

Инсулиноterapia сахарного диабета 2 типа: возможности и преимущества двухфазных инсулиновых аналогов

А.Н. ОРАНСКАЯ,

к.м.н., кафедра
эндокринологии и
диабетологии МГМСУ

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных хронических заболеваний эндокринной системы. Во всем мире регистрируется постоянный рост числа вновь заболевших людей. Отчасти это связано со значительным улучшением диагностики на момент манифестации болезни, отчасти – с изменением качества жизни, включающим нарушение питания, уменьшение физической активности и, конечно же, с генетическими факторами.

По патогенезу заболевания разделяют на два типа: СД 1 типа, характеризующийся абсолютным дефицитом инсулина, и СД 2 типа, который может сопровождаться как гиперинсулинизмом, так и относительным дефицитом инсулина. По данным экспертной оценки, число больных СД 1 типа и СД 2 типа к 2025 г. составит 380 млн человек в мире. В России за последние 10 лет число больных сахарным диабетом увеличилось на 800 тыс. и в 2009 году, согласно данным регистра больных СД, составило более чем 3 млн, из них 2,7 млн приходится на СД 2 типа.

После сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний СД 2 типа занимает третье место среди непосредственных причин смерти. По статистическим данным, каждые 6-7 пациентов из 10 погибают от макроангиопатических осложнений диабета. Причем наряду с распространенностью СД нарастают и социально-экономические

потери, связанные с развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений. Отмечено, что через 20 лет после установления диагноза СД приблизительно у 2/3 больных развивается ретинопатия, а у 30% в течение оставшейся жизни – нефропатия (1, 2).

Стоимость обследования и лечения больного с СД в амбулаторных условиях, согласно расчетам, произведенным по российским Стандартам оказания амбулаторной медицинской помощи больным СД, составляет около 38 тыс. рублей; присоединение осложнений удорожает лечение в 3-10 раз (таблица 1).

Расходы, связанные с лечением хронических осложнений СД, значительно превосходят те, что необходимы для проведения контроля гликемии. Строгий контроль гликемии имеет первостепенное значение для снижения риска возникновения микро- и макрососудистых осложнений при СД 2 типа.

В основе патофизиологических нарушений при СД 2 типа лежат два основных дефекта – инсулинорезистентность и дисфункция β -клеток поджелудочной железы. В норме поджелудочная железа отвечает на подъем гликемии выбросом инсулина (ранний пик) (3), однако у больных СД 2 типа наряду с инсулинорезистентностью (ИР) снижена первая фаза секреторного ответа на пищевую нагрузку и фактически отсутствует вторая – медленная фаза, в процессе которой секреция инсулина характеризуется монотонностью, что обуслов-

ливает чрезмерную постпрандиальную гипергликемию, несмотря на избыточную секрецию инсулина. В итоге развивается состояние несоответствия временной продукции инсулина с диссоциацией гликемии и инсулинемии (4). Эти нарушения очень тесно взаимосвязаны и сначала приводят к повышению уровня глюкозы в крови после еды (постпрандиальная гликемия – ППГ), а в дальнейшем и к гипергликемии натощак. Кроме того, уменьшается чувствительность периферических тканей к инсулину. Необходимо учитывать также тот факт, что через 10 лет от момента дебюта СД 2 типа инсулинсекреторная функция β -клеток поджелудочной железы у 50-60% пациентов снижается более чем на 75% от нормальных значений, что приводит к необходимости проведения заместительной терапии инсулином (5, 6).

Целью в лечении СД является достижение компенсации углеводного обмена, которая, в свою очередь, позволит предотвратить формирование острых и хронических осложнений. Качество компенсации углеводного обмена оценивают по нескольким показателям: уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), уровень гликемии натощак (ГКН) и уровень постпрандиальной гликемии или гликемия после еды (ППГ). Необходимо учитывать все три показателя в совокупности, поскольку даже при относительно нормальном уровне ГКН и нормальном уровне HbA1c уровень ППГ может быть до-

статочны высокими (7, 8), а именно этому показателю отводят «ведущую» роль как фактору риска формирования сердечно-сосудистых осложнений (9). В ряде работ показано, что у пациентов с уровнем HbA1c < 7,3% недостаточная компенсация углеводного обмена на 70% была обусловлена именно высоким уровнем ППГ (10, 11).

Нормализация уровня гликемии при СД снижает риск развития микро- и макрососудистых осложнений (6, 9, 12), это четко продемонстрировано в таких предельных исследованиях, как UKPDS, Steno-2, DCCT/EDIC. В связи с этим национальные и международные организации установили целевые уровни гликемии, к достижению которых должны стремиться и пациенты, и врачи. Согласно рекомендациям ADA/EASD (2009), а также российским Стандартам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2009), для снижения риска микрососудистых и макрососудистых осложнений целевой уровень HbA1c не должен превышать 7% (13, 14).

Для пациентов с впервые выявленным СД, особенно молодого возраста, при условии отсутствия хронических осложнений СД (микро- и макрососудистых) уровень HbA1c должен быть индивидуальным и может быть установлен ниже рекомендуемых значений. Важным фактором является максимально оптимальный, ранний гликемический контроль, который имеет осо-

Таблица 1. Стоимость амбулаторного обследования и лечения 1 больного СД в течение 1 года (Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет, 2008, 3: 55-57)

Характеристика осложнений СД	Стоимость (руб./год)
СД без осложнений на инсулинотерапии	37 900
СД + нефропатия (стадия протеинурии)	136 600
СД + нефропатия (додиализная стадия хронической почечной недостаточности)	462 500
СД + ретинопатия (пролиферативная стадия)	92 200
СД + диабетическая стопа (трофическая язва)	115 200
СД + ишемическая болезнь сердца	157 800

Примечание: Расчет произведен по Стандартам оказания амбулаторной медицинской помощи больным СД (МЗ РФ, 2007) без учета стоимости средств самоконтроля

бое значение для этих пациентов и необходимо с целью профилактики формирования осложнений СД через несколько лет (12).

Напротив, для пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни (пожилые люди с ограниченными возможностями самообслуживания, сопутствующими хроническими тяжелыми заболеваниями, различными видами энцефалопатии), предшествующей СД, выраженными сердечно-сосудистыми осложнениями с целью снижения риска развития гипогликемий может применяться менее строгий гликемический контроль.

Начиная терапию, необходимо разъяснять пациентам важность поддержания компенсации углеводного обмена (прежде всего контроля ППГ и уровня HbA1c), формировать у них мотивацию на соблюдение режима питания и оптимального режима физических нагрузок (15).

Тем не менее, несмотря на дли-

тельную историю и пристальное изучение механизмов развития и прогрессирования данного заболевания, до сих пор остаются вопросы по тактике терапии, профилактике осложнений, прогнозу развития и течения заболевания.

Всю историю СД можно разделить на два больших периода: доинсулиновая эра и период после выделения, а потом и синтеза инсулина. Начиная с 1922 года продолжительность и качество жизни пациентов с СД значительно изменились в лучшую сторону. Применение инсулинотерапии у пациентов, страдающих СД 1 типа, не вызывает сомнений. В данном случае мы говорим о заместительной терапии при абсолютном инсулинодефиците. Для пациентов с СД 2 типа четко не определен период, когда максимально рационально необходимо начинать инсулинотерапию. Один из выводов исследования UKPDS гласит: «Мы не начинаем инсулинотерапию так рано и так агрессивно, как это необходимо» (5). ➡

Таблица 2. Обзор сахароснижающих препаратов (from Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Type 2 Diabetes therapy)

Вид лечения	Ожидаемое снижение HbA1c	Преимущества	Недостатки
Метформин	1,0-2,0	Нейтрален для веса	ЖКТ; при почечной недостаточности
Инсулин	1,5-3,5	Нет лимита дозы; быстрый эффект; липидный профиль	Мониторинг; вес; гипогликемия; несколько инъекций
ПСМ	1,0-2,0	Быстрый эффект	Вес; гипогликемия
Тиазолидиндионы	0,5-1,4	Липидный профиль; снижение ИМ?	Вес; задержка жидкости; переломы
Агонисты ГПП-1	0,5-1,2	Снижение веса; нет гипогликемии; нет потребности в частом мониторинге	ЖКТ
Глиниды	0,5-1,5	Быстрый эффект	3-кратный прием
Ингибиторы DPP4	0,5-0,8	Нейтральны для веса	Долгосрочно безопасны?
Акарбоза	0,5-0,8	Нейтральны для веса	ЖКТ; 3-кратный прием
Прамлинтид	0,5-1,0	Нейтрален для веса	3 инъекции; ЖКТ

• Напоминание о правильном образе жизни при каждом визите,
• Измерение HbA1c каждые 3 месяца до достижения HbA1c < 7%, в последующем каждые 6 месяцев. При HbA1c > 7% - коррекция лечения

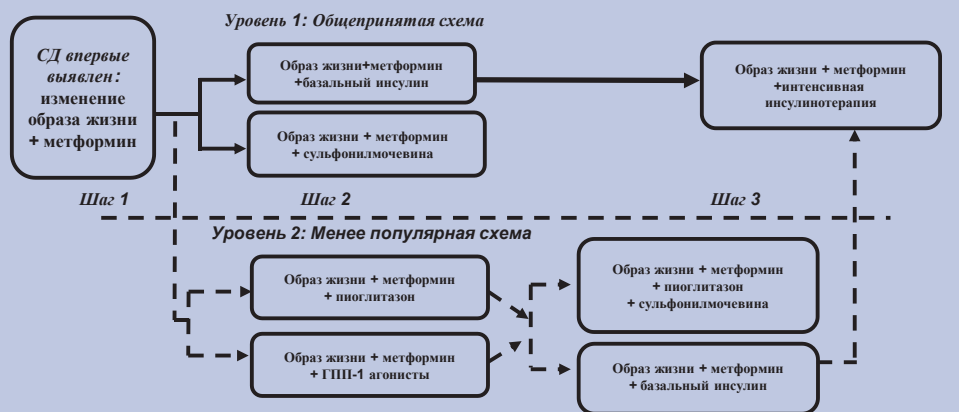


Рисунок. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа (ADA, EASD, 2008)

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке выделяют 9 классов препаратов, направленных на коррекцию уровня гликемии (таблица 2).

Препараты различаются по механизму действия, активности оказываемого эффекта. С учетом патогенеза заболевания и арсенала средств для достижения нормогликемии Американская диабетологическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) в 2008 году представили новый алгоритм лечения СД 2 типа (см. рисунок).

Инсулинотерапии отводится особое место в лечении СД 2 типа. Согласно современным представлениям, инсулин является самым мощным сахароснижающим препаратом с возможностью имитации физиологического ритма секреции данного гормона. Назначение инсулинотерапии неизбежно при СД 2 типа, так как патогенетической сутью его является прогрессивное снижение функции β-клеток и нарастающий дефицит эндогенного инсулина. Своевременное начало и интенсификация инсулинотерапии в адекватных дозах обеспечивает более эффективный контроль гликемии, защищает β-клетку от истощения, замедляет развитие осложнений и улучшает прогноз СД 2 типа. Эффективный и безопас-

ный старт инсулинотерапии является крайне важным в лечении СД 2 типа.

Согласно рекомендация IDF (2005 г.) и российским Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом (2009), в качестве старта инсулинотерапии могут использоваться базальные или двухфазные инсулины. И, конечно, в первую очередь речь идет об аналогах инсулина, как наиболее современных, эффективных и безопасных препаратов.

В сравнении с человеческими инсулинами длительного действия (НПХ), аналоги инсулина продленного действия обладают более продолжительным действием, у них отсутствует пик действия и как следствие снижается риск развития гипогликемий. К особым преимуществам относятся низкая интраиндивидуальная вариабельность и меньшее увеличение массы тела, при равном с НПХ сахароснижающем эффекте.

Применение двухфазных инсулинов у пациентов с СД 2 типа позволяет при меньшем количестве инъекций в день (1 или 2) нормализовать уровень ППГ, HbA1c, оптимально контролировать вес. Одним из современных двухфазных инсулинов является НовоМикс® 30 производства компании Ново Нордиск

(Дания). Данный препарат представляет собой смешанную лекарственную форму, содержащую 30% растворимого инсулина аспарта и 70% протаминированного инсулина аспарта. Первый компонент с ультракоротким действием снижает уровень глюкозы крови после приема пищи, а второй – обеспечивает базальную (продолгованную) потребность в инсулине. Хотя препарат и является двухфазным инсулином, профиль его действия характеризуется одним пиком за счет растворимого компонента инсулина аспарта, что позволяет воспроизвести профиль физиологической секреции инсулина.

Показанием к началу инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа в настоящее время является неудовлетворительный контроль гликемии (ГКН, ППГ, HbA1c) на фоне приема ПССП в суб- и максимальных суточных дозах.

Международными экспертами все чаще обсуждается вопрос старта инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа с прандиальных ультракоротких аналогов, в частности с хорошо известного инсулина НовоРапид®. По мнению авторов, именно прандиальные ультракороткие аналоги на этапе старта инсулинотерапии при СД 2 типа имеют очевидные преимущества перед базальными инсулинами:

- 1) снижение постпрандиальной гликемии как основного фактора риска развития макрососудистых осложнений;
- 2) более выраженное подавление глюконеогенеза – как следствие, более низкие дозы препарата;
- 3) меньший риск развития гипогликемий;
- 4) более выраженное протективное действие на функцию β-клетки и подавление инсулинорезистентности;
- 5) ангиопротекторное действие и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа.

Данные преимущества реализуются не только при назначении ультракоротких инсулиновых ана-

НовоМикс® 30 — простое и эффективное начало и интенсификация инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа



РЕКЛАМА

НовоМикс® 30: улучшение контроля одним инсулином в одной шприц-ручке

1. Garber AJ *et al.* Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once, twice or thrice daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:58-66. 2. Badgandi M. *et al.* Switching from human insulin to Biphasic insulin Aspart 30 treatment improves target HbA_{1c} < 7% achievement in Type 2 Diabetes Mellitus patients: PRESENT study preliminary results. *Diabetes* 2007; 56(Suppl.1):A 566

- Удобное начало терапии — одна инъекция в день¹
- Удобное, поэтапное достижение гликемического контроля — просто увеличьте частоту инъекций¹
- Достоверное снижение уровня HbA_{1c} при интенсификации терапии базальным инсулином²

Представительство компании Ново Нордиск А/С
Россия, 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, 38, офис 11
Телефон: +7 495 956 11 32, факс: +7 495 956 50 13
Горячая линия «Сахарный диабет»: 8 800 3333 706
(звонок по России бесплатный)
www.novonordisk.ru www.novonordisk.com



жить, побеждая диабет!®



НовоМикс® 30 ФлексПен®
(инсулин аспарт двухфазный)
Простой и эффективный контроль

РОМ | Маркетинг | Софт/Издат | 2009 | 058-1

логов отдельно, но и при лечении двухфазными аналогами (16). Кроме того, одним из четких показаний к назначению двухфазного инсулина при СД 2 типа является неудовлетворительный контроль ППГ на фоне проводимой терапии; в случае частых повторных гипогликемий у пациентов, которым по объективным причинам сложно перейти на интенсивную инсулинотерапию.

Были проведены исследования, доказавшие эффективность и безопасность применения терапии двухфазным инсулином НовоМикс® 30, как при монотерапии, так и в комбинации с ПССП у пациентов с СД 2 типа.

PREFER (17) – исследование по сравнению эффективности двух перспективных режимов терапии аналогами инсулина: НовоМикс® 30 в режиме двух инъекций и базис-болюсной терапии (Левемир® + НовоРapid®). Длительность исследования составила 26 недель. В него было включено 715 пациентов СД 2 типа с уровнем $7\% < \text{HbA1c} < 12\%$, ранее получавших только терапию ПССП (72%) или в комбинации с инсулином гларгином (Лантус®) или НПХ-инсулином. Терапия инсулином НовоМикс® 30 ($n = 178$) начиналась с двух инъекций в сутки (0,2 ЕД/кг перед завтраком и 0,1 ЕД/кг перед ужином). Базис-болюсная терапия ($n = 537$) начиналась с одной инъекции инсулина Левемир (10 ЕД или 14 ЕД, если ИМТ $> 32 \text{ кг/м}^2$) плюс инсулин НовоРapid® перед едой. Дозы подбирались индивидуально в соотношении 3 : 2 : 1 (в завтрак, обед и ужин соответственно). ПССП отменялись в обеих группах терапии. Оба режима терапии инсулино-

выми аналогами обеспечили возможность безопасного достижения целевого уровня $\text{HbA1c} 7,0\%$, который составил 50% в группе терапии инсулином НовоМикс® 30 и 60% в группе терапии инсулинами Левемир® плюс НовоРapid® у пациентов СД 2 типа. Пациенты, ранее не получавшие инсулинотерапию, достигли равного гликемического контроля на фоне терапии двухфазным аналогом и базис-болюсной терапии. Среднее значение ГКН также оказалось одинаковым: 8,05 ммоль/л на фоне терапии инсулином НовоМикс® 30 и 8,27 ммоль/л на фоне базис-болюсной терапии инсулинами Левемир® и НовоРapid® ($p = 0,345$). Частота гипогликемий была низкой и сравнимой для обоих режимов терапии инсулиновыми аналогами.

В исследовании ACTION сравнивалась интенсификация терапии ПССП с инсулинотерапией в режиме двух инъекций (18). Исследование продолжалось 24 недели. В него были включены пациенты с СД 2 типа, которым не удалось достичь целевых значений HbA1c на фоне терапии ПССП. К моменту завершения исследования целевые значения показателя $\text{HbA1c} < 7\%$ были достигнуты у 76% пациентов в группе сочетания терапии НовоМикс® 30 + ПССП по сравнению с 24% пациентов, получавших терапию только ПССП. Максимально эффективной оказалась комбинация препаратов НовоМикс® 30 в сочетании с метформинном и пиоглитазоном.

В исследовании Kabadı & Kabadı (19) изучались возможности улучшения гликемического контроля у пациентов СД 2 типа при добавлении к проводимой терапии

(метформин, ПССП или сочетание ПССП и метформина) инсулина НовоМикс® 30 в режиме одной инъекции. Всего в исследование было включено 46 мужчин с СД 2 типа, возраст 45-70 лет, уровень $\text{HbA1c} > 7,5\%$. Длительность исследования составила 6 мес. Исходно пациенты находились на терапии либо только метформинном (2500 мг/сут.), либо только глимепиридом (8 мг/сут.) или получали комбинацию указанных препаратов (2500 мг/сут. + 8 мг/сут.). По протоколу исследования пациенты продолжали получать прежнюю терапию ПССП, к которой был добавлен препарат НовоМикс® 30 ($n = 38$). 8 пациентов были переведены на терапию плацебо + НовоМикс® 30. Исходно масса тела и уровень HbA1c достоверно не различались между группами. Через 6 месяцев терапии у пациентов всех групп отмечалось значительное снижение уровня HbA1c , включая пациентов, получавших НовоМикс® 30 + плацебо. Целевые значения контроля углеводного обмена – $\text{HbA1c} < 7\%$ – были достигнуты пациентами всех групп. Не было зафиксировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии ни в одной из групп.

Таким образом, старт инсулинотерапии с инсулина НовоМикс® 30 в режиме одной инъекции обеспечил всем группам возможность достижения целевого значения для $\text{HbA1c} < 7,0\%$ и глюкозы в плазме натощак (ГПН) 5-7,2 ммоль/л. Для достижения данных целей минимальная доза НовоМикс® 30 потребовалась в группе, находившейся на комбинированной терапии препаратом НовоМикс® 30 с метформинном и ПССП.

Исследование EuroMix (20) – рандомизированное, открытое, с параллельными группами исследование, целью которого было сравнение эффективности и безопасности двух режимов старта инсулинотерапии инсулиновыми аналогами НовоМикс® 30 (в режиме двух инъекций в комбинации с метформинном ($n = 128$)) и Лантус® (в режиме одной инъекции в комбинации с глимепиридом 1 раз в сут-

Результаты исследования 4Т доказали эффективность инсулиновых аналогов при лечении СД 2 типа в течение 3 лет. Результаты данного исследования подтверждают тот факт, что в связи с естественным прогрессированием СД 2 типа для достижения и поддержания в дальнейшем хорошего гликемического контроля необходимы своевременная оптимизация дозы и интенсификация схемы инсулинотерапии.

ки (n = 127)). Всего в исследовании приняли участие 255 пациентов с СД 2 типа; продолжительность наблюдения составила 26 недель. Конечной целью исследования было сравнение уровня снижения HbA1c между группами.

Исследование показало, что старт инсулинотерапии с использования двухфазного аналога НовоМикс® 30 в двукратном режиме в комбинации с метформинном обеспечивает более выраженное снижение уровня HbA1c и среднего прандиального прироста гликемии у больных СД 2 типа в сравнении с терапией базальным аналогом инсулина Лантус® в режиме одной инъекции в сочетании с глимепиридом.

В 2009 году были опубликованы результаты 3-годичного исследования с коротким названием 4Т (Treating to target in type 2 diabetes – Лечение до цели в терапии диабета 2 типа) (21). В исследовании приняли участие 700 больных с СД 2 типа, которые на момент включения в исследование принимали максимальные дозы ПССП и находились в фазе декомпенсации по углеводному обмену. Целью данного исследования было сравнить эффективность трех схем старта и последующей интенсификации инсулинотерапии: базальным аналогом Левемир® в сочетании с ПССП, двухфазным аналогом НовоМикс® 30, ультракоротким аналогом НовоРапид®.

Улучшение гликемического контроля со снижением уровня HbA1c на 1% было отмечено в каждой из

трех групп терапии. Но целевые значения HbA1c 7% и менее в течение первого года терапии не были достигнуты в среднем у 74% пациентов, следовательно, данным пациентам для достижения целевого уровня компенсации углеводного обмена потребовалась интенсификация инсулинотерапии.

В группе базального аналога были отменены ПССП и к терапии был добавлен ультракороткий аналог НовоРапид®, в группе старта инсулинотерапии с НовоМикс® 30 в качестве одной из возможных схем интенсификации инсулинотерапии было выбрано добавление ультракороткого аналога НовоРапид® перед обедом. В группе старта инсулинотерапии с ультракороткого аналога НовоРапид® был добавлен базальный аналог – инсулин Левемир®.

Интенсификация инсулинотерапии привела к дополнительному снижению HbA1c на 0,5% и более, составив к концу исследования –1,2-1,6% во всех группах терапии. В итоге 60% пациентов достигли целевых показателей уровня HbA1c 7% и менее. При этом отмечена низкая частота тяжелых гипогликемий во всех группах – менее 2,6%. На фоне применения инсулина Левемир® отмечено значительно менее выраженное увеличение массы тела.

Таким образом, доказана эффективность инсулиновых аналогов при лечении СД 2 типа в течение 3 лет. Результаты данного исследования подтверждают тот факт, что в связи с естественным прогресси-

рованием СД 2 типа для достижения и поддержания в дальнейшем хорошего гликемического контроля необходимы своевременная оптимизация дозы и интенсификация схемы инсулинотерапии (21).

Выводы, сделанные по результатам исследования 4Т, подтверждают принципиальные подходы международных организаций эндокринологов (ADA, EASD, IDF, AACE) к терапии СД 2 типа (1):

1) патогенетически инсулинотерапия неизбежна у абсолютного большинства пациентов с СД 2 типа;


2) инсулинотерапия должна быть своевременной и может быть ранней;

3) инсулинотерапия должна не только своевременно начинаться, но и своевременно интенсифицироваться;

4) режим инсулинотерапии должен соответствовать образу жизни пациента;

5) приоритет отдается качеству и эффективности препаратов, а не их цене;

6) использование инсулиновых аналогов предпочтительнее использования человеческих инсулинов.

Осознание и внедрение этих положений в клиническую практику позволит улучшить эффективность лечения пациентов, снизить частоту развития микро- и макрососудистых осложнений, улучшить качество жизни пациентов, увеличить продолжительность жизни пациентов, снизить затраты на лечение больных с СД. 

Литература

- American Diabetes Association, Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2002; 25 (Suppl. 1): S90-3.
- American Diabetes Association, Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2002; 25 (Suppl. 1): S85-9.
- Ward W.K., Beard J.C., Halter J.B. et al. // *Diabetes Care*. 1984; №7: P. 491-502.
- Polonsky K.S., Given B.D., Hirsch L.J. et al. // *New Engl. J. Med.* 1988; V. 318: 1231-1239.
- Turner R.C., Cull C.A., Frigbi V. et al. For the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999; 281: 2005-12.
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998; 352 (9131): 837-53.
- Ceriello A. *Diabetologia*. 2003; 46 (suppl. 1): M9-M16.
- Monnier L., Lapinski H., Collette C. *Diabetes Care*. 2003; 26: 881-5.
- Diabetes Control and complication trial research Group / The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. engl. J. Med.* 1993; 329, 977-986.
- Landgraf R. *Diabet Vetab Res Rev* 2004; 20 (suppl.2): S9-12.
- Owens D.R., Zinman B., Bolli G.B. // *Lancet*. 2001; 358: 739-46.
- Gaede P., Sund-Andersen H., Parving H.H. et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in Type 2 diabetes // *N Engl. J. Med.* 2008; 258: 580-591.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 4-е изд. М., 2009.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care*. 2009; 32 (Suppl 1): S13-S16.
- Abrahamson M.J. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 486-491.
- Pfützner A. Intensifying with prandial insulin. Presentation from insulin intensification Summit. Madrid, 2009.
- Liebl et al. *Diabetes*. 2006; 55 (Suppl 1): 123.
- Raskin et al. *Diabetes*. 2006; 55 (Suppl. 1): 131.
- Kabadi & Kabadi. *Diabetes Res Clin Prac*. 2006; 72(3): 265-27012.
- Lund et al. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 600.
- Holman R. et al. The 4T study: 3-year results. *NEJM*. 2009; 361, 1736-47.
- Gerich L.E. *Arch Int Med* 2003; 163: 1306-16.