



УДК 612.352.121:616.379–053.9

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-235-3-236-244>

Метаболические фенотипы старческой астении и течение сахарного диабета 2 типа

Батршина Л.А.¹, Булгакова С.В.², Курмаев Д.П.², Тренева Е.В.², Косарева О.В.², Мерзлова П.Я.², Шаронова Л.А.², Долгих Ю.А.², Первыйшин Н.А.², Булгаков А.С.³, Романенко Е.А.¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 6», (ул. Советской Армии, д. 56, г. Самара, 443067, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет», (ул. Молодогвардейская, д. 244, г. Самара, 443100, Россия)

Для цитирования: Батршина Л.А., Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Тренева Е.В., Косарева О.В., Мерзлова П.Я., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А., Первыйшин Н.А., Булгаков А.С., Романенко Е.А. Метаболические фенотипы старческой астении и течение сахарного диабета 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 236–244 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-236-244

✉ Для переписки:	Батршина Лилия Александровна, заведующий эндокринологическим отделением № 1 круглосуточного стационара
Булгакова	Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии
Светлана	Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
Викторовна	Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
osteoporosis63	Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
@gmail.com	Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии
	Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
	Долгих Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
	Первыйшин Николай Александрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии
	Булгаков Алексей Сергеевич, аспирант кафедры технологии твердых химических веществ
	Романенко Екатерина Александровна, врач-эндокринолог эндокринологического отделения № 1 круглосуточного стационара

Резюме

Распространенность сахарного диабета (СД) увеличивается с возрастом. В настоящее время синдром старческой астении (ССА, хрупкость) у больных СД 2 типа считается дополнительным осложнением к традиционным микро- и макрососудистым. ССА вызывает изменения состава тела и метаболизма, формируя определенные фенотипы, которые влияют на течение СД 2 типа, выбор целевых показателей гликемии и сахароснижающей терапии.

EDN: EDCVLZ



Анализу метаболических изменений и фенотипов, связанных с ССА, их влиянию на течение СД 2 типа, выбор сахароснижающей терапии и целевых значений гликемии посвящена данная статья.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром старческой астении, пожилые люди, сахароснижающая терапия, гликемия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Metabolic phenotypes of frailty and the course of type 2 diabetes mellitus

L.A. Batrshina¹, S.V. Bulgakova², D.P. Kurmaev², E.V. Treneva², O.V. Kosareva², P.Ya. Merzlova², L.A. Sharonova², Yu.A. Dolgikh², N.A. Pervyshin², A.S. Bulgakov³, E.A. Romanenko¹

¹ Samara Samara City Hospital No. 6, (56, Sovetskoy Armii Str., Samara, 443067, Russia)

² Samara State Medical University, (89, Chapaevskaja Str., 443099, Russia)

³ Samara State Technical University, (244, Molodogvardeyskaya Str., Samara, 443100, Russia)

For citation: Batrshina L.A., Bulgakova S.V., Kurmaev D.P., Treneva E.V., Kosareva O.V., Merzlova P.Ya., Sharonova L.A., Dolgikh Yu.A., Pervyshin N.A., Bulgakov A.S., Romanenko E.A. Metabolic phenotypes of frailty and the course of type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 236–244. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-236-244

✉ Corresponding author:	Liliya A. Batrshina, Head of the Endocrinology Department No. 1
Svetlana V. Bulgakova	Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, Associate Professor, Head of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN: 9908-6292
Bulgakova osteoporosis63@gmail.com	Dmitry P. Kurmaev, PhD (Medicine), Associate Professor of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0003-4114-5233, SPIN: 2179-5831
	Ekaterina V. Treneva, PhD (Medicine), Associate Professor of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0003-0097-7252, SPIN: 3522-7865
	Olga V. Kosareva, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0009-0006-4531-9682
	Polina Y. Merzlova, assistant of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0009-0004-6243-6528
	Lyudmila A. Sharonova, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0001-8827-4919
	Yuliya A. Dolgikh, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0001-6678-6411
	Nikolai A. Pervyshin, PhD (Medicine), assistant of department of endocrinology and geriatrics; ORCID: 0000-0002-9609-2725
	Aleksei S. Bulgakov, postgraduate student at the Department of Technology of Solid Chemicals; ORCID: 0009-0009-2115-0546
	Ekaterina A. Romanenko, Endocrinologist of the Endocrinology Department No. 1

Summary

The prevalence of diabetes mellitus (DM) increases with age. Currently, frailty syndrome (FSS, frailty) in patients with type 2 DM is considered an additional complication to traditional micro- and macrovascular complications. FSS causes changes in body composition and metabolism, forming certain phenotypes that affect the course of type 2 DM, the choice of target glycemic values and hypoglycemic therapy.

This article is devoted to the analysis of metabolic changes and phenotypes associated with FSS, their impact on the course of type 2 DM, the choice of hypoglycemic therapy and target glycemic values.

Keywords: diabetes mellitus, frailty syndrome, elderly people, hypoglycemic therapy, glycemia

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) у людей в возрасте 20–79 лет в мировой популяции составляет около 10,5%, ожидается, что к 2045 году этот показатель вырастет на 46%. В связи с увеличением продолжительности жизни СД 2 типа болеет почти половина людей старше 65 лет и 24% – в возрасте 75–79 лет [1]. В настоящее время синдром старческой астении (CCA, хрупкость) у больных СД 2 типа считается дополнительным осложнением к традиционным микро- и макрососудистым [2]. CCA определяется как состояние повышенной уязвимости организма к психологическим и физическим стрессовым факторам из-за снижения с возрастом физиологического резерва, что приводит

к развитию неблагоприятных исходов, включая повышенный риск госпитализации, инвалидности, летального исхода [3]. Распространенность CCA увеличивается с возрастом, достигая 25% у людей 85 лет и старше, а у людей пожилого и старческого возраста с СД – 32–48% [3, 4]. По данным Abdelhafiz A.H. et al. (2021), CCA может вызывать изменения состава тела и метаболизма, которые влияют на течение СД 2 типа [5]. Действующие в настоящее время зарубежные и отечественные клинические рекомендации рассматривают пожилых людей как хрупких, прехрупких, крепких, не беря во внимание метаболические фенотипы, вызванные CCA и их влияние на целевые показатели

гликемии и выбор сахароснижающей терапии [6, 7, 8]. В связи с этим, в данной работе проведен анализ метаболических изменений и фенотипов,

связанных с ССА, их влияние на течение СД 2 типа, выбор сахароснижающей терапии и целевые значения гликемии.

Сахарный диабет и синдром старческой астении

СД и ССА – это два взаимосвязанных заболеваний. По мнению Chhetri J.K. et al. (2017), гипергликемия увеличивает риск развития хрупкости даже у людей с предиабетом [4]. Ряд исследований показал, что риск ССА увеличивается пропорционально уровням гипергликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c) [9, 10]. Связь между СД 2 типа и хрупкостью усиливается при наличии коморбидных с СД заболеваний, таких как артериальная гипертензия, а также микро- и макрососудистых осложнений, связанных с нарушением углеводного обмена. Гипогликемия и низкий уровень HbA1c на 44% увеличивают риск возникновения ССА, а также падений и переломов [11–14]. Таким образом, гликемия и ССА, по-видимому, имеют U-образную взаимосвязь [15]. Установлено, что гипергликемия увеличивает риск хрупкости из-за связанных с ней микро- и макрососудистых осложнений,

хронического, вялотекущего воспаления, окислительного стресса и митохондриальной дисфункции [14]. С другой стороны, по мнению Rogers, S.C. et al. (2013), гипогликемия может увеличивать риск ССА из-за повреждения эндотелия и сосудистых осложнений [16]. Низкий уровень HbA1c связан с цереброваскулярной патологией и снижением когнитивных функций, что увеличивает риск хрупкости [17]. Morita, T. et al. (2017) обнаружили, что хотя низкий уровень HbA1c связан с инвалидностью и потребностью в уходе, деменция является основным фактором, определяющим эту потребность [14]. По данным ряда авторов, хрупкость и прехрупкость повышают риск возникновения СД 2 типа за счет инсулинорезистентности, нарушения регуляции углеводного обмена, что и объясняет двунаправленную взаимосвязь между двумя нозологиями [18, 19].

Старение и сахарный диабет

Старение связано с изменениями состава тела, увеличивающими риск развития СД 2 типа. Так, после 45 лет на 6% за десятилетие уменьшается мышечная масса, являющаяся основной тканью, ответственной за утилизацию глюкозы, а висцеральный жир увеличивается, что приводит к повышению инсулинорезистентности и гипергликемии [20, 21]. Кроме того, уменьшение физической активности с возрастом приводит к увеличению веса тела за счет жировой ткани, изменению распределения жировой ткани, заключающееся в потере подкожного жира и увеличении висцерального, отложении эктопического жира, особенно внутримышечно, что еще больше увеличивает инсулинорезистентность [22, 23]. Более того, с возрастом происходит снижение количества и функции β -клеток, что приводит к уменьшению секреции инсулина примерно на 0,7% в год [24]. Старение связано с физиологическим нарушением секреции

глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозависимого инсулинопротропного полипептида (ГИП), играющих важную роль в поддержании роста и пролиферации β -клеток, что способствует их дисфункции [25, 26]. Снижение секреции половых гормонов с возрастом приводит к снижению сухой мышечной массы подкожного жира, увеличению веса тела и висцерального жира, что является еще одним фактором, способствующим повышению инсулинорезистентности [27, 28]. Кроме того, вышеописанное изменение распределения мышечной и жировой тканей с возрастом приводит к снижению секреции миоцитами полезных миокинов и увеличению секреции адипокинов жировыми клетками, что приводит к росту инсулинорезистентности, окислительного стресса, хронического, вялотекущего воспаления, митохондриальной и эндотелиальной дисфункции и риску развития СД 2 типа и его осложнений [29, 30].

Течение сахарного диабета

Генотип, факторы окружающей среды, ожирение и инсулинорезистентность предрасполагают к СД2 и гипергликемии [31]. Развитие инсулинорезистентности, снижение функции и количества β -клеток связаны с эктопическим отложением адипоцитов в скелетно-мышечной ткани, печени и поджелудочной железе. Увеличение секреции инсулина для преодоления инсулинорезистентности изначально компенсирует гипергликемию для поддержания уровня глюкозы в крови в нормальном диапазоне [32]. Со временем гиперсекреция инсулина оказывается недостаточной для

контроля нормогликемии, развивается сначала предиабет, а затем СД 2 типа. Предиабет (нарушение глюкемии натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе) – это состояние, при котором уровень глюкозы в крови выше нормы, но еще не достигает диабетического диапазона. С продолжающимся снижением количества и функции β -клеток предиабет прогрессирует, гипергликемия становится стойкой, развивается явный СД 2 типа, требующий индивидуального подбора сахароснижающей терапии для поддержания гликемии в целевом диапазоне [33].

Влияние синдрома старческой астении на состав тела

ССА связан с потерей мышечной массы или саркопенией, а снижение силы и функции мышц является критерием хрупкости. Однако ССА не

влияет в равной степени на потерю различных типов мышечных волокон. С развитием хрупкости наблюдается большая потеря мышечных волокон

II типа, чем первого, обладающих меньше окислительными, но больше гликогенитическими свойствами. Низкие окислительные свойства данных волокон способствуют большему запасу внутримышечных липидов, что увеличивает инсулинерезистентность и гипергликемию. Напротив, волокна типа I из-за своих высоких окислительных качеств имеют меньше запасов внутримышечных липидов и более высокую чувствительность к инсулину. В связи с этим, индивидуальная чувствительность к инсулину зависит от того, какой тип мышечных волокон является доминирующим [34]. Исследование Sonjak V. et al. (2019) показало

значительную потерю мышечных волокон типа II и резкое снижение соотношения размеров волокон типов II/I у хрупких пожилых женщин старческого возраста [35]. St-Jean-Pelletier F. et al. (2017) также обнаружили значительное снижение волокон типа II по сравнению с типом I (47% против 17%) у мужчин с преастенией [36]. Ряд авторов пришли к выводу, что увеличение возраста связано со значительной атрофией мышечных волокон типа II [37, 38].

Таким образом, ССА, в целом, связан с ускоренной потерей преимущественно мышечных волокон II типа, что способствует развитию инсулинерезистентности.

Влияние синдрома старческой астении на течение сахарного диабета 2 типа

В настоящее время продолжается изучение хрупкости и связанных с ней метаболических изменений. Известно, что развитие ССА влияет на состав тела (снижение веса тела, мышечной массы), что изменяет метаболический профиль, и это влияет на течение СД 2 типа. Однако, хрупкий человек может иметь ожирение [39]. Watanabe D. et al. (2020) показали, что связь между ССА и индексом массы тела (ИМТ) имеет U-образную кривую [40]. Таким образом, при потере мышечных волокон, мышечной массы, накоплении висцерального жира и потере/или увеличении веса чувствительность к инсулину будет различаться у хрупких людей. ССА можно рассматривать как метаболическое заболевание, варьирующееся от анорексической мальнутриции на одном конце метаболического спектра до саркопенического ожирения на другом. Между этими двумя фенотипами будут люди с различной степенью соотношения жировой ткани/мышечной массы и соответственно разной степенью чувствительности к инсулину. Вероятно, что вышеупомянутые два фенотипа на обоих концах спектра оказывают значительное метаболическое влияние на течение СД 2 типа [39].

При саркопеническом фенотипе ожирения течение СД 2 типа ускоряется в связи с увеличением количества висцерального жира и уменьшения мышечной массы, что увеличивает инсулинерезистентность и способствует гипергликемии. Кроме того, для людей с саркопеническим ожирением характерен общий неблагоприятный метаболический профиль и дислипидемия [41]. Также у них наблюдается дифференциальная потеря окислительных мышечных волокон I типа, что еще больше способствует инсулинерезистентности, нарушениям углеводного и липидного обменов. Кроме того, малоподвижный образ жизни у людей с ожирением и саркопенией увеличивает отложение внутримышечного жира, что еще больше увеличивает инсулинерезистентность. Развитие саркопенического ожирения усиливает возрастной дисбаланс мышц и жира. Скелетные мышцы являются эндокринным органом, который секreteирует медиаторы, известные как миокины. Миокины способствуют повышению чувствительности к инсулину, усвоению глюкозы, окислению жирных кислот и расходу энергии [42]. Аналогичным образом, жировая ткань проявляет эндокринную функцию, секreteируя

адипокины, которые являются важными медиаторами различных метаболических процессов, таких как окисление жирных кислот. Однако при ожирении жировая ткань становится дисфункциональной, способствуя воспалению, дислипидемии и инсулинерезистентности [43]. Таким образом, при саркопеническом ожирении ускоряется возрастной дисбаланс мышечной и жировой ткани, способствуя неблагоприятному метаболическому состоянию, которое еще больше увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с СД 2 типа, за счет увеличения окислительного стресса и митохондриальной дисфункции [29].

При мальнутриции течение СД 2 типа замедляется из-за значительной потери веса. У ряда пожилых людей снижение потребления белка увеличивается с возрастом [44]. Это особенно характерно для людей, живущих в домах престарелых [45]. Мальнутриция может быть физиологической из-за возрастных изменений желудочно-кишечного тракта, таких как снижение моторики, секреции слюны и желудочного сока, нарушение жевания, и это может усугубляться сопутствующими заболеваниями, такими, как деменция и ССА [46]. Распространенность мальнутриции составляет около 21,2% и является самой высокой среди жителей домов престарелых (34,1%) [45]. Аналогично, распространенность ССА, по данным Campitelli M.A. et al. (2016), составляла от 12,7 до 28,2% и является самой высокой (от 19,5 до 44,1%) у проживающих в домах престарелых [47]. При мальнутриции отмечается преобладающая потеря мышечных волокон типа II, что приводит к снижению инсулинерезистентности. Goulet E.D. et al. (2009) показали повышенную резистентность к инсулину у хрупких пожилых людей только при наличии абдоминального ожирения, в то время как инсулинерезистентность была сравнима у хрупких без ожирения и здоровых пожилых людей [48]. Известно, что потеря веса улучшает чувствительность к инсулину в таких органах, как печень и скелетные мышцы, и уменьшает отложение жировой ткани в поджелудочной железе, что улучшает секрецию инсулина β-клетками, нормализацию гликемии и HbA1c [49].

В связи с этим, выбор сахароснижающих препаратов должен производиться с учетом фенотипов ССА. Так, при фенотипе саркопенического

ожирения наиболее обоснованным будет назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа (SGLT-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1RA) из-за их способности благоприятно влиять на снижение веса и оказывать сердечно-сосудистую протекцию. Ведь по сравнению с ожирением или саркопенией по отдельности, саркопеническое ожирение связано с инсулинерезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, которые приводят к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний, острых событий, а также летального исхода [50, 51].

Кроме того, ожирение увеличивает риск альбуминурии и хронической болезни почек (ХБП) [52] в связи с повышенной секрецией провоспалительных адипокинов жировыми клетками и повышенной резистентностью к инсулину, влияющих на функцию клубочков и увеличивающих альбуминурию [53]. Кроме того, ожирение приводит к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая тесно связана с инсулинерезистентностью, дисгликемией и артериальной гипертензией и с повышенным сердечно-сосудистым риском [54]. Ингибиторы GLP-1RA и SGLT-2 показали значительное снижение основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркта, инфаркта миокарда) и связанной с ними летальности, общей смертности, госпитализации по поводу сердечной недостаточности, а также кардиоренальную протекцию [55, 56]. Кроме того, ингибиторы SGLT-2 продемонстрировали благоприятное влияние на функцию эндотелия микрососудистого русла в исследованиях на животных, что может иметь положительное значение для людей [57]. Прием ингибиторов SGLT-2 в течение 12 недель связан с нефропротекцией, снижением массы тела на 2–4 кг за счет ежедневного выделению с мочой 60–80 г глюкозы и потерей 240–320 калорий, артериального давления на 5–6/1–2 мм рт. ст. за счет осмотического диуреза [58]. Как GLP-1RA, так и ингибиторы SGLT-2 нормализуют печеночные ферменты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и гистологическими признаками неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и снижают содержание жира в печени [59] за счет снижения липогенеза, общего количества жировой ткани, воспалительных маркеров и окислительного стресса, а также стимулирования окисления свободных жирных кислот [60]. Помимо благоприятного метаболического профиля эти препараты характеризуются низким риском гипогликемии, который сопоставим или даже ниже, чем у групп плацебо. Еще одним преимуществом плейотропных эффектов данных препаратов является снижение полипрагмазии в дополнительном назначении диуретиков и/или гипотензивных средств [61].

В настоящее время не существует конкретной цели контроля гликемии для каждого метаболического фенотипа, в связи с отсутствием исследований. Общая цель HbA1c < 7,5–8,5%

предлагается в рекомендациях для людей пожилого и старческого возраста с/без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии, функционально независимых/зависимых [60, 61]. Нужно отметить, что более низкая цель HbA1c < 7,5% должна быть у людей пожилого и старческого возраста функционально независимых без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии [62]. В дополнение к антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии улучшение мышечной силы может существенно снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний [63]. Физические упражнения в сочетании с адекватным питанием могут помочь восстановить мышечную массу и функцию. Сокращение мышц во время тренировок с упражнениями высвобождает защитные миокины, которые снижают вредное воздействие провоспалительных адипокинов, связанных с саркопеническим ожирением [64]. Силовые тренировки увеличивают мышечную массу, в то время как аэробные упражнения уменьшают жировые отложения, поэтому сочетание обоих типов упражнений лучше, чем любой из них по отдельности [22]. Электромиостимуляция всего тела, йога, вибрация или тай-чи являются другими формами упражнений для людей с ограниченными возможностями [65, 66]. Для снижения жировых отложений и достижения идеального веса тела без потери мышечной массы требуется ежедневное потребление белка 1–1,2 г/кг, включающее незаменимые аминокислоты, особенно лейцин [44].

Напротив, при фенотипе анорексической мальнутриции у больных ССА и СД 2 типа необходимо раннее назначение инсулина. Анаболические свойства инсулина включают в себя контроль поглощения глюкозы периферическими тканями, гликогенеза, липогенеза и синтеза белка скелетных мышц, что приводит к увеличению веса. Он также снижает выработку глюкозы, подавляя гликогенолиз и гликолиз [67]. Ряд исследований обнаружили, что эндогенный инсулин значительно и положительно коррелирует с массой скелетных мышц; низкие уровни инсулина связаны с саркопенией, а инсулиновая терапия улучшает индекс скелетных мышц и мышечную массу, замедляет прогрессирование саркопении [68, 69]. Основным недостатком инсулиновой терапии является парентеральный путь введения и риск гипогликемии. Аналоги инсулина длительного действия максимально подходят для данного фенотипа ССА из-за их удобного введения один раз в день и низкого риска гипогликемии из-за малой вариабельности уровня и большой продолжительности действия по сравнению с человеческими инсулинами средней продолжительности действия [70, 71]. Было показано, что аналоги инсулина улучшают контроль уровня глюкозы, снижая ее вариабельность, повышают качество жизни, сокращают количество визитов в отделение неотложной помощи или госпитализаций из-за тяжелой гипогликемии и снижают общий риск гипогликемии, особенно

ночью, по сравнению с человеческими инсулинами средней продолжительности действия. Простота и безопасность схем лечения аналогами инсулина могут преодолеть традиционные барьеры начала терапии инсулином, такие как страх гипогликемии, сложные схемы, беспокойство по поводу частых инъекций и мониторинга уровня глюкозы в крови [70, 71, 72].

Кроме того, по данным Bahat G. et al. (2023) сахароснижающая терапия может быть деинтенсифицирована или полностью отменена у пациентов с ССА и СД 2 типа со значительной потерей веса и анорексией без ухудшения уровня HbA1c [73]. Характерными особенностями этих пациентов были проживание в доме престарелых, множественные сопутствующие заболевания, пожилой и старческий возраст, низкий уровень HbA1c и значительная потеря веса [73]. При широком диапазоне целевых показателей HbA1c (<7,5–8,5%), предложенных клиническими

рекомендациями, более высокий уровень HbA1c (8,0–8,5%) был связан с низким риском гипогликемии, острых сердечно-сосудистых событий, падений у хрупких, полиморбидных пациентов [74]. Однако значение HbA1c > 9,0% ассоциировалось с повышенной смертностью. При ожидаемой продолжительности жизни менее 5 лет речь не идет о целевых значениях HbA1c, важно избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии, что будет способствовать улучшению физических, когнитивных функций и поддержанию качества жизни [8, 74]. Аналоги инсулина длительного действия будут подходящим выбором ранней терапии СД 2 типа при этом хрупком фенотипе [75]. В дополнение к фармакологической терапии, адекватное питание, насколько это возможно, и силовые, а не аэробные, физические нагрузки могут помочь улучшить функциональный статус людей пожилого и старческого возраста с СД 2 типа и ССА фенотипа анорексической мальнутриции [76].

Перспективы дальнейших исследований

В данной статье мы предположили, что два противоположных фенотипа ССА, саркопенической ожирение и анорексическая мальнутриция, вероятно, имеют значительные метаболические различия, которые влияют на течение СД 2 типа и выбор сахароснижающей терапии. Подобной точки зрения придерживаются и Xiong X.F. et al. (2021), считающие, что СД 2 типа может иметь разные фенотипы с различной резистентностью к инсулину и течением заболевания [77]. Тем не менее, изучение спектра метаболических фенотипов ССА требует дальнейшего продолжения. В будущих клинических исследованиях важно стратифицировать фенотипы хрупких пациентов с самого начала для определения подходящих гликемической цели и сахароснижающей терапии. Многообещающие дополнительные плейотропные эффекты GLP-1RA и ингибиторов SGLT-2 снижают риск сердечно-почечных осложнений, что может оказывать протективное влияние на развитие ССА. Кроме того, в исследованиях

на животных было показано, что GLP-1RA улучшает когнитивную функцию, снижает накопление пептида амилоида- β в мозге при болезни Альцгеймера, влияет на уровень дофамина при болезни Паркинсона и уменьшает ишемию головного мозга. Следовательно, существует потенциал применения этих препаратов в схемах терапии нейродегенеративных заболеваний у людей [78]. Хотя ряд работ показали положительное влияние ингибиторов SGLT-2 на саркопению, действие GLP-1RA и ингибиторов SGLT-2 на силу, массу и функцию скелетных мышц требует дальнейшего изучения [79]. Аналогичным образом, необходимы исследования для дальнейшего изучения потенциального анаболического эффекта инсулина на мышечную функцию у хрупких людей пожилого и старческого возраста с СД 2 типа. В настоящее время есть данные о разработке нового аналога инсулина с введением один раз в неделю, что является более удобным и способствовать хорошему комплаенсу у данной группы больных [80].

Заключение

В пожилом и старческом возрасте ССА тесно связан с СД 2 типа и является его осложнением. Похоже, что хрупкость имеет широкий спектр метаболических фенотипов, которые влияют на течение СД 2 типа. Фенотип саркопенического ожирения характеризуется повышенной резистентностью к инсулину из-за сочетания увеличенного висцерального жира и уменьшенной массы скелетных мышц. С другой стороны, фенотип анорексической мальнутриции характеризуется значительной потерей веса и сниженной резистентностью к инсулину. Два диаметрально противоположных фенотипа влияют на течение СД 2 типа, выбор цели гликемии и сахароснижающей терапии. GLP-1RA и ингибиторы SGLT-2 являются разумным выбором

ранней терапии при фенотипе хрупкости «саркопеническое ожирение» из-за их влияния на снижение веса и кардиопротекторных свойств. Основное внимание необходимо уделять интенсификации терапии и снижению сердечно-сосудистого риска. С другой стороны, аналоги инсулина длительного действия являются более подходящим выбором при фенотипе хрупкости «анорексическая мальнутриция» из-за их анаболических и весопротекторных свойств, простоты введения и более низкого риска гипогликемии по сравнению с человеческими инсулинами средней продолжительности действия. Основное внимание в данном случае уделяется деинтенсификации терапии, контролю симптомов и поддержанию качества жизни.

Литература | References

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pr.* 2021; 183. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Assar M.E., Laosa O., Rodríguez Mañas L. Diabetes and frailty. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care.* 2019;22:52–57. doi: 10.1097/MCO.0000000000000535.
3. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(1):11–46. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
Tkacheva О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11–46. doi: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
4. Chhetri J.K., Zheng Z., Xu X. et al. The prevalence and incidence of frailty in Pre-diabetic and diabetic communitydwelling older population: Results from Beijing longitudinal study of aging II (BLSA-II). *BMC Geriatr.* 2017;17:1–8. doi: 10.1186/s12877-017-0439-y.
5. Abdelhafiz A.H., Emmerton D., Sinclair A.J. Impact of frailty metabolic phenotypes on the management of older people with type 2 diabetes mellitus. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2021, 21, 614–622. doi: 10.1111/ggi.14214.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45: S195–S207. doi: 10.2337/dc22-S013.
7. Sinclair A.J., Abdelhafiz A., Dunning T. et al. An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. *J. Frailty Aging.* 2018;7:10–20. doi: 10.14283/jfa.2017.39.
8. Dedov I., Shestakova M., Mayorov A. Et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2S):1–157. (In Russ.) doi: 10.14341/DM13042.
Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1–157. doi: 10.14341/DM13042.
9. García-Esquinas E., Graciani A., Guallar-Castillón P. et al. Diabetes and Risk of Frailty and Its Potential Mechanisms: A Prospective Cohort Study of Older Adults. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015;16:748–754. doi: 10.1016/j.jamda.2015.04.008.
10. Howrey B.T., Al Snih S., Markides K.S., Ottenbacher K.J. Frailty and diabetes among Mexican American older adults. *Ann. Epidemiology.* 2018;28:421–426.e1. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.04.009.
11. Chao C.T., Wang J., Huang J.W. et al. Hypoglycemic episodes are associated with an increased risk of incident frailty among new onset diabetic patients. *J. Diabetes Its Complicat.* 2019;34:107492. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107492.
12. Ntouva A., AToulis K., Keerthy D. et al. Hypoglycaemia is associated with increased risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: A cohort study. *Eur. J. Endocrinol.* 2019;180:51–58. doi: 10.1530/EJE-18-0458.
13. MacKenzie H.T., Tugwell B., Rockwood K., Theou O. Frailty and Diabetes in Older Hospitalized Adults: The Case for Routine Frailty Assessment. *Can. J. Diabetes.* 2020;44:241–245.e1. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.07.001.
14. Morita T., Okuno T., Himeno T. et al. Glycemic control and disability-free survival in hypoglycemic agent-treated community-dwelling older patients with type 2 diabetes mellitus. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2017;17:1858–1865. doi: 10.1111/ggi.12975.
15. Zaslavsky O., Walker R.L., Crane P.K. et al. Glucose Levels and Risk of Frailty. *J. Gerontol. Ser. A* 2016;71:1223–1229. doi: 10.1093/gerona/glw024.
16. Rogers S.C., Zhang X., Azhar G. et al. Exposure to High or Low Glucose Levels Accelerates the Appearance of Markers of Endothelial Cell Senescence and Induces Dysregulation of Nitric Oxide Synthase. *J. Gerontol. Ser. A* 2013;68:1469–1481. doi: 10.1093/gerona/glt033.
17. Peng X., Ge J., Wang C. et al. Longitudinal Average Glucose Levels and Variance and Risk of Stroke: A Chinese Cohort Study. *Int J Hypertens.* 2020 Apr 21;2020:8953058. doi: 10.1155/2020/8953058.
18. Veronese N., Stubbs B., Fontana L. et al. Frailty Is Associated with an Increased Risk of Incident Type 2 Diabetes in the Elderly. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016;17:902–907. doi: 10.1016/j.jamda.2016.04.021.
19. Bulgakova S.V., Chetverikova I.S., Treneva E.V., Kurmaev D.P. Senior asthenia and type 2 diabetes: two related conditions? *Clinical gerontology.* 2022;28(3–4):60–67. (In Russ.) doi: 10.26347/1607–2499202203–04060–067.
20. Булгакова С.В., Четверикова И.С., Тренева Е.В., Курмаев Д.П. Старческая астения и сахарный диабет типа 2: два взаимосвязанных состояния? Клиническая геронтология. 2022;28(3–4):60–67. doi: 10.26347/1607–2499202203–04060–067.
21. Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. Insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and sarcopenia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;(2):141–148. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-222–2–141–148.
Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. Инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа и саркопения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(2):141–148. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-222–2–141–148.
22. Choi K.M. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J. Intern. Med.* 2016;31:1054–1060. doi: 10.3904/kjim.2016.193.
23. Kurmaev DP, Bulgakova SV, Treneva EV, et al. Physical training in a comprehensive program of prevention and treatment of sarcopenia in geriatric patients. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2024;8(228):226–241. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-228–8–226–241.
Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. и др. Физические тренировки в комплексной программе профилактики и лечения саркопении у гериатрических пациентов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;8(228):226–241. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-228–8–226–241.
24. Cartwright M.J., Tcharkonia T., Kirkland J.L. Aging in adipocytes: Potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp. Gerontol.* 2007;42:463–471. doi: 10.1016/j.exger.2007.03.003.
25. Szoke E., Shrayyef M.Z., Messing S. et al. Effect of aging on glucose homeostasis: Accelerated deterioration of β -cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2008;31:539–543. doi: 10.2337/dc07–1443.
26. Kim W., Egan J.M. The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment. *Pharm. Rev.* 2008;60:470–512. doi: 10.1124/pr.108.000604.
27. Bulgakova S., Romanchuk N., Treneva E. Glucagon-like Peptide 1, Brain, Neurodegenerative Diseases: A Modern View. *Bulletin of Science and Practice.* 2020;6(4):153–172. 6(4), 153–172. (In Russ.) doi: 10.33619/2414–2948/53/19.
Булгакова С.В., Романчук Н.П., Тренева Е.В. Глюканоподобный пептид 1, головной мозг, нейроде-

- генеративные заболевания: современный взгляд. Бюллетень науки и практики. 2020;6(4):153–172. doi: 10.33619/2414–2948/53/19.
28. Schaap L.A., Pluijm S.M.F., Smit J.H. et al. The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin. Endocrinol.* 2005;63:152–160. doi: 10.1111/j.1365–2265.2005.02315.x.
 29. Bulgakova S.V., Treneva E.V., Zaharova N.O., Nikolaeva A.V. The endocrine system and aging of the human body (review of the literature). *Clinical gerontology.* 2020;7–8:51–56. (In Russ.) doi: 10.26347/1607–2499202007–08051–056. Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О., Николаева А.В. Эндокринная система и старение организма человека (обзор литературы). Клиническая геронтология. 2020;7–8:51–56. doi: 10.26347/1607–2499202007–08051–056.
 30. Kim G., Kim J.H. Impact of Skeletal Muscle Mass on Metabolic Health. *Endocrinol. Metab.* 2020;35:1–6. doi: 10.3803/EnM.2020.35.1.1.
 31. Horton W.B., Barrett E.J. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocr. Rev.* 2020;42:29–55. doi: 10.1210/endrev/bnaa025.
 32. Gaulton K.J., Ferreira T., Lee Y. et al. DI-Abetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. Genetic fine mapping and genomic annotation de-fines causal mechanisms at type 2 diabetes susceptibility loci. *Nat. Genet.* 2015;47:1415–1425. doi: 10.1038/ng.3437.
 33. Skyler J.S., Bakris G.L., Bonifacio E. et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes.* 2017;66:241–255. doi: 10.2337/db16–0806.
 34. Bennasar-Veny M., Fresneda S., López-González A. et al. Lifestyle and Progression to Type 2 Diabetes in a Cohort of Workers with Prediabetes. *Nutrients.* 2020;12(5):1538. doi: 10.3390/nu12051538.
 35. Abdelhafiz A.H., Keegan G.L., Sinclair A.J. Metabolic Characteristics of Frail Older People with Diabetes Mellitus–A Systematic Search for Phenotypes. *Metabolites.* 2023;13(6):705. doi: 10.3390/metabo13060705.
 36. Sonjak V., Jacob K., Morais J.A. et al. Fidelity of muscle fibre re-innervation modulates ageing muscle impact in elderly women. *J. Physiol.* 2019;597:5009–5023. doi: 10.1113/JP278261.
 37. St-Jean-Pelletier F., Pion C.H., Leduc-Gaudet J.-P. et al. The impact of ageing, physical activity, and pre-frailty on skeletal muscle phenotype, mitochondrial content, and intramyocellular lipids in men. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8:213–228. doi: 10.1002/jcsm.12139.
 38. Gates A.T., Kjaer M., Andersen J.L. One Year of Heavy Resistance Training Modifies Muscle Fiber Characteristics in the Elderly. *Sports Med Int Open.* 2024 Jul 20;8: a23388226. doi: 10.1055/a-2338–8226.
 39. Miljkovic N., Lim J.Y., Miljkovic I., Frontera W.R. Aging of Skeletal Muscle Fibers. *Ann. Rehabilitation Med.* 2015, 39, 155–162. doi: 10.5535/arm.2015.39.2.155.
 40. Abdelhafiz A.H., Sinclair A.J. Metabolic phenotypes explain the relationship between dysglycaemia and frailty in older people with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2022;36(4):108144. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108144.
 41. Watanabe D., Yoshida T., Watanabe Y. et al. A U-Shaped Relationship between the Prevalence of Frailty and Body Mass Index in Community-Dwelling Japanese Older Adults: The Kyoto–Kameoka Study. *J. Clin. Med.* 2020;9:1367. doi: 10.3390/jcm9051367.
 42. Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. Sarcopenic obesity – a current problem of modern geriatrics. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2022;(4):228–235. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–4–2022–228–235. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. Саркопеническое ожирение – актуальная проблема современной гериатрии. Российский журнал гериатрической медицины. 2022;(4):228–235. doi: 10.37586/2686–8636–4–2022–228–235.
 43. El Bizri I., Batsis J.A. Linking epidemiology and molecular mechanisms in sarcopenic obesity in populations. *Proc. Nutr. Soc.* 2020;79:448–456. doi: 10.1017/S0029665120000075.
 44. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:22. doi: 10.3389/fcvm.2020.00022.
 45. Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V., Kosareva O.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Chetverikova I.S. Nutritional support in a comprehensive program of prevention and treatment of sarcopenia. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2023;(1):29–38. (In Russ.) doi: 10.37586/2686–8636–1–2023–29–38. Курмаев ДП, Булгакова СВ, Тренева ЕВ. и др. Нутритивная поддержка в комплексной программе профилактики и лечения саркопении. Российский журнал гериатрической медицины. 2023;1(13):29–38. doi: 10.37586/2686–8636–1–2023–29–38.
 46. María Pérez-Sánchez C., Nicolás Torres D., Hernández Morante J.J. Altered Eating Attitudes in Nursing Home Residents and Its Relationship with their Cognitive and Nutritional Status. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(7):869–875. doi: 10.1007/s12603–018–1056-y.
 47. Batchelor-Murphy M., Kennerly S.M., Horn S.D., Barrett R., Bergstrom N., Boss L., Yap T.L. Impact of Cognition and Handfeeding Assistance on Nutritional Intake for Nursing Home Residents. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2019;38(3):262–276. doi: 10.1080/21551197.2019.1617221.
 48. Campitelli M.A., Bronskill S.E., Hogan D.B. et al. The prevalence and health consequences of frailty in a population-based older home care cohort: A comparison of different measures. *BMC Geriatr.* 2016;16:1–10. doi: 10.1186/s12877–016–0309-z.
 49. Goulet E.D., Hassaine A., Dionne I.J. et al. Frailty in the elderly is associated with insulin resistance of glucose metabolism in the postabsorptive state only in the presence of increased abdominal fat. *Exp. Gerontol.* 2009, 44, 740–744. doi: 10.1016/j.exger.2009.08.008.
 50. Abdelhafiz A.H., Koay L., Sinclair A.J. The Emergence of Frailty May Lead to a State of Burnt Out Type 2 Diabetes. *J. Frailty Aging.* 2016, 5, 162–167. doi: 10.14283/jfa.2016.98.
 51. Xia M.F., Chen L.Y., Wu L. et al. Sarcopenia, sarcopenic overweight/obesity and risk of cardiovascular disease and cardiac arrhythmia: A cross-sectional study. *Clin. Nutr.* 2020;40:571–580. doi: 10.1016/j.clnu.2020.06.003.
 52. Cho H.W., Chung W., Moon S. et al. Effect of Sarcopenia and Body Shape on Cardiovascular Disease According to Obesity Phenotypes. *Diabetes Metab. J.* 2021;45:209–218. doi: 10.4093/dmj.2019.0223.
 53. Hojs R., Ekart R., Bevc S., Vodošek Hojs N. Chronic Kidney Disease and Obesity. *Nephron.* 2023;147(11):660–664. doi: 10.1159/000531379.
 54. García-Carro C., Vergara A., Bermejo S. et al. A Nephrologist Perspective on Obesity: From Kidney Injury to Clinical Management. *Front. Med.* 2021;8:655871. doi: 10.3389/fmed.2021.655871.
 55. Godoy-Matos A.F., Júnior W.S.S., Valerio C.M. NAFLD as a continuum: From obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020;12:1–20. doi: 10.1186/s13098–020–00570-y.
 56. Abdelhafiz A.H., Sinclair A.J. Cardio-renal protection in older people with diabetes with frailty and medical co-

- morbidities – A focus on the new hypoglycaemic therapy. *J. Diabetes Its Complicat.* 2020;34:107639. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107639.
57. Marsico F., Paolillo S., Gargiulo P. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart J.* 2020;41:3346–3358. doi: 10.1093/euroheartj/ehaa082.
 58. Adingupu D.D., Göpel S.O., Grönros J. et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob/– mice. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019, 18, 1–15. doi: 10.1186/s12933-019-0820-6.
 59. Bae J.H., Park E.G., Kim S. et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci. Rep.* 2019;9:1–9. doi: 10.1038/s41598-019-49525-y.
 60. Lv X., Dong Y., Hu L. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) for the management of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review. *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2020, 3, e00163. doi: 10.1002/edm2.163.
 61. Xing B., Zhao Y., Dong B. et al. Effects of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Diabetes Investig.* 2020;11:1238–1247. doi: 10.1111/jdi.13237.
 62. Emmerton D., Abdelhafiz A. Newer anti-diabetic therapies with low hypoglycemic risk-potential advantages for frail older people. *Hosp. Pr.* 2021;49:164–175. doi: 10.1080/21548331.2021.1905414.
 63. Bollig C., Torbahn G., Bauer J. et al. Evidence gap on antihypertensive pharmacotherapy in frail older adults. *Z. Für Gerontol. Und Geriatr.* 2020;54:278–284. doi: 10.1007/s00391-020-01724-3.
 64. Liu H.M., Zhang Q., Shen W.D. et al. Sarcopenia-related traits and coronary artery disease: A bi-directional Mendelian randomization study. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:3340–3353. doi: 10.18632/aging.102815.
 65. Villareal D.T., Aguirre L., Gurney A.B. et al. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N. Engl. J. Med.* 2017;376:1943–1955. doi: 10.1056/NEJMoa1616338.
 66. Wittmann K., Sieber C., von Stengel S. et al. Impact of whole body electromyostimulation on cardiometabolic risk factors in older women with sarcopenic obesity: the randomized controlled FORMOsA-sarcopenic obesity study. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1697–1706. doi: 10.2147/CIA.S116430.
 67. Kelly O.J., Gilman J.C. Can Unconventional Exercise be Helpful in the Treatment, Management and Prevention of Osteosarcopenic Obesity? *Curr Aging Sci.* 2017;10(2):106–121. doi: 10.2174/1874609809666160509122725.
 68. Bulgakova S.V., Romanchuk P.I., Treneva E.V. Insulin, brain, alzheimer's disease: new evidence. *Bulletin of Science and Practice.* 2020;6(3):96–126. doi: 10.33619/2414–2948/52/10. Булгакова С.В., Романчук П.И., Тренева Е.В. Инсулин, головной мозг, болезнь Альцгеймера: новые данные. Бюллетень науки и практики. 2020;6(3):96–126. doi: 10.33619/2414–2948/52/10.
 69. Ferrari U., Then C., Rottenkolber M. et al. Longitudinal association of type 2 diabetes and insulin therapy with muscle parameters in the KORA-Age study. *Acta Diabetol.* 2020, 57, 1057–1063. doi: 10.1007/s00592–020–01523–7.
 70. Sugimoto K., Ikegami H., Takata Y. et al. Glycemic Control and Insulin Improve Muscle Mass and Gait Speed in Type 2 Diabetes: The MUSCLES-DM Study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2021, 22, 834–838.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2020.11.003.
 71. Bradley M.C., Chillarige Y., Lee H. et al. Severe Hypoglycemia Risk With Long-Acting Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin. *JAMA Intern. Med.* 2021;181:598. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.9176.
 72. Bulgakova S.V., Saverskaya E.N., Sharonova L.A., Dolgikh Y.A., Kosareva O.V. Biosimilar of analogue of insulin glargin: proven safety, effectiveness, interchangeability. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2022;(23):207–214. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2022-16–23–207–214. Булгакова С.В., Саверская Е.Н., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А., Косарева О.В. Биосимилляр аналога инсулина гларгин: доказанная безопасность, эффективность, взаимозаменяемость. Медицинский совет. 2022;16(23):207–214. doi: 10.21518/2079–701X-2022-16–23–207–214.
 73. Zçelik S., Çelik M., Vural A. et al. Outcomes of transition from premixed and intensive insulin therapies to insulin aspart/degludec co-formulation in type 2 diabetes mellitus: A real-world experience. *Arch. Med. Sci.* 2021, 17, 1–8. doi: 10.5114/aoms.2020.93264.
 74. Bahat G., Ozkok S., Petrovic M. Management of Type 2 Diabetes in Frail Older Adults. *Drugs Aging.* 2023 Sep;40(9):751–761. doi: 10.1007/s40266–023–01049–x.
 75. Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Kosareva O.V., Treneva E.V., Kurmaev D.P. Problems of choosing hypoglycemic therapy in elderly patients. *Adv. geront.* 2023;36(1):115–125. doi: 10.34922/AE.2023.36.1.015. Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., Косарева О.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П. Проблемы выбора сахароснижающей терапии у пожилых пациентов (обзор литературы). Успехи геронтологии. 2023;36(1):115–125. doi: 10.34922/AE.2023.36.1.015.
 76. Abdelhafiz A., Bisht S., Kovacevic I. et al. Insulin in Frail, Older People with Type 2 Diabetes – Low Threshold for Therapy. *Diabetology.* 2022;3:369–383. doi: 10.3390/diabetology3020028.
 77. Rodriguez-Mañas L., Laosa O., Vellas B. et al. Effectiveness of a multimodal intervention in functionally impaired older people with type 2 diabetes mellitus. *J. Cachex-Sarcopenia Muscle.* 2019;10:721–733. doi: 10.1002/jcsm.12432.
 78. Xiong X.E., Yang Y., Wei L. et al. Identification of two novel subgroups in patients with diabetes mellitus and their association with clinical outcomes: A two-step cluster analysis. *J Diabetes Investig.* 2021;12(8):1346–1358. doi: 10.1111/jdi.13494.
 79. Monti G., Moreira D.G., Richner M. et al. GLP-1 Receptor Agonists in Neurodegeneration: Neurovascular Unit in the Spotlight. *Cells.* 2022, 11, 2023. doi: 10.3390/cells11132023.
 80. Dolgikh Yu.A., Bulgakova S.V., Kurmaev D.P., Treneva E.V., Kosareva O. V., Merzlova P. Ya., Sharonova L.A., Bulgakov A.S. Hypoglycemic drugs and sarcopenia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;(8):216–225. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-228–8–216–225. Долгих Ю.А., Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Тренева Е.В., Косарева О.В., Мерзлова П.Я., Шаронова Л.А., Булгаков А.С. Сахароснижающие препараты и саркопения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;8(228):216–225. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-228–8–216–225.
 81. Bajaj H.S., Bergenstal R.M., Christoffersen A. et al. Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargin U100 in Type 2 Diabetes inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2021;44:1586–1594. doi: 10.2337/dc20–2877.