

Можно ли достигнуть эффективного гликемического контроля сахарного диабета 2 типа: преимущества раннего назначения инсулина

Е.В. Бирюкова

Московский государственный медико-стоматологический университет

Сахарный диабет (СД) является тяжелым хроническим заболеванием, распространенность которого увеличивается быстрыми темпами. В 2005 г. в мире насчитывалось 200 млн. пациентов, к 2030 г., по неутешительным прогнозам эпидемиологов, число больных достигнет более 380 млн. Более 90% случаев при этом приходится на СД 2 типа (СД 2) [24].

СД, наряду с ишемической болезнью сердца (ИБС) и онкологическими заболеваниями, является наиболее частой причиной инвалидизации, смертности, сокращения продолжительности жизни как в мире, так и в России. Большую опасность представляют поздние сосудистые осложнения диабета. Около 80% денежных затрат, выделяемых на лечение СД, связано именно с терапией хронических осложнений, что является существенным бременем для любой системы здравоохранения в мире.

Роль СД 2 в развитии атеросклероза не вызывает сомнения [7, 13, 17]. Среди больных СД 2 распространенность ИБС выше в 2–4 раза, риск развития острого инфаркта миокарда в 6–10 раз, а мозговых инсультов в 4–7 раз выше, чем среди лиц без диабета [2, 13]. Известно, что примерно 60–75% смертельных исходов у больных СД 2 вызвано коронарным атеросклерозом, 10–25% – церебральным и периферическим атеросклерозом [9]. Кроме того, СД 2 является важнейшей причиной потери зрения, развития терминальных стадий почечной недостаточности и нетравматических ампутаций.

Несмотря на сложные патогенетические механизмы сосудистых осложнений, которые являются причиной ранней инвалидизации и высокой летальности при СД 2, установлено, что основной их причиной является хроническая гипергликемия [7, 9, 13]. Известно, что повышение HbA1c на 1% повышает риск ИБС, инсульта и заболеваний периферических сосудов у больных СД 2 соответственно на 18% и 28%. К сожалению, в настоящее время большинство больных СД 2 имеют неудовлетворительный контроль гликемии. Согласно результатам NHANES III (1988–1994), 44,5% пациентов СД имели HbA1c < 7% и только 35,8% в период наблюдения 1999–2000 [6]. Следовательно, серьезность этой проблемы усугубляется не только ростом распространенности СД, но и ухудшением гликемического контроля.

Имеющиеся на сегодня данные убеждают в недостаточной эффективности лечения СД 2 традиционным, широко практикующимся подходом, что ведет к неприемлемым задержкам в изменении фармакотерапии [1, 4, 10, 15]. Анализ клинической практики лечения СД 2 свидетельствует о позднем начале инсулинотерапии, неудовлетворительной метаболической компенсации диабета даже на фоне инсулинотерапии (низкие дозы инсулина), либо по вине врача из-за опасения прибавки веса и гипогликемии,

либо – негативного отношения пациента к данному виду терапии, отсутствию регулярного самоконтроля гликемии.

СД 2 является хроническим заболеванием, развивающимся в результате сочетания воздействия генетических и средовых факторов. В его развитии имеют значение два фундаментальных патофизиологических механизма: прогрессирующее нарушение функции β -клеток поджелудочной железы и различной степени выраженности инсулино-резистентность (ИР) [5, 11]. При манифестации СД 2 секреция инсулина в среднем снижается на 50%, чувствительность к инсулину на 70% [16]. В дальнейшем функция β -клеток снижается со скоростью примерно 4–6% в год от момента установления диагноза. Поскольку патогенез СД 2 становится более понятен, терапия может быть приближена к функциональным возможностям β -клеток и направлена на основные механизмы повышения гликемии. Ясно, что ранняя и эффективная профилактика диабетических осложнений также требует оптимального лечения СД 2 с достижением целевых метаболических показателей с момента дебюта заболевания. Тем более к моменту постановки диагноза СД 2 у 50% больных выявляются два и более осложнений [13].

В связи с вышесказанным, оптимизация подходов к терапии СД 2 является приоритетной проблемой современной медицины [2, 10]. В настоящее время результаты крупномасштабных исследований в области СД позволили получить серьезные доказательства, что строгий контроль гликемии снижает частоту и риск прогрессирования осложнений СД. Так, снижение уровня HbA1c на 1% у больных с СД снижает риск смерти на 21%, острого инфаркта миокарда на 14%, микрососудистых осложнений на 37%, заболеваний периферических сосудов на 43% [19]. Необходимость улучшения контроля гликемии стала столь очевидна, что побудила ADA (American Diabetes Association) и EASD (European Association for the Study of Diabetes) объединить свои усилия в создании руководства по лечению гипергликемии у пациентов СД 2 и разработать практический алгоритм для инициации и подбора фармакотерапии СД 2 [10]. Новое осознание срочности подбора эффективного и быстро показывающего результат лечения основано в первую очередь на современном понимании патофизиологии СД 2 – хронического прогрессирующего заболевания с последовательным ухудшением показателей гликемии, успех любой терапии которого зависит от остаточной функции β -клетки.

Терапевтическая цель, согласно рекомендациям данного руководства, – это поддержание величины HbA1c насколько возможно ближе к физиологическим параметрам (достижение 6,5–7,0%). На любом этапе лечения СД 2 показатель HbA1c $\geq 7,0\%$ в течение 3 месяцев следует рассматривать как команду к действию, направленную на

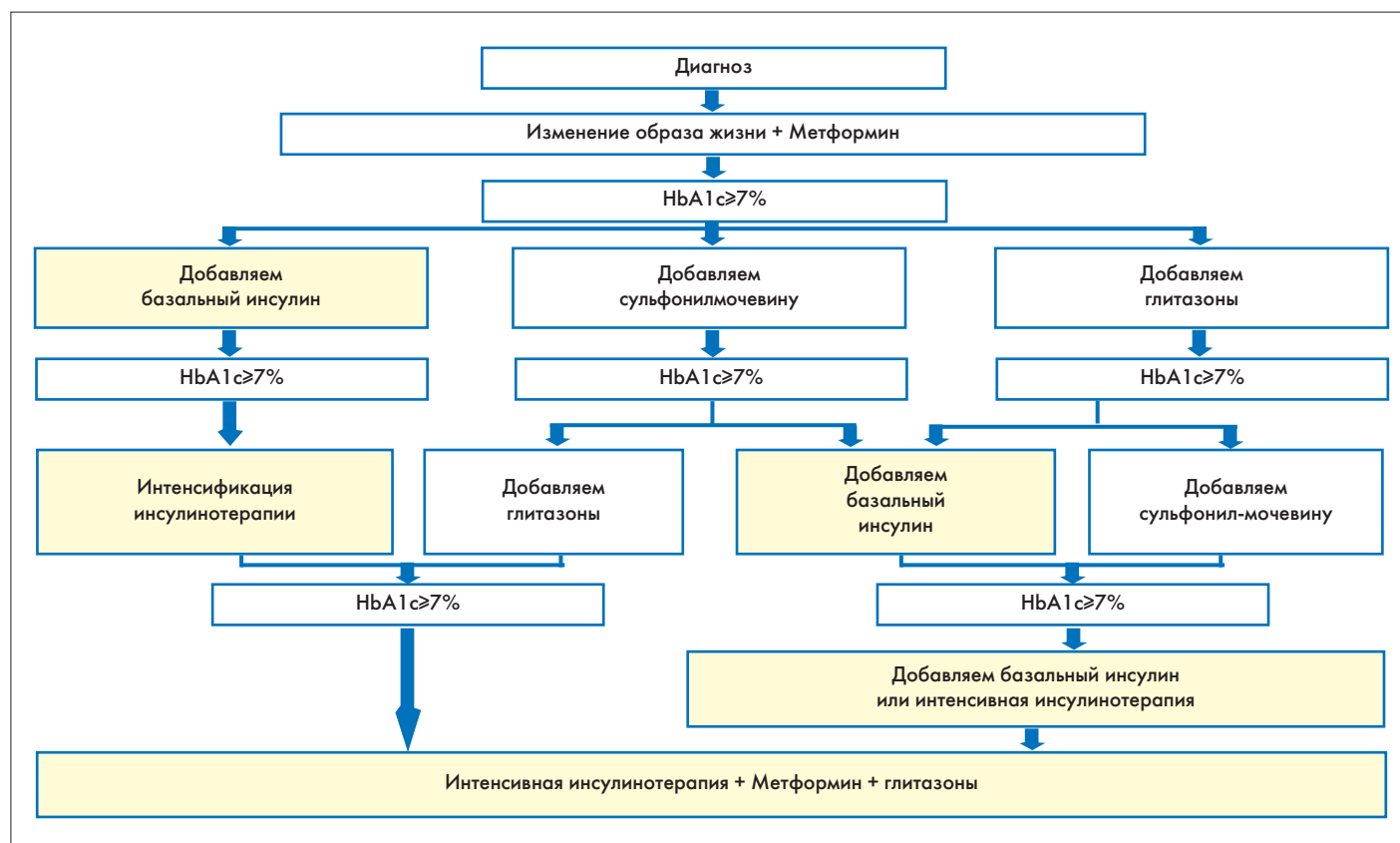


Рис. 1. Алгоритм метаболического управления сахарным диабетом (EASD-ADA, 2006)

изменение фармакотерапии. Практический алгоритм предусматривает последовательную пошаговую стратегию фармакотерапии СД 2, оптимизацию контроля над гипергликемией, начиная с терапии метоформином вместе с модификацией образа жизни (шаг 1 – старт терапии) (рис. 1). Метформин, при условии, что противопоказания к его применению отсутствуют, является препаратом первого выбора ввиду его эффективности, отсутствия прибавки в весе и гипогликемий, низкой стоимости. По мере утраты эффективности терапии на каждом этапе следует рассмотреть вопрос о необходимости ее незамедлительного изменения. Выбор специфического сахароснижающего препарата определяется в первую очередь эффективностью в отношении снижения гликемии, дополнительными метаболическими эффектами (например, гиполипидемическое действие), которые могут замедлить прогрессирование хронических осложнений, профилем безопасности (риск гипогликемии), переносимости и стоимостью лечения.

Естественное прогрессирующее течение СД 2, сопровождающееся постепенным ухудшением функции β -клеток, означает, что даже при достижении контроля углеводного обмена при назначении первого препарата, в дальнейшем потребуются коррекция фармакотерапии для того, чтобы справиться со снижением секреции инсулина [10, 11]. По данным UKPDS, лишь 45% пациентов СД 2 достигают целевых показателей на монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП) через 3 года после установления диагноза [18].

Во избежание длительных периодов гипергликемии, способствующих дальнейшему снижению секреции инсулина, как только ясен неуспех данного лечения ($\text{HbA}_{1\text{c}} \geq 7\%$ через 3 мес.), необходимо перейти ко второму шагу и добавить второй сахароснижающий препарат (шаг 2). Выбор второго препарата осуществляется между

базальным инсулином (высокоэффективен в снижении $\text{HbA}_{1\text{c}}$, улучшает параметры липидного спектра, но требует самоконтроля, вызывает гипогликемии), препаратами сульфонилмочевины (СМ) (дешевы, но способствуют прибавке массы тела, вызывают гипогликемии) или глитазонами (дороги, нет риска гипогликемии). В настоящее время окончательный консенсус по предпочтительному назначению второго препарата после метформина отсутствует. Показатели гликемии, $\text{HbA}_{1\text{c}}$ являются главными факторами, определяющими выбор дальнейшей стратегии лечения. Поэтому необходимо оценивать эффективность планируемой терапии, т.е. относительный потенциал снижения гликемии всех широко используемых противодиабетических препаратов (табл. 2). В соответствии с рекомендациями, предложенными D.M. Nathan и коллегами, необходимо подчеркнуть, что введение в схему фармакотерапии второго препарата – это обязательно, а не желательно, и базальный инсулин – это наиболее эффективное лечение после неудачи первого ПСП [10].

Новый подход к фармакотерапии СД 2 подразумевает раннее начало инсулинотерапии, и базальный инсулин целесообразен при $\text{HbA}_{1\text{c}} > 8,5\%$. Согласно современному алгоритму терапии СД 2, в ряде случаев (признаки дефицита инсулина), минуя этап ПСП, ранняя инсулинотерапия в сочетании с модификацией образа жизни является более рациональным вариантом иницирующей фармакотерапии

Таблица 2

Снижение уровня $\text{HbA}_{1\text{c}}$ на фоне различной сахароснижающей терапии			
Препараты СМ*, глиниды	Метформин	Глитазоны	Инсулин
1,5–2,0	1,0–1,5	0,5–1,4	1,5–2,5

*Препараты сульфонилмочевины (СМ).

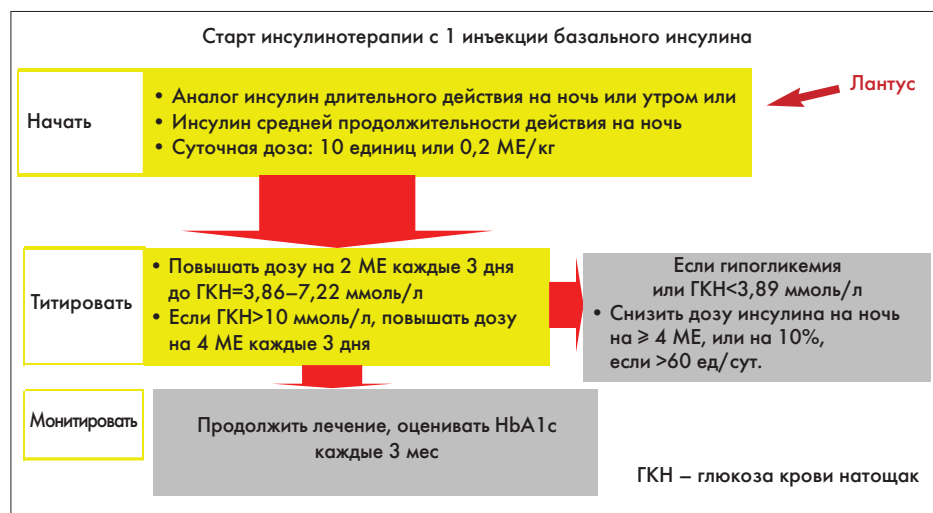


Рис. 2. Простой способ ввести в лечение базальный инсулин

при плохом метаболическом контроле. Инсулин – это наиболее эффективный гипогликемизирующий препарат, при терапии которым достигается выраженное снижение HbA1c на величину до 2,5%, причем эффект по сравнению с ПСП достигается скорее (табл. 2). Важно отметить, что для начала инсулинотерапии не требуется госпитализация больных. У тех пациентов, которые не слишком далеки от целевых параметров компенсации ($\text{HbA1c} < 7,5\%$), нужно думать о традиционном варианте фармакотерапии: назначение препаратов с менее активным сахароснижающим действием и менее быстрым началом действия (препараты СМ или тиазолидинионы).

Неуклонное ухудшение функции островковых β -клеток является в настоящее время непреодолимым; следовательно, рано возникает потребность в инсулинотерапии. Показания к назначению инсулина присутствуют обычно с самого начала заболевания. По данным Британского проспективного исследования диабета (UKPDS), ежегодно 5–10% больных с впервые диагностированным СД 2 требуется терапия инсулином, а через 10–12 лет, уже около 80% больных нуждаются в постоянной инсулинотерапии [18].

Базальная секреция инсулина у здорового человека составляет 0,5–1,0 МЕ/час и поддерживает концентрацию в сыворотке от 5 до 15 мкМЕ/мл (36–108 нмоль/л), обеспечивая примерно 50% ежедневной потребности в инсулине с предсказуемым профилем секреции [2]. В этой связи, идеальный базальный инсулин должен соответствовать следующим физиологическим характеристикам: ровный профиль действия (1 инъекция в сутки закрывает 24-часовую потребность), беспииковое 24-часовое действие, постоянно предсказуемый эффект [20, 22]. И, кроме того, хороший контроль гликемии с меньшей частотой гипогликемий [24].

Начало терапии пациента с СД 2 с применением базального инсулина может быть осуществлено посредством всего одной инъекции в день, что максимально упрощает старт инсулинотерапии [10]. Это обстоятельство может помочь преодолеть страх пациента перед инъекциями инсулина. Введение базального инсулина, оправданное с патофизиологической точки зрения, эффективно подавляет избыточную продукцию глюкозы печенью, позволяет улучшить контроль гликемии в ночные и утренние часы, снизить глюкозотоксичность и уменьшить ИР [4, 20, 23]. До начала инсулинотерапии СД 2 необходимо провести обучение больных методам самоконтроля, пересмотреть принципы диетотерапии, проинформировать боль-

ного о возможности гипогликемии и методах ее купирования. Наличие инсулина гларгина (Лантус), обладающего улучшенным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем, решает проблему воздействия на гликемию натошак, препрандиальную, а также гликемию в целом [23]. Целесообразность наиболее раннего назначения инсулина гларгина, эффективно и быстро показывающего результат лечения, доказана в целом ряде клинических исследований [8, 12, 14].

Уникальность Лантуса, первого генно-инженерного аналога человеческого инсулина длительного действия, заключается в отсутствии пикового повышения концентрации инсулина в крови [8, 23]. Инсулин НПХ, напротив, имеет выраженный пик концентрации, составляющий примерно 4 часа, и действует до 13 ч. Такой пик действия инсулина НПХ может способствовать риску развития гипогликемии. Следующие процессы обеспечивают беспииковое поступление Лантуса в кровь в течение суток. Кислый раствор Лантуса ($\text{pH}=4$) при введении в подкожную жировую клетчатку ($\text{pH}=7,4$) вступает в реакцию нейтрализации, формируются микропреципитаты инсулина. В дальнейшем из микропреципитатов происходит высвобождение гексамеров, из которых постепенно образуются небольшие количества инсулина в виде димеров и мономеров. Однократная инъекция Лантуса обеспечивает максимально эффективный базальный контроль гликемии независимо от времени введения в течение суток и надежный активный подбор дозы, значительно снижает риск гипогликемии и вариабельность концентрации глюкозы. Инъекцию Лантуса можно производить однократно в любое время суток (перед завтраком, или ужином, или перед сном) и в любое удобное место (подкожная жировая клетчатка руки, ноги или живота). Кроме того, водный раствор инсулина Лантус не содержит протамина, поэтому не требуется ресуспензирование перед введением инсулина. Простота применения Лантуса, его высокая эффективность дает возможность сделать более гибким режим жизни пациентов с СД 2, способствует лучшей мотивации и повышению приверженности пациентов к инсулинотерапии.

Раннее и обоснованное назначение инсулинотерапии является основным фактором в длительном поддержании целевых уровней гликемии. Международная группа по консенсусу рекомендует назначать базальный инсулин на ночь или утром, начиная с дозы 10 МЕ в день или 0,2 МЕ/кг. Далее дозу базального инсулина необходимо титровать на основе мониторинга ежедневных показателей глюкозы капиллярной крови натощак (ГКН) (рис. 2). Повышая на 2 МЕ каждые 3 дня до тех пор, пока ГКН не достигнет указанного интервала (3,89–7,22 ммоль/л). Если ГКН более 10 ммоль/л, нужно увеличить дозу на 4 МЕ каждые 3 дня. В случае гипогликемии или неадекватного уровня гликемии, дозу следует снизить на $\geq 4 \text{ МЕ}$ или на 10%, если доза составляет более 60 МЕ. Указанный режим лечения надо соблюдать, определяя в дальнейшем значения HbA1c каждые 3 месяца. В целом потребность в инсулине индивидуальна и зависит от инсулинсекреторной способности β -клеток, сниженной на фоне глюкозотоксичности, и степени ИР. Тучным пациентам с СД 2, имею-

щим ИР различной степени выраженности, для достижения метаболического контроля может потребоваться 1 и более МЕ инсулина на 1 кг массы тела в сутки. Следует подчеркнуть, что главным критерием адекватности дозы инсулина является уровень гликемии.

Побочные эффекты инсулинотерапии включают прибавку в весе, что также характерно для большинства сахароснижающих препаратов, за исключением метформина, и гипогликемии. Повышение массы тела, часто наблюдаемое у больных СД 2 на инсулинотерапии, обусловлено в первую очередь устранением последствий хронической гипергликемии: глюкозурии, дегидратации, энергозатрат. Другими причинами являются восстановление положительного азотистого баланса, а также повышение аппетита. В начале терапии потребность в более высокой дозе инсулина у части больных обусловлена выраженной ИР.

Значительным преимуществом в плане ограничения увеличения массы тела у больных СД 2 с избыточным весом обладает комбинированная терапия инсулином Лантус и метформином [8, 21, 23]. С клинической точки зрения эта комбинация дает не только дополнительное снижение гликемии натощак, но и уменьшение потребности в экзогенном инсулине (17–30%), а также низкий риск гипогликемий. Результаты исследования LANMET показали, что у больных СД 2 сочетание Лантуса с метформином и инсулина НПХ с метформином позволяло эффективно контролировать уровень глюкозы крови (HbA_{1c} : 7,14% и 7,16%, соответственно), причем Лантус с метформином давали лучший контроль уровня глюкозы в крови [20]. Режим комбинации Лантуса с метформином характеризовался меньшим увеличением массы тела пациентов по сравнению с сочетанием инсулина НПХ и метформина за весь период применения препарата и на 54,4% меньшим числом симптомов гипогликемии на протяжении первых 12 недель исследования. Важно отметить, что и длительная эффективная терапия Лантусом больных СД 2, 85–90% из которых имеют ожирение, не сопровождается отрицательным влиянием на массу тела. Так, в исследовании S.A. Schreiber и соавт. приняли участие 12 216 больных СД 2, наблюдавшихся у врачей общей практики, у которых был неудовлетворительный контроль гликемии (HbA_{1c} 8,7%), несмотря на лечение ПСП [14]. Продолжительность наблюдения составила 2,5 года. Результаты исследования четко продемонстрировали, что присоединение Лантуса к ПСП сопровождалось не только быстрым достижением хорошего контроля гликемии, но и нейтральным влиянием на массу тела пациентов. Через 2,5 года терапии ИМТ пациентов с СД 2 составил 28,5 кг/м² при исходных значениях – 29,0 кг/м².

В клинической практике основным препятствием в достижении контроля гликемии у больных СД 2 на фоне применения инсулина средней продолжительности действия, как правило, является риск возникновения ночных гипогликемий при необходимости увеличения дозы инсулина [20]. Это в первую очередь показывает неспособность традиционного инсулина средней продолжительности действия имитировать базальную секрецию эндогенного инсулина. В сравнительных исследованиях при лучших или сопоставимых метаболических показателях было показано, что при терапии Лантусом риск развития гипогликемий ниже, чем при терапии инсулином НПХ [8, 19, 20]. Улучшенный, без пиков, профиль Лантуса позволяет значительно уменьшить число гипогликемий, особенно в ночные часы [11, 22, 23]. Это реально повышает возможности улучшения контроля гликемии и достижения оптимальных показателей гликемии у больных СД 2.

Таким образом, основным преимуществом инсулинотерапии как метода лечения, обеспечивающего лучший метаболический контроль по сравнению с ПСП, является воздействие на основные патофизиологические дефекты, приносящие СД 2 [3, 8, 11]. В первую очередь это касается быстрой ликвидации глюкозотоксичности и восстановления секреторной функции β -клеток при умеренной гипергликемии, а на фоне прогрессирующего снижения функции β -клеток – это компенсация недостатка эндогенной секреции инсулина. Также существует мнение, что ранняя инсулинотерапия у больных с недавно диагностированным СД 2 является эффективной защитой β -клеток от воздействия проапоптотических стимулов [3]. Следовательно, преимуществом инсулина является и то, что своевременная инсулинотерапия у больных СД 2 лучше сохраняет эндогенную секрецию инсулина. Поэтому раннее назначение пациентом СД 2 инсулина гларгина, который обеспечивает максимально близкий к физиологическому уровень базальной инсулинемии при одновременном снижении риска гипогликемий и прибавки массы тела, является оправданным [3, 23]. Необходимо еще раз отметить, что наиболее важное в инсулинотерапии – это применение адекватных доз инсулина, обеспечивающих достижение и длительное поддержание целевых уровней гликемии [11, 23].

По мере утраты эффективности терапии, согласно практическому алгоритму (шаг 3), следует рассмотреть вопрос о необходимости введения третьего сахароснижающего препарата или начала инсулинотерапии, если ранее она применялась, или интенсифицирования инсулинотерапии с целью достижения поставленных целей (шаг 3). В некоторых случаях к комбинации из двух ПСП может быть добавлен третий таблетированный препарат с другим механизмом действия ($HbA_{1c} < 8\%$), но эта терапия часто неэффективна и дорога по сравнению с инсулинотерапией. Назначая с целью усиления терапевтического эффекта дополнительный сахароснижающий препарат, нужно всегда оценивать синергидное действие комбинации препаратов. Предпочтение отдается комбинациям препаратов, у которых терапевтическая активность этого сочетания выше. Интенсифицировать инсулинотерапию следует, если после лечения в течение 3 месяцев значения $HbA_{1c} \geq 8\%$ или если ГКН в пределах целевых значений, но в целом гликемия не достигла компенсации. В таких случаях для контроля постпрандиальных пиков гликемии может понадобиться прандиальный инсулин с регулярным измерением гликемии до приема пищи, препараты СМ отменяются.

Таким образом, новое международное руководство, разработанное ADA и EASD, содержит несколько следующих главных рекомендаций, позволяющих улучшить долгосрочный контроль гликемии у больных СД 2. Достигать как можно раньше сходного с физиологическим уровня гликемии и поддерживать его в течение жизни пациента – это основная и реальная цель лечения СД 2 [12]. Метформин вместе с модификацией образа жизни рассматривается как препарат первого выбора терапии СД 2. Во избежание длительных периодов гипергликемии лечение надо начинать или менять, если $HbA_{1c} \geq 7\%$. С течением времени большинство пациентов с СД 2 будут принимать более одного препарата и выбор назначаемого средства должен определяться как силой сахароснижающего эффекта, так соотношением достоинства/недостатки по сравнению с другими вариантами терапии. И наконец, нужно своевременно и правильно начинать инсулинотерапию базальным инсулином (Лантус), что с клинической точки зрения предполагает быстрое достижение лучших показателей контроля гликемии.

В заключение следует отметить, что приоритеты при выборе фармакотерапии СД 2 в настоящее время достаточно обоснованно и точно определены в достигнутом консенсусе ADA и EASD. Прогрессирующее ухудшение метаболического статуса и толерантность к улучшению функции β -клеток обосновывает более агрессивную тактику лечения СД 2, оправданную уже на начальных стадиях заболевания.

Ранняя инсулиноterapia в индивидуально подобранных дозах с использованием современных аналогов человеческого инсулина (Лантус) в виде комбинации с ПСП или монотерапия инсулином – это лучший путь достижения основных целей лечения, открывающий широкие перспективы: поддержание долгосрочного метаболического контроля и предотвращения или отсрочки сосудистых осложнений.

Литература

1. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: Методические рекомендации – Москва, 2002
2. Adegate E., Schatiner P., Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1084(1): 1–29.
3. Barnett A: A review of basal insulins. // *Diabet Med* 2003;20:873–885
4. Fritsche A., Schweitzer M.A., H ring H.U. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial.// *Ann Intern Med.* 2003;138(12):952-9.
5. Giorgino F., Laviola L., Leonardini A. Pathophysiology of type 2 diabetes: rationale for different oral antidiabetic treatment strategies. // *Diabetes research and Clinical practice* 2005; 68(1), S22-9
6. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004;27:17-20.
7. Kuusisto J., Mykkanen J., Pyorala K., Laakso M. Non- insulin dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. // *Stroke.* - 1994; 25(6): 1157-1164 13
8. McKeage K., Goa K.L. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. // *Drugs.* 2001;61(11):1599-624.
9. McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 713-8
10. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. // *Diabetes Care* 2006;29:1963-1972
11. Nathan D.M. Initial management of glycemia in type 2 Diabetes Mellitus // *Clinical Practice.* 2002; 347(17): 1342-49.
12. Riddle M., Rosenstock J., Gerich J. Investigators IGS: The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetes patients.// *Diabetes Care* 2003;26:3080–3086
13. Ruigomez A., Rodrigues L.A. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor // *Eur. J. Epidemiol.* 1998; 14(15): 439 -445.
14. Schreiber S.A., Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12,216 patients.// *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9(1):31-8.
15. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. // *Ann Intern Med* 2004, 141:421-431.
16. Shim W. S., Kim S. K., Kim H. J. Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes. // *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 155(4): 615 - 622.
17. Ubink-Veltman L.J., Bilo H.J., Groenier K.H. et al. Prevalens, incidence and mortality of type 2 diabetes mellitus revisited: a prospective population-based study in the Netterlands (ZODIAC-1).// *Eur JEpidemiol.* 2003;18(8):793-800.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. // *Lancet* 1998; 352:837-53.
19. Yki-Jarvinen H., Dressler A., Ziemer M.. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. // *Diabetes Care*2000; 23:1130–6
20. Yki-Jarvinen H., Kauppinen-M kelin R., Tiikkainen M., V h talo M. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. // *Diabetologia.* 2006;49(3):442-51.
21. Younis N., Soran H., Bowen-Jones D. Insulin glargine: a new basal insulin analogue. // *Q J Med* 2002; 95: 757-761
22. Yki-Jarvinen H: Insulin therapy in type 2 diabetes: role of the long-acting insulin glargine analogue. // *Eur J Clin Invest* 2004; 34:410–416
23. Wang F., Carabino J.M., Vergara C.M. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue.// *Clin Ther.* 2003;25(6):1541-77
24. Wild S., Roglic A., Green R. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for year 2000 and projections for 2030. // *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047 – 53.