

Значение эффективной титрации дозы инсулина гларгин (Лантус®) для достижения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: анализ результатов исследования DOR-Украина

Б.Н. МАНЬКОВСКИЙ, чл.-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор; Н.Н. ЖЕРДЕВА, к. мед. н.

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра диabetологии, Киев/

Резюме

Значення ефективності титрації дози інсуліну гларгін (Лантус®) для досягнення контролю глікемії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: аналіз результатів дослідження DOR-Україна

Б.М. Маньковський, Н.Н. Жердева

У статті наведено результати дослідження DOR-Україна щодо застосування інсуліну гларгін (Лантус®) з метою інтенсифікації терапії та досягнення контролю глікемії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Результати дослідження, що проводилися у багатьох центрах України, підтвердили ефективність та безпеку застосування інсуліну гларгін щодо покращення стану вуглеводного обміну у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які потребують інтенсифікації цукрознижуючої терапії. В результаті дослідження було досягнуто первинні кінцеві точки ефективності – зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). При цьому середня доза інсуліну гларгін (32,4 ± 13,4 МО) була співставною з такою порівняно з іншими дослідженнями. Таким чином, алгоритм титрування дози інсуліну гларгін, використаний у дослідженні, може з успіхом застосовуватися у повсякденній клінічній практиці лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет, лікування, інсулінотерапія, глікемія, інсулін гларгін

Summary

Significance of Efficient Titration of Insulin Glargine Dose (Lantus®) for Achievement of Glycaemic Control in Patients who Suffer from 2 Type Diabetes: Analysis of the Results of the DOR-Ukraine Research

B.N.Mankovsky, N.N. Zherdeva

Summary The article deals with the results of the DOR-Ukraine research where the application of Insulin glargine (Lantus®) with the aim of intensification of therapy and achievement of glycaemic control in patients with 2 type diabetes was investigated. The research was conducted throughout the country and its results confirmed the efficiency and safety of Insulin glargine application, specifically in terms of the carbohydrate metabolism improvement in patients with 2 type diabetes who need intensification of therapy aimed at the sugar level lowering. Consequently, the preliminary signs of efficiency were achieved, namely a decreased level of HbA_{1c}. At the same time an average dose of Insulin glargine (32.4 ± 13.4 ME) coincided with its quantity in other investigations. Thus algorithm of titration of Insulin glargine dose used in research can be successfully used in everyday clinical practice of treatment of patients who suffer from 2 type diabetes.

Key words: diabetes, treatment, insulin therapy, glycaemia, insulin glargine

Стремительный рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета (СД) является одной из глобальных проблем современного здравоохранения. В настоящее время в мире насчитывается более 280 млн пациентов с СД, в Украине количество зарегистрированных больных превысило 1 млн. При этом предполагается, что истинная распространенность заболевания в 2–2,5 раза выше, чем зарегистрированная. У большинства (90–95%) больных выявлен СД 2-го типа, в основе развития которого лежат генетическая предрасположенность, ожирение, малоподвижный образ жизни. Одной из основных причин смертности у пациентов с СД 2-го типа являются сердечно-сосудистые осложнения. Возможность предупреждения развития осложненного СД, в первую очередь – сердечно-сосудистых поражений, при достижении целевых значений гликемии было доказано во многочисленных клинических исследованиях [1–4].

В исследовании UKPDS была обоснована необходимость поддержания адекватного метаболического контроля у пациентов с СД 2-го типа. При этом было показано, что интенсивная тактика контроля гликемии, а именно – снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) с 7,9% до 7,0%, снижала риск развития любого осложнения СД на 12,0%; микроангиопатий – на 25,0%; инфаркта миокарда (ИМ) – на 16,0% [5]. Интересные данные показало также исследование DIGAMI 2, целью которого было сравнение трех стратегий лечения острого ИМ у больных СД 2-го типа. Данные исследования подтвердили, что уровень глюкозы является значительным и независимым предиктором отсроченной смертности у больных ИМ. Таким образом, не осталось никаких сомнений по поводу того, что тщательный контроль глюкозы крови является значимой составной частью лечения ИМ. Наиболее важный практический вывод DIGAMI 2 связан с утверж-

дением, что при хорошем контроле показателей углеводного обмена прогноз острого ИМ у больных СД 2-го типа не отличается от прогноза больных без нарушений толерантности к глюкозе [6]. Исходя из данных исследований, терапевтическая тактика врача должна строиться на понимании того, что контроль уровня глюкозы в крови является важнейшим фактором, снижающим риск развития осложнений СД.

Одной из основных целей лечения СД 2-го типа является поддержание уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$. Только при интенсивной терапии, направленной на обеспечение соответствующего уровня метаболического контроля, возможно снижение риска развития диабетических осложнений, и любое снижение гипергликемии имеет положительное значение. Однако в повседневной клинической практике у пациентов с СД 2-го типа инсулинотерапию начинают, когда уровень HbA_{1c} превышает 10,0% и присутствуют осложнения СД, в том числе макроваскулярные (часто неоднократные ИМ). Поэтому принципиальным подходом к ведению пациентов с СД 2-го типа является своевременная инсулинотерапия, а именно – добавление базального инсулина к пероральной сахароснижающей терапии, что может улучшить контроль гликемии и снизить риск развития осложнений. Существенной психологической и патофизиологической проблемой при интенсивной инсулинотерапии СД является риск развития гипер- и гипогликемических состояний. Многие проблемы инсулинотерапии были связаны с тем, что используемые препараты человеческого инсулина не могли имитировать физиологический профиль инсулинемии, в частности базальную секрецию инсулина. Решение этой задачи было во многом облегчено после появления в клинической практике аналога человеческого инсулина гларгин (Лантус®).

Инсулин гларгин (Лантус®) – аналог человеческого инсулина длительного действия, однократное введение которого обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток. Беспиковый предсказуемый профиль его действия позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентраций глюкозы в течение суток по сравнению с НПХ-инсулином [7, 8]. Кроме того, 24-часовая длительность действия инсулина гларгин позволяет вводить его 1 раз в сутки, что является несомненным преимуществом по сравнению с инсулином НПХ. Важно, что инсулин гларгин обеспечивает базальный контроль гликемии в течение суток независимо от времени введения (утром или перед сном) и места введения (подкожная клетчатка плеча, бедра или живота). Эффективность и безопасность его применения у пациентов с СД 2-го типа была неоднократно подтверждена в контролируемых клинических исследованиях. Так, целью лечения в исследовании AT LANTUS было достижение уровня глюкозы натощак 4,4–6,7 ммоль/л для больных СД 1-го типа и $\leq 5,5$ ммоль/л – для больных СД 2-го типа. Пациенты с СД 1-го и 2-го типа были рандомизированы на 2 группы для исследования двух различных алгоритмов терапии инсулином Лантус на протяжении 24 недель.

У больных СД 2-го типа сравнивали два алгоритма подбора дозы Лантуса. При первом алгоритме увеличение дозы проводил врач (во время визита пациента) по шкале от 2 до 8 МЕ в зависимости от уровня глюкозы натощак (стартовая доза для больных,

ранее не получавших инсулин, – 10 МЕ). Второй алгоритм предусматривал коррекцию дозы Лантуса самим пациентом на основании постоянного мониторинга им уровня гликемии. Если целевой уровень глюкозы натощак не был достигнут в течение трех дней, дозу Лантуса увеличивали на 2 МЕ. Начальную дозу Лантуса при втором алгоритме терапии для больных, ранее не получавших инсулин, определяли на основании уровня глюкозы натощак. При обоих алгоритмах титрации дозы препарата не было существенных различий в частоте возникновения гипогликемических реакций. При этом пациенты, которые самостоятельно подбирали дозу Лантуса, добились более существенного снижения уровней HbA_{1c} и глюкозы по сравнению с группой больных, которым дозу подбирали только во время визита к врачу. В целом, существенных отличий между двумя алгоритмами терапии в отношении тяжелых гипогликемий (0,9% в сравнении с 1,1%) не было.

Отмечено, что у пациентов, ранее получавших комбинированный инсулин 2 раза в сутки или инсулин НПХ 1–2 раза в сутки, уровень HbA_{1c} значительно снизился при применении Лантуса (в виде монотерапии или с прандиальным инсулином и/или пероральными сахароснижающими препаратами – ПССП) на фоне очень низкой частоты возникновения тяжелых гипогликемий (менее 2,2%).

Для пациентов с неэффективным уровнем компенсации углеводного обмена на фоне пероральной сахароснижающей терапии присоединение Лантуса обусловило снижение HbA_{1c} как минимум на 1,48%.

Результаты исследования продемонстрировали, что применение базального инсулина Лантус однократно в сутки эффективно улучшало гликемию у больных различных групп с плохо контролируемым и длительно существующим СД [9].

Результаты исследования J. Rosenstock и соавторов, которое длилось более года и включало 582 больных СД 2-го типа, позволяют говорить об определенных преимуществах Лантуса перед инсулином детемир на фоне пероральной сахароснижающей терапии. В исследовании было показано, что уровень HbA_{1c} уменьшался на 1,5% на фоне применения обоих инсулинов и достигал сходных значений через 52 недели (7,2% [n=268] и 7,1% [n=275] для детемира и гларгина соответственно), при этом в обеих группах 52% пациентов достигали уровня $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ (33% леченных детемиром и 35% – гларгином при отсутствии гипогликемии). Однако в этом исследовании Лантус назначался только 1 раз в сутки, в то время как в группе инсулина детемир 45% больных вводили препарат 1 раз в сутки, а 55% – дважды, что было необходимо для достижения целевых значений HbA_{1c} . Кроме того, подобная степень гликемического контроля с низкой частотой гипогликемий достигалась при применении более высоких доз детемира (0,78 ЕД/кг против 0,44 ЕД/кг для гларгина). Отмечена большая частота побочных эффектов в местах инъекций детемира (4,5 против 1,4% для гларгина) [10].

Несомненно, ценность в получении информации о применении препаратов имеют программы, изучающие когорты пациентов, которые получают терапию этими препаратами в реальной жизни. Это послужило причиной проведения исследования по изучению эффективности применения инсулина гларгин у больных СД 2-го типа в условиях реальной клинической практики.

Основной целью данного проспективного исследования было изучение эффективности гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа, применяющих базальный инсулин гларгин, после начала самостоятельной титрации с применением индивидуального глюкометра.

Первичная цель состояла в наблюдении за процессом титрации дозы базального инсулина гларгин у пациентов, которые используют глюкометр, что позволяет увеличивать дозу до оптимального уровня, с наименьшим числом побочных эффектов.

Вторичная цель предполагала оценку средней дозы базального инсулина у больных СД 2-го типа, среднего значения HbA_{1c} через 5 месяцев после начала титрации базального инсулина, а также идентификацию факторов, влияющих на достижение оптимальной дозы.

В исследовании было включено 317 пациентов в 30 исследовательских центрах в Украине, которые получали инсулин гларгин (подкожная инъекция один раз в сутки с индивидуальным подбором дозы), с алгоритмом титрации дозы, соответствующей примененной в исследовании ЛанМет [11], с использованием индивидуального глюкометра.

Первичными точками в оценке эффективности было достижение целевого уровня HbA_{1c} ($<7,0\%$) в конце периода наблюдения (5 месяцев) либо снижение этого показателя более чем на 0,5%. Вторичными – динамика изменения гликемии (ГКр) натошак от исходного уровня до окончания периода наблюдения; общее повышение дозы инсулина; среднее время, необходимое для достижения оптимальной дозы; средняя дневная доза к окончанию периода наблюдения; описание факторов, влияющих на достижение оптимизации дозы.

В данном исследовании принимали участие пациенты, удовлетворяющие следующим критериям:

- пациенты с СД 2-го типа мужского и женского пола (женщины в возрасте старше 40 лет или младше, при условии применения надежного метода контрацепции или не

имеющие возможности деторождения, прошедшие хирургическую стерилизацию или находящиеся в постменопаузальном периоде более 2 лет);

- пациенты, получающие базальный инсулин гларгин (не менее 3 месяцев), с/без применения ПССП и/или короткодействующего инсулина, которые нуждаются в выполнении титрации для достижения оптимальной дозы;
- пациенты, которые используют глюкометр, что помогает оценивать уровень гликемии и, соответственно, позволяет врачу титровать дозу инсулина для достижения целевого уровня гликемии с наименьшим числом побочных эффектов (особенно симптоматической и документированной гипогликемии) и в приемлемые сроки;
- $HbA_{1c} >8\%$.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 317 пациентов, из них 61,5% женщин и 38,5% мужчин. Средний возраст – $57,2 \pm 8,1$ года, индекс массы тела (ИМТ) – $30,7 \pm 6,3$ кг/м², окружность талии (ОТ) – $101,6 \pm 14,1$ см. Длительность СД 2-го типа составляла $10,8 \pm 6,1$ года. Согласно протоколу независимо от исходной терапии всем пациентам после включения в исследование был назначен инсулин гларгин (Лантус®), при этом 35,3% пациентов изначально получали терапию инсулином гларгин, оставшимся 64,7% пациентов инсулин гларгин был назначен в индивидуальных дозах во время первого визита.

На усмотрение исследователя сохранялся прием ПССП в дозе, неизменной на протяжении всего периода исследования.

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, в сопутствующей сахароснижающей терапии преобладал прием бигуанидов и сульфонилмочевины. Учитывая длительность заболевания, на момент включения в исследование практически все пациенты имели какие-либо осложнения СД; в основном это были диабетическая ретинопатия (73,5% случаев) и диабетическая нейропатия – 95,3% (табл. 1). Среди сопутствующих заболеваний гипертоническая болезнь и дислипидемия составляли 72,2% и 51,7% соответственно. Естественно, что в структуре сопутствующей терапии преобладали гипотензивные препараты, а именно: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), статины и антикоагулянты (табл. 2).

В начале исследования средняя доза инсулина Лантус составляла в среднем $25,2 \pm 11,9$ ЕД (минимальная доза – 6 ЕД,

Таблица 1. Частота встречаемости осложнений сахарного диабета и сопутствующих заболеваний

Осложнение сахарного диабета	Количество пациентов	
	абс.	%
Диабетическая ретинопатия	233	73,5
Диабетическая нейропатия	302	95,3
Диабетическая нефропатия	96	30,3
Диабетическая макроангиопатия	94	29,7
Стенокардия	73	23,0
Инфаркт миокарда	28	8,8
Диабетическая кардиомиопатия	59	18,6
Цереброваскулярная эмболия	1	0,3
Преходящие нарушения мозгового кровообращения	13	4,1
Синдром диабетической стопы	43	13,6
Гипертоническая болезнь	229	72,2
Дислипидемия	164	51,7
Прочие	49	15,5

Таблица 2. Сопутствующая терапия у обследованных больных

Сопутствующая терапия	Количество пациентов	
	абс.	%
Антикоагулянты	152	53,9
Статины	151	53,4
Блокаторы β -адренорецепторов	81	28,7
Блокаторы кальциевых каналов	38	13,5
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	203	72,0
Блокаторы к рецепторам ангиотензина II	22	7,8
Диуретики	93	33,0

Таблиця 3. Алгоритм титрації дози базального інсуліна

Если значение ГКН $\geq 5,5$ ммоль/л и $< 6,7$ ммоль/л в течение 3 последних дней и нет эпизодов гипогликемии при гликемии $< 4,0$ ммоль/л	Увеличение дневной базальной дозы (а именно – 0; 1 или 2 ЕД) по решению исследователя
Если значение ГКН $\geq 6,7$ ммоль/л и $< 7,8$ ммоль/л в течение 3 последних дней и нет эпизодов гипогликемии при гликемии $< 4,0$ ммоль/л	Увеличить дневную базальную дозу на 2 ЕД*
Если значение ГКН $\geq 7,8$ ммоль/л и < 10 ммоль/л в течение 3 последних дней и нет эпизодов гипогликемии при гликемии $< 4,0$ ммоль/л	Увеличить дневную базальную дозу на 2 ЕД*
Если значение ГКН ≥ 10 ммоль/л в течение 3 последних дней и нет эпизодов гипогликемии при гликемии $< 4,0$ ммоль/л	Увеличить дневную базальную дозу на 4 ЕД*

Примечания: ГКН – гликемия натощак, * – лечение до целевого уровня глюкозы натощак $< 5,5$ ммоль/л.

максимальная – 90 ЕД), в 23,4% случаев пациенты вводили инсулин утром с 7.30 до 8.00, в 49,5% – вечером с 21.00 до 22.00.

Титрацию дозы инсулина проводили согласно протоколу (табл. 3).

Результаты и их обсуждение

Для выбора статистического метода обработки данных была проверена гипотеза о нормальности распределения соответствующих данных в каждой группе (до и после лечения) при помощи критерия Шапиро–Уилка. Было установлено, что данные для показателей HbA_{1c} , гликемии натощак и в течение дня распределены нормально в обеих группах, поэтому сравнение групп по этим показателям осуществлялось посредством критерия Стьюдента для независимых выборок.

У пациентов после проведенного 5-месячного курса лечения отмечалось достоверное снижение уровня HbA_{1c} по сравнению

Таблиця 4. Динамика исследуемых показателей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа под влиянием лечения

Уровень HbA_{1c}	N	Среднее значение, %	Стандартная ошибка	Минимальный показатель, %	Максимальный показатель, %
Исходно	317	9,9	1,4	8	14,7
Через 5 месяцев	307	8,0*	1,6	4,8	13,4
Изменение за период наблюдения	307	-1,9	1,8	-3,2	-1,3

Примечание: * – $P < 0,0001$.

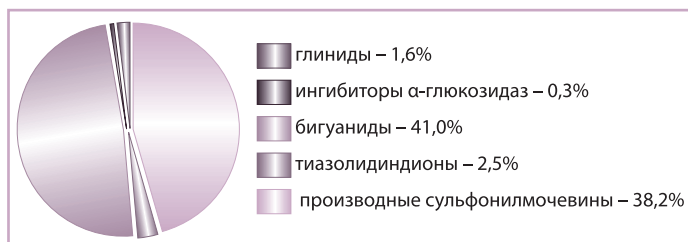


Рис. 1. Диаграмма распределения пероральных сахароснижающих средств среди исследуемых пациентов

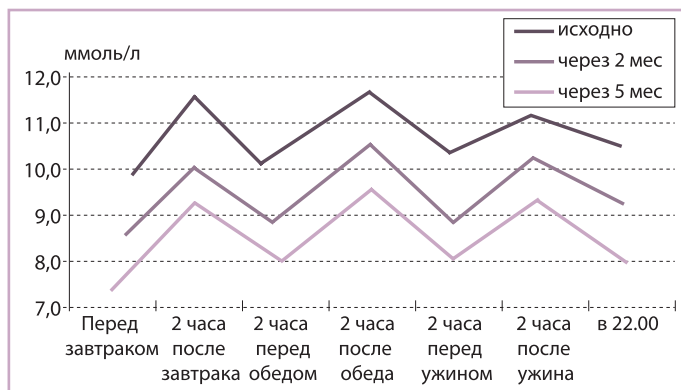


Рис. 2. Изменение уровня гликемии на протяжении исследования

с исходными показателями (табл. 4), при этом у 33,8% пациентов уровень HbA_{1c} снизился до 7,0% и ниже.

Снижение уровня HbA_{1c} коррелировало со снижением уровня гликемии как натощак, так и постпрандиальной. Как видно из графика (рис. 2), если в начале исследования уровень гликемии натощак составлял в среднем 9,8 ммоль/л, то через 5 месяцев отмечалось статистически значимое снижение этого показателя до 7,2 ммоль/л. Аналогичные данные были получены при анализе динамики постпрандиальной гликемии.

Из нежелательных явлений отмечалась гипогликемия в 11,1% случаев, при этом ни одного эпизода тяжелой гипогликемии не было зарегистрировано.

Достижение компенсации углеводного обмена стало возможным за счет более строгого самоконтроля, а также титрации дозы согласно алгоритму. При этом, естественно, отмечалось увеличение дозы инсулина: если средняя доза инсулина гларгин на визите 1 составляла $25,2 \pm 11,9$ ЕД, то на визите 2 – $29,6 \pm 12,6$ ЕД, а на визите 3 – $32,4 \pm 13,4$ ЕД.

Выводы

Согласно обновленному Консенсусу ADA/EASD при неэффективности первого этапа лечения СД 2-го типа – модификации образа жизни и терапии метформином, что проявляется сохранением в течение 2–3 месяцев уровня $HbA_{1c} > 7\%$, рекомендован переход к следующему этапу – интенсификации сахароснижающей терапии. На втором этапе к метформину могут быть добавлены базальный инсулин или препарат сульфонилмочевины [12]. Естественно, наиболее выраженным гипогликемическим эффектом обладает терапия базальным инсулином, кроме того, добавление к одному ПССП именно базального инсулина оправдано с точки зрения патофизиологии СД 2-го типа [13, 14]. Инсулин является самым мощным физиологическим ингибитором глюконеогенеза в печени, поэтому экзогенное введение базального инсулина в адекватной дозе способствует поддержанию нормогликемии натощак, что, в свою очередь, улучшает уровень постпрандиальной гликемии в течение дня.

Принимая во внимание исходный уровень HbA_{1c} у пациентов, включенных в программу, – $9,9 \pm 1,4\%$, необходимость титрования дозы инсулина гларгин была оправданной. В исследовании DOR

подтвердилась эффективность и безопасность инсулина Лантус относительно улучшения состояния углеводного обмена у пациентов с СД 2-го типа. Также были достигнуты первичные точки эффективности: у 100% пациентов уровень HbA_{1c} снизился на 0,5% и более, а 33,8% достигли уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$, что совпадает с данными исследований Treat-To-Target, LANMET, AT LANTUS [9, 11, 15].

Средняя доза инсулина гларгин при завершении наблюдения, принимая во внимание стандартное отклонение ($32,4 \pm 13,4$ МЕ), была сопоставима с таковой по сравнению с другими исследованиями: Treat-To-Target (средняя доза в конце исследования – 47 МЕ), LANMET (средняя доза в конце исследования – 68 МЕ) и AT LANTUS (средняя доза в конце исследования – 45 МЕ). Таким образом, необходимо не только своевременно начинать, но и титровать дозу инсулина для достижения целевых уровней гликемии.

В Украине при лечении пациентов с СД 2-го типа, как правило, используют дозы, эквивалентные суточной секреции инсулина поджелудочной железой – около 40 Ед. Однако не стоит забывать, что для преодоления инсулинорезистентности в случае, когда другие методы фармакологической коррекции и диетические рекомендации не дают должного эффекта, уровень применяемых доз должен быть значительно выше. Учитывая появившуюся осторожность в отношении возможного возникновения онкопатологии на фоне назначения инсулинотерапии, безусловно, прежде чем использовать более высокие дозы, необходимо убедиться, что это будет полностью безопасно для пациента. Необходимо также помнить, что достижение целевых уровней гликемии, диапазон которых на данный момент значительно расширился благодаря закончившимся крупным исследованиям в диабетологии ACCORD и ADVANCE, представляется крайне важным этиологическим фактором в снижении риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений СД, смертность от которых значительно превышает смертность от онкологических заболеваний у пациентов с СД.

Еще одним барьером к титрованию дозы инсулина может послужить страх пациента перед гипогликемией. Однако, принимая во внимание тот факт, что инсулин гларгин не имеет пика действия, риск развития гипогликемий значительно снижается, что было неоднократно доказано во многочисленных исследованиях. Так, в исследовании AT LANTUS один из алгоритмов подбора дозы инсулина гларгин предполагал увеличение дозы препарата на 2–10 МЕ в неделю, при этом частота тяжелых гипогликемий была низкой и не отличалась от частоты гипогликемий при увеличении дозы препарата на 2 МЕ каждые 3 дня [9]. Еще одним преимуществом инсулина гларгин является простой, понятный и надежный алгоритм подбора дозы даже самим пациентом, что также было доказано в исследовании AT LANTUS.

Данные исследования DOR, проведенного во многих клинических центрах нашей страны, еще раз подтвердили эффективность и безопасность применения инсулина гларгин у больных СД 2-го типа, которым требуется интенсификация сахароснижающей терапии. Процесс титрации дозы для пациентов с использованием индивидуальных глюкометров был очень эффективен и достаточно прост, что позволило увеличить дозу до достижения оптимального уровня компенсации углеводного обмена на фоне наименьшего количества побочных эффектов.

Таким образом, алгоритм титрации дозы инсулина гларгин, примененный в исследовании DOR, может быть с успехом использован в ежедневной клинической практике лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Авторы выражают свою благодарность всем коллегам, которые приняли участие в данном исследовании, а также спонсору клинического исследования – компании Санофи в Украине.

Список исследователей, принявших участие в данном проекте: Бабина Г.В., Бречко А.Ю., Ведяева Л.В., Власенко М.В., Грачева М.Г., Гурина Н.И., Гурский А.И., Замолотова К.А., Корпачева-Зинич О.В., Кондрацкая И.Н., Кушнарёва Н.Н., Литвинова С.В., Лихоносов П.Н., Маслянок В.А., Мельник К.С., Мирошниченко Е.Г., Михальчишин Г.П., Павлович Л.Б., Пастарус Л.Н., Петросян Е.В., Плахотник Е.В., Потолочная М.Д., Самойлов А.А., Смирнов И.И., Стасюк Т.А., Ткач С.Н., Ульяновченко И.В., Черенько М.С., Черникова В.В., Чикалова И.Г., Чукмасова М.А., Юзвенко Т.Ю.

Литература

1. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
2. Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: «double diabetes» in the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 707–712.
3. Schaumberg D.A., Glynn R.J., Jenkins A.J. et al. Effect of intensive glyemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the diabetes control and complications trial // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 2446–2453.
4. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 977–986.
5. UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 405–412.
6. Malmberg K. for the DIGAMI Study Group. Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 2626–2632.
7. Porcellati F., Rossetti P., Pampanelli S. et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin // *Diab. Med.* – 2004. – Vol. 21. – P. 1213–1220.
8. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. Insulin Glargine 4002 Study Investigators The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 3080–3086.
9. Davies M., Storms F., Shuttler S. et al. ATLANTUS study group. Improvement of glycaemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1282–1288.
10. Porcellati F., Rossetti P., Busciantella Ricci N. et al. Comparison of Pharmacokinetics and Dynamics of the Long-Acting Insulin Analogs Glargine and Detemir at Steady State in Type 1 Diabetes // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 2447–2452.
11. Yki-Jarvinen H., Kauppinen-Makelin R., Tiikkainen M. et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49. – P. 442–451.
12. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – P. 1988–1996.
13. Bolli G.B. Long-term optimization of blood glucose control in type 1 and type 2 diabetes. Milestones in diabetes therapy. – Budapest: Abstract book, 2002.
14. DeFronzo R.A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // *Ann. Inter. Med.* – 1999. – Vol. 131. – P. 281–303.
15. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. The Treat-to-Target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 3080–3086.