергликемии [1–3]. Имеются данные в пользу восстановления функции бета-клеток в условиях инсулинотерапии [4, 5]. Экзогенный инсулин замедляет прогрессирование СД 2-го типа [3, 6], снижает риск осложнений, улучшает перфузию миокарда [2]. Сообщалось, что ранняя инсулинотерапия может привести к ремиссии СД, которая продолжается после отмены инсулина [3–5]. Медикаментозная стимуляция секреции инсулина может со

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

 © 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

For correspondence: Sergei V. Jargin, MD, Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 115184, Russia; e-mail: sjargin@mail.ru; contact phone: +7 (495) 951-67-88.

Инсулинотерапию обычно рекомендуют, если режим питания, образ жизни и прием пероральных сахароснижающих препаратов не позволяют достичь целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [8–12]. Инсулин назначают в момент постановки диагноза СД при тяжелой гипергликемии со значительным дефицитом инсулина (кетоз, снижение массы тела) и выраженной симптоматикой [3]. Показания к ранней инсулинотерапии возникают при дефиците инсулина, часто у молодых пациентов с низкой массой тела; у пожилых больных с саркопенией, кахексией, хроническими инфекциями; при ранней манифестации микроангиопатических осложнений; при недостаточной эффективности двух- или трехкомпонентных схем; при выраженной симптоматике, связанной с гипергликемией (слабость, инфекции, кожные заболевания, эректильная дисфункция, никтурия). Концепция раннего старта инсулинотерапии с целью защиты бета-клеток и достижения ремиссии набирает популярность [1, 2]. Вместе с тем существует точка зрения, что ввиду побочных эффектов инсулинотерапии и появления новых эффективных сахароснижающих препаратов инсулин при СД 2-го типа нужно назначать как можно позже [13].

В условиях инсулинотерапии, особенно у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, повышен риск гипогликемии, увеличения массы тела и, возможно, сердечно-сосудистых осложнений. Гиперинсулинемия сама по себе может способствовать дислипидемии и атеросклерозу (ссылки в обзоре) [7]. Тяжелая гипергликемия и другие нежелательные эффекты более вероятны при неадекватной инсулинотерапии. В частности, прибавка веса возможна при использовании смесей инсулинов длительного и короткого действия [3]. Отмечена корреляция сахароснижающего эффекта экзогенного инсулина с увеличением массы тела [14]. В исследовании, сравнивавшем инсулин и ингибиторы ДПП-4 как варианты терапии второй линии, инсулинотерапия была ассоциирована с увеличением веса, общей и сердечно-сосудистой смертностью, а также с риском гипогликемии [15]. В свою очередь, тяжелая гипогликемия связана с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, аритмией и другими осложнениями [1]. Наконец, инсулинотерапия сопряжена с рядом неудобств, особенно для пожилых пациентов. Надежды на будущее возлагаются на сенсорные дозаторы с системой регулирования гликемии. Дозаторы (инсулиновые помпы) — актуальная тема [16], которая выходит за рамки настоящего обзора.

Базальный инсулин часто добавляют к пероральным сахароснижающим препаратам. При отсутствии противопоказаний прием метформина можно продолжать вместе с препаратами инсулина [1]. Считается рациональным добавление инсулина к комбинации метформина с агонистами рецепторов ГПП-1 вви-

ду комплементарности эффектов [2]. Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD) и общество кардиологов (ESC) недавно расширили показания к использованию агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов НГКТ-2 [7, 9]. Согласно систематическому обзору [17], комбинация препаратов инсулина и агонистов рецепторов ГПП-1 эффективна и безопасна. К ее преимуществам относят сравнительно низкий риск гипогликемии, малые дозы инсулина, высокий комплаенс. Эффективность гликемического контроля с помощью комбинации базального инсулина и агонистов рецепторов ГПП-1 примерно соответствовала таковой базального и прандиального инсулинов, однако преимуществом первой комбинации является снижение массы тела. Согласно обзору и метаанализу, базальный инсулин в сочетании с агонистами рецепторов ГПП-1 имеет преимущество также ввиду уменьшения риска гипогликемических состояний [18].

При повышении уровня HbA1c важно своевременно начать инсулинотерапию с целью защиты бета-клеток от липо- и глюкозотоксичности. В частности, для этого применяются сочетания препаратов инсулина с агонистами рецепторов ГПП-1: гларгин и ликсисенатид или деглюдек и лираглутид. В сравнении с отдельными компонентами эти сочетания характеризовались сходной или более высокой эффективностью, комплаенсом и безопасностью (наряду с некоторым увеличением массы тела) [19]. Как уже отмечалось, инсулин дает возможность гибкого и эффективного контроля гликемии. Механизмы действия инсулина и ингибиторов НГКТ-2 комплементарны; сообщалось, что последние повышают чувствительность тканей к инсулину. Согласно метаанализу, эта комбинация эффективно снижает уровень HbA1c и массу тела [20].

Прогноз СД в значительной мере определяется сердечно-сосудистой патологией. В исследовании UGDP продолжительностью 13 лет участвовали 600 пациентов с СД 2-го типа. Различий по заболеваемости инфарктом миокарда, сердечно-сосудистой и общей смертности между группами больных не выявлено [21]. В исследовании DIGAMI инсулин снижал смертность больных с СД 2-го типа после перенесенного инфаркта миокарда. В DIGAMI 2 было уточнено, что при одинаковом уровне гликемического контроля инсулин не имеет преимуществ перед другими сахароснижающими препаратами. В то же время выявлена связь уровней глюкозы и HbA1c со смертностью больных СД 2-го типа после инфаркта миокарда [22].

В исследовании ORIGIN продолжительностью 6,2 года были задействованы 12 537 пациентов (12 % с предиабетом, 88 % с недавно диагностированным СД 2-го типа). Опытная группа получала инсулин гларгин, контрольная группа — стандартную терапию. Между группами не было выявлено различий по об-

щей смертности и сердечно-сосудистым конечным точкам. Среди пациентов с предиабетом в группе инсулинотерапии была снижена частота прогрессирования в манифестный СД одновременно с повышением массы тела и учащением эпизодов тяжелой гипергликемии. Последняя, в свою очередь, ассоциирована с риском сердечно-сосудистых осложнений (смерть при явлениях аритмии) [23]. Согласно ретроспективному анализу данных ORIGIN, риск сердечно-сосудистых конечных точек в группе инсулинотерапии оказался ниже, чем в контрольной группе [24]. В исследовании UKPDS продолжительностью 10 лет [25] интенсивный гликемический контроль (ИГК) с помощью инсулина сопровождался снижением HbA1c и прибавкой массы тела. ИГК снижал риск инфаркта миокарда к концу исследования на 21 %. При ретроспективном анализе данных UKPDS в группе ИГК отмечено снижение смертности [26]. Исследование также подтвердило профилактический эффект ИГК против микрососудистых осложнений [25, 26].

Более поздние исследования ACCORD, ADVANCE и VADT не выявили статистически достоверного снижения смертности и риска макроангиопатических осложнений СД 2-го типа под действием ИГК, а в исследовании ACCORD в условиях ИГК отмечено достоверное повышение сердечно-сосудистой и общей смертности. Во всех названных исследованиях среди средств ИГК использовался инсулин [27–29]. Аналогичные результаты получены также в других исследованиях [30]. Как отмечалось выше, снижение смертности под воздействием ИГК зафиксировано в UKPDS. Однако ADVANCE, ACCORD и VADT включали больных в среднем старшего возраста, с большей длительностью СД; вероятно, их контингент лучше соответствовал генеральной совокупности пациентов с СД 2-го типа. Результаты трех более поздних исследований актуальнее в связи с использованием современной терапии. Что касается макроангиопатических осложнений, то в ACCORD, ADVANCE и VADT отмечено замедленное прогрессирование альбуминурии в условиях ИГК (в ACCORD статистическая достоверность исчезла под конец исследования). ИГК снижал частоту нефропатии в ADVANCE, но не влиял на заболеваемость ретинопатией. Согласно ретроспективному анализу данных ADVANCE, в группе ИГК отмечено снижение частоты нефропатии (но не смертности вследствие нее). Ввиду малого числа случаев выраженной нефропатии к этим данным предлагалось относиться с осторожностью; различия могли быть связаны со сравнительно низким артериальным давлением в группе ИГК. В исследовании ACCORD имелись достоверные различия между группами ИГК и стандартного гликемического контроля по частоте ампутаций, периферической нейропатии, снижению остроты зрения и операций по поводу катаракты. Однако, как уже отмечалось, смертность в ACCORD была выше в группе ИГК [7, 29].

Известно, что ИГК сопровождается риском гипогликемии и другими побочными эффектами, снижением качества жизни многих больных и значительными затратами. Предполагается, что около 20 % пациентов с СД 2-го типа получают ненужное им лечение, в частности, излишне интенсивную инсулинотерапию, ассоциированную с риском гипогликемии [31]. Существует мнение, что связанные с ИГК риски могут превысить ожидаемую пользу по мере увеличения возраста и длительности СД. ИГК может быть показан у относительно молодых больных СД 2-го типа, тогда как пациентам старшего возраста с сердечно-сосудистой патологией ИГК может принести больше nežелательных эффектов, чем пользы [32, 33].

Средний возраст и продолжительность жизни пациентов с СД 2-го типа увеличиваются; вместе с возрастом нарастают риски осложнений, в том числе связанные с гипогликемией. Предложены рекомендации по менеджменту СД 2-го типа в пожилом возрасте [8, 34]. По поводу инсулинотерапии отметим следующее: препараты инсулина назначают при невозможности достигнуть целевых уровней с помощью двух- или трехкомпонентных схем. Добавление инсулина гларгин к пероральной терапии улучшает гликемический контроль и снижает риск гипогликемии по сравнению с усиленной неинсулиновой терапией (например, метформин плюс глибенкламид) [35]. Гларгин и детемир примерно одинаково эффективны у молодых и пожилых пациентов; их применение сопровождается низкой частотой гипогликемии (подробности в обзоре) [34]. Известно, что тяжелая гипогликемия у лиц пожилого возраста сопряжена с риском церебральных и сердечно-сосудистых осложнений, в особенности при наличии атеросклероза.

Общая астенизация и саркопения нередки в пожилом возрасте. Саркопения ассоциирована с инсулинорезистентностью, низкой физической активностью и психосоциальными проблемами. Саркопения может наблюдаться при кахексии или сочетаться с ожирением. Инсулин обладает анаболическим действием и усиливает синтез белков, что оправдывает его назначение при саркопении и кахексии. Иногда приходится балансировать между рисками, связанными с гипогликемией и нехваткой в организме инсулина. Отмечалось, что пожилые пациенты по сравнению с молодыми получают меньше пользы от метформина, а также от ингибиторов НГКТ-2 и агонистов ГПП-1, которые снижают массу тела [3, 34]. Согласно метаанализу, минимум смертности при СД 2-го типа наблюдается при значениях индекса массы тела 28–30 кг/м², что трактуется как лишний вес [36]. Предполагается, что у пожилых пациентов снижение массы тела под воздействием лекарственных средств не увеличивает ожидаемую продолжительность жизни [3]. Особое значение в пожилом возрасте имеют артериальная гипертензия и дислипидемия. Инсулинотерапия в пожилом возрасте требует индивидуального подхода. Как правило, предпочтительны относитель-

но простые схемы, в особенности при коморбидности и общей слабости. Целевые уровни HbA1c и глюкозы определяются с учетом возраста, показателей физического и психического здоровья, сопутствующих заболеваний и социально-экономических условий. Отмечена тенденция увеличения с возрастом индивидуальных целевых уровней вплоть до рекомендаций гликемического контроля только при наличии связанных с гипергликемией симптомов [11].

Заключение

Своевременное назначение инсулина при СД 2-го типа делает возможным эффективный гликемический контроль, снижение липо- и глюкозотоксичности, а также защиту бета-клеток. Не исключено, что стимулирующие секрецию инсулина препараты рано или поздно способствуют нарушению функции бета-клеток. Помимо инсулина, со стимуляцией бета-клеток не связано действие следующих лекарственных средств: метформин, ингибиторы НГКТ-2, тиазолидиндионы, акарбоза.

Выделяют следующие группы показаний к раннему назначению инсулина при СД 2-го типа: впервые выявленный СД с выраженной гипергликемией и клинической симптоматикой, значительным дефицитом инсулина, невозможность поддержания целевого уровня HbA1c, в особенности при наличии осложнений диабета, хронических инфекций, саркопении или другой сопутствующей патологии, на которую можно воздействовать с помощью инсулина. Наконец, показания возникают при острых заболеваниях, тяжелых инфекциях, хирургических операциях.

К нежелательным эффектам инсулинотерапии относятся гипогликемия и прибавка массы тела. Гиперинсулинемия может способствовать дислипидемии и атеросклерозу. По мере увеличения возраста связанные с ИГК риски могут превысить ожидаемый полезный эффект. Проведение ИГК имеет смысл у относительно молодых больных СД 2-го типа, тогда как пациентам старшего возраста с латентной или явной сердечно-сосудистой патологией ИГК может принести больше нежелательных эффектов, чем пользы. Очевидно, подход должен быть индивидуальным, с учетом возраста, клинико-лабораторных показателей, сопутствующих заболеваний, предпочтений и возможностей пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

References

1. Hanefeld M, Fleischmann H, Siegmund T, Seufert J. Rationale for Timely Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Ther.* 2020 Aug;11(8):1645-1666. doi:10.1007/s13300-020-00855-5.

2. Owens DR. Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2013 Sep;15(9):776-85. doi:10.1089/dia.2013.0081.

3. Gendeleka GF, Gendeleka AN. Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2020;16(1):86-91. doi:10.22141/2224-0721.16.1.2020.199130. (in Russian).

4. Ferrannini E, Mari A. β -Cell function in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2014 Oct;63(10):1217-27. doi:10.1016/j.metabol.2014.05.012.

5. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet.* 2008 May 24;371(9626):1753-60. doi:10.1016/S0140-6736(08)60762-X.

6. Pistrosch F, Köhler C, Schaper F, Landgraf W, Forst T, Hanefeld M. Effects of insulin glargine versus metformin on glycemic variability, microvascular and beta-cell function in early type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2013 Aug;50(4):587-95. doi:10.1007/s00592-012-0451-9.

7. Jargin SV. Some aspects of the drug therapy of type 2 diabetes mellitus in overweight patients. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2019;15(5):410-8. doi:10.22141/2224-0721.15.5.2019.180046. (in Russian).

8. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033.

9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.

10. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020 Feb;43(2):487-493. doi:10.2337/dci19-0066.

11. Riddle MC, Gerstein HC, Holman RR, et al. A1C Targets Should Be Personalized to Maximize Benefits While Limiting Risks. *Diabetes Care.* 2018 Jun;41(6):1121-1124. doi:10.2337/dci18-0018.

12. Aschner P. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Am J Ther.* 2020 Jan/Feb;27(1):e79-e90. doi:10.1097/MJT.0000000000001088.

13. Jacob S. Insulin therapy: as late as possible. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016 Apr;141(8):579-80. doi:10.1055/s-0042-102890. (in German).

14. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord.* 2018 Apr;23(2):149-157. doi:10.1007/s40519-018-0481-6.

15. Nyström T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Second line initiation of insulin compared with DPP-4 inhibitors after metformin monotherapy is associated with increased risk of all-cause mortality, cardiovascular events, and severe hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jan;123:199-208. doi:10.1016/j.diabres.2016.12.004.

16. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in the

Hospital. *Diabetes Care*. 2018 Aug;41(8):1579-1589. doi:10.2337/dci18-0002.

17. Cimmaruta D, Maiorino MI, Scavone C, et al. Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup2):77-83. doi:10.1080/14740338.2016.1221402.

18. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014 Dec 20;384(9961):2228-34. doi:10.1016/S0140-6736(14)61335-0.

19. Wysham CH, Campos C, Kruger D. Safety and Efficacy of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) and Insulin Glargine U100/Lixisenatide (iGlarLixi), Two Novel Co-Formulations of a Basal Insulin and a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, in Patients With Diabetes Not Adequately Controlled on Oral Antidiabetic Medications. *Clin Diabetes*. 2018 Apr;36(2):149-159. doi:10.2337/cd17-0064.

20. Tang H, Cui W, Li D, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jan;19(1):142-147. doi:10.1111/dom.12785.

21. Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1996 Jan 1;124(1 Pt 2):104-9. doi:10.7326/0003-4819-124-1_part_2-199601011-00005.

22. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005 Apr;26(7):650-61. doi:10.1093/eurheartj/ehi199.

23. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26;367(4):319-28. doi:10.1056/NEJMoa1203858.

24. ORIGIN Trial Investigators; Mellbin LG, Rydén L, Rid-dle MC, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(40):3137-44. doi:10.1093/eurheartj/ehi332.

25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.

26. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. doi:10.1056/NEJMoa0806470.

27. Pothineni NV, Mehta JL. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sep 3;373(10):977-8. doi:10.1056/NEJMc1508386.

28. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al; ADVANCE-ON

Collaborative Group. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):694-700. doi:10.2337/dc15-2322.

29. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010 Aug 7;376(9739):419-30. doi:10.1016/S0140-6736(10)60576-4.

30. Haghghatpanah M, Nejad ASM, Haghghatpanah M, Thunga G, Mallayasamy S. Factors that Correlate with Poor Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Complications. *Osong Public Health Res Perspect*. 2018 Aug;9(4):167-174. doi:10.24171/j.phrp.2018.9.4.05.

31. Ghabban SJ, Althobaiti B, Farouk IM, et al. Diabetic Complications and Factors Affecting Glycemic Control Among Patients With Type II Diabetes Mellitus Attending the Chronic Illness Clinics at Tabuk, Saudi Arabia. *Cureus*. 2020 Nov 24;12(11):e11683. doi:10.7759/cureus.11683.

32. Huri HZ, Lim LP, Lim SK. Glycemic control and antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus patients with renal complications. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Aug 7;9:4355-71. doi:10.2147/DDDT.S85676.

33. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129-39. doi:10.1056/NEJMoa0808431.

34. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Meneilly GS, Knip A, Miller DB, Sherifali D, Tessier D, Zahedi A. Diabetes in Older People. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S283-S295. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.021.

35. Papa G, Fedele V, Chiavetta A, et al. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. *Acta Diabetol*. 2008 Mar;45(1):53-9. doi:10.1007/s00592-007-0023-6.

36. Kwon Y, Kim HJ, Park S, Park YG, Cho KH. Body Mass Index-Related Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Heterogeneity in Obesity Paradox Studies: A Dose-Response Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017 Jan 3;12(1):e0168247. doi:10.1371/journal.pone.0168247.

Received 02.02.2021

Revised 18.02.2021

Accepted 02.03.2021 ■

Information about author

Sergei V. Jargin, MD, Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 115184, Russia; e-mail: sjargin@mail.ru; contact phone: +7 (495) 951-67-88; https://orcid.org/0000-0003-4731-1853.

Conflicts of interests. Authors declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

S.V. Jargin

RUDN University, Moscow, Russian Federation

Timely insulin administration in type 2 diabetes mellitus: pros and cons

Abstract. The timely insulin administration can promptly normalize the blood glucose level. Indications for early insulin therapy include severe insulin deficiency, often in young patients with low body weight; elderly people with sarcopenia and chronic infections; early manifestation of microvascular complications; insufficient effectiveness of two- or three-component combinations of anti-diabetic drugs; severe symptoms associated with hyperglycemia. Adequate insulin therapy reduces lipo- and glucotoxicity, protects beta cells, other tissues and organs from damage. At the same time, there is an opinion that, in view of adverse effects of exogenous insulin and appearance of new anti-diabetic drugs, the insulin therapy should be started as late as possible. Adverse effects include the risk of hypoglycemia, weight gain and possibly also cardiovascular complications. Combinations of insulin with other hypoglycemic drugs are discussed. There is a tendency for

the target glycemic levels to increase with age. Obviously, the approach must be individual, taking into account the age, clinical and laboratory data, comorbidities and preferences of patients. Hyperinsulinemia itself can contribute to dyslipidemia and atherosclerosis. Severe hyperglycemia and other adverse effects are more likely with inadequate insulin therapy. In particular, weight gain is possible with long-acting and short-acting insulin mixtures. Correlation of the glucose-lowering effect of exogenous insulin with an increase in body weight was noted. In turn, severe hypoglycemia is associated with major adverse cardiovascular events, arrhythmias, and other complications. Finally, insulin therapy comes with a number of inconveniences, especially for older patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; glycemic control; insulin therapy

Яргін С.В.

Російський університет дружби народів, м. Москва, Російська Федерація

Раннє призначення інсуліну при цукровому діабеті 2-го типу: плюси і мінуси

Резюме. Своєчасне призначення інсуліну дозволяє швидко нормалізувати рівень глікемії. Показання до ранньої інсулінотерапії виникають при дефіциті інсуліну, часто у молодих пацієнтів з низькою масою тіла; у літніх хворих із саркопенією, хронічними інфекціями; при ранній маніфестації мікроангіопатичних ускладнень; при недостатній ефективності дво- або трикомпонентних схем; при вираженій симптоматиці, пов'язаній з гіперглікемією. Адекватна інсулінотерапія зменшує ліпо- і глюкозотоксичність, захищає бета-клітини, інші тканини та органи від ушкодження. Разом з тим є думка, що через несприятливі ефекти екзогенного інсуліну і впровадження нових цукрознижуючих препаратів інсулінотерапію потрібно розпочинати якомога пізніше. До небажаних ефектів належать ризик гіпоглікемії, збільшення маси тіла та, можливо, серцево-судинних ускладнень. Обговорю-

ється поєднання інсулінотерапії з іншими цукрознижуючими препаратами. Відзначається тенденція до збільшення з віком цільових рівнів глікемії. Гіперінсулінемія сама по собі може сприяти дисліпідемії й атеросклерозу. Тяжка гіперглікемія та інші небажані ефекти більш вірогідні при неадекватній інсулінотерапії. Зокрема, збільшення ваги можливе при використанні сумішей інсулінів тривалої та короткої дії. Відзначена кореляція цукрознижуючого ефекту екзогенного інсуліну зі збільшенням маси тіла. У свою чергу, тяжка гіпоглікемія пов'язана з основними несприятливими серцево-судинними подіями, аритмією та іншими ускладненнями. Нарешті, інсулінотерапія пов'язана з низкою незручностей, особливо для літніх пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; глікемічний контроль; інсулінотерапія