



Комбинированный отечественный инсулин и метформин при сахарном диабете 2 типа в повседневной клинической практике

О. Д. Рымар¹, Е. Д. Рузаева², А. Н. Иванчихин², Т. В. Козлова², Ю. А. Долинская¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск

² ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 11», г. Новосибирск

Цель исследования: оценить показатели углеводного обмена на фоне применения двухфазного человеческого генно-инженерного инсулина (Росинсулина М микс 30/70) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), ранее не получавших инсулинотерапию, не достигших целевых показателей углеводного обмена в результате проводимой терапии пероральными сахароснижающими препаратами.

Дизайн: открытое нерандомизированное клиническое исследование.

Материалы и методы. Исследование включало 36 пациентов с СД2 (11 мужчин и 25 женщин), получавших комбинацию препаратов метформина и сульфонилмочевины в максимально переносимых дозах, не достигших целевых показателей углеводного обмена.

Результаты. Показатели состояния углеводного обмена до назначения инсулина: уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) — 10,6% [9,0%; 13,1%], гликемии натощак — 11,1 [8,9; 14,6] ммоль/л. Через 6 месяцев инсулинотерапии в сочетании с метформином содержание HbA1c снизилось на 2,4%, уровень гликемии натощак — на 4,1 ммоль/л. За период наблюдения не было новых сердечно-сосудистых событий.

Заключение. Показана положительная динамика показателей углеводного обмена на фоне применения двухфазного человеческого генно-инженерного инсулина в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами в реальной клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинотерапия, двухфазный человеческий генно-инженерный инсулин.

Для цитирования: Рымар О. Д., Рузаева Е. Д., Иванчихин А. Н., Козлова Т. В., Долинская Ю. А. Комбинированный отечественный инсулин и метформин при сахарном диабете 2 типа в повседневной клинической практике // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 56–60.



Russian-made Premixed Insulin Combined with Metformin for Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Everyday Clinical Practice

O. D. Rymar¹, E. D. Ruzayeva², A. N. Ivanchikhin², T. V. Kozlova², Yu. A. Dolinskaya¹

¹ Research Institute for Internal and Preventive Medicine, a branch of the Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

² City Clinical Hospital No. 11, Novosibirsk

Objective of the Study: To assess glucose metabolism in insulin-naïve type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients receiving Rosinsulin M Mix 30/70, a genetically engineered human biphasic insulin preparation, who did not reach their carbohydrate-metabolism target values while taking oral glucose-lowering drugs.

Study Design: This was an open-label, non-randomized clinical study.

Materials and Methods: Thirty-six patients with T2DM (11 men and 25 women), who had previously received a combination of metformin and sulfonylurea at the highest tolerated doses and had not reached their carbohydrate-metabolism target values, took part in the study.

Study Results: Before insulin was started, patients had the following carbohydrate metabolism parameters: glycated hemoglobin (HbA1c) 10.6% [9.0%; 13.1%] and fasting glucose 11.1 [8.9; 14.6] mmol/L. After six months of combination treatment with insulin and metformin, HbA1c was reduced by 2.4% and fasting glucose decreased by 4.1 mmol/L. No new cardiovascular events were reported during the follow-up period.

Conclusion: This study showed that a combination of genetically engineered human biphasic insulin and oral glucose-lowering drugs improves carbohydrate metabolism when used in real-world clinical practice.

Keywords: diabetes mellitus, insulin therapy, genetically engineered human biphasic insulin.

For reference: Rymar O. D., Ruzayeva E. D., Ivanchikhin A. N., Kozlova T. V., Dolinskaya Yu. A. Russian-made Premixed Insulin Combined with Metformin for Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Everyday Clinical Practice. Doctor.Ru. 2018. 6(150): 56–60.

Среди жителей Новосибирска 45–69 лет, по данным популяционного скрининга 2003–2005 гг., обнаружена высокая распространенность СД2 (без значимых гендерных различий) — 11,3% [1]. Сопоставимость полученных

данных с результатами первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования, проведенного на территории Российской Федерации, по определению распространенности СД2 (NATION, 2013–2015 гг.), несмотря

Долинская Юлия Александровна — заведующая эндокринным отделением клиники НИИТПМ — филиала ФГБУН ФИЦ ИЦиГ СО РАН. 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. E-mail: dolin-yulia@yandex.ru

Иванчихин Алексей Николаевич — врач-эндокринолог ГБУЗ НСО «ГКБ № 11». 630120, г. Новосибирск, ул. Танкистов, д. 23. E-mail: ivanchihin-aleksey@gmail.com

(Окончание на с. 57.)

на использование разных диагностических критериев для постановки диагноза СД2, позволяет оценивать полученные в Новосибирске данные как репрезентативные в целом для России [1, 2]. В исследовании NATION в качестве диагностического критерия СД выбран уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 6,5\%$, в Новосибирске — уровень глюкозы в венозной плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л однократно после 8-часового голодания.

С увеличением возраста отмечается статистически значимый рост распространенности СД2 среди жителей Новосибирска: 6,2% у лиц в возрасте 45–49 лет, максимальная частота в возрастной группе 65–69 лет — 15,0%. По данным исследования NATION, СД2 также наиболее часто диагностировали у людей в возрасте 65–69 лет — у 13,6%. Как справедливо отмечают авторы исследования NATION, полученные сведения важны, так как в этой возрастной группе наблюдается высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы, терапия которых становится более сложной при наличии сопутствующего СД2 [1, 2].

Среди обследованных в Новосибирске из тех, кто знал о наличии у них СД2, у 30% уровень глюкозы крови натощак был ниже 7,0 ммоль/л. Значения выше $\geq 11,1$ ммоль/л определены у 13,4%. Похожие данные приведены и в исследовании NATION, в котором среди участников с СД2 у 19,3% содержание HbA1c было больше 9,0%. Из общего числа лиц с СД2 82,9% указали во время обследования, что принимают пероральные сахароснижающие препараты, средний уровень глюкозы плазмы натощак в этой группе составил $10,5 \pm 3,7$ ммоль/л; 14,3% получали инсулинотерапию и соблюдали рекомендации по питанию, и у них средний уровень глюкозы плазмы натощак — $11,1 \pm 1,7$ ммоль/л. Лучшие показатели гликемии были у 2,8% человек, которые сообщили, что получают пероральные сахароснижающие препараты и инсулинотерапию, соблюдают рекомендации по питанию, средний уровень глюкозы в крови в этой группе составил $8,4 \pm 2,6$ ммоль/л [2, 3]. Таким образом, у большинства лиц с СД2, получавших лечение по поводу СД2, выявлена все же недостаточная компенсация углеводного обмена. Возникает необходимость оптимизации проводимой терапии.

В последние годы в лечении больных СД2 широко применяют предварительно смешанные инсулины с фиксированным соотношением инсулинов короткого и продленного действия [4, 5]. Назначение предварительно смешанных инсулинов может быть наиболее оптимальным и обоснованным для пациентов, которые нуждаются в простом и удобном режиме инсулинотерапии. Использование готовых смесей инсулина в различных странах сильно варьируется: от более 60% всех используемых инсулинов в Германии до 20–30% в Канаде и США. В большинстве стран мира отмечается устойчивая тенденция к увеличению частоты применения предварительно смешанных инсулинов.

Готовые смеси позволяют индивидуализировать лечение. Кроме того, результаты международных и российских клинических исследований показывают, что использование

смешанных инсулинов обеспечивает пациентам с СД2 удовлетворительный контроль углеводного обмена [6–9].

Цель исследования: оценить показатели углеводного обмена на фоне применения двухфазного человеческого генно-инженерного инсулина (Росинсулина М микс 30/70) у больных СД2, ранее не получавших инсулинотерапию, не достигших целевых показателей углеводного обмена в результате проводимой терапии пероральными сахароснижающими препаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2015–2016 гг. на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 11» г. Новосибирска (главный врач — к. м. н. Величко А. Я.). Оно включало 36 пациентов с СД2 (11 мужчин и 25 женщин), получавших комбинацию препаратов метформина и сульфонилмочевины в максимально переносимых дозах. Все изменения в терапии диабета, произведенные на протяжении периода исследования, фиксировали в индивидуальной регистрационной карте пациента во время госпитализации в эндокринологическое отделение и при последующих амбулаторных визитах к эндокринологу через 3 и 6 месяцев.

Данная работа предусматривала максимально простой дизайн в условиях реальной клинической практики: последовательное включение пациентов без процедуры рандомизации, отсутствие контрольной группы. Вопросы о включении пациента в исследование, назначении Росинсулина М микс 30/70 и его начальной дозе, дозах пероральных сахароснижающих препаратов решались лечащим врачом пациента.

Все больные подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании после получения от лечащего врача подробной информации о предстоящей программе, порядке ее проведения, побочных эффектах, которые могут возникнуть в результате лечения. Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом.

На 1-м визите (в период госпитализации в эндокринологическое отделение) осуществлялось включение в исследование больных, которым, согласно существующим клиническим рекомендациям, была необходима инициация инсулинотерапии. Оценивались демографические (пол, возраст) и антропометрические (рост, вес, ИМТ) данные, длительность СД, степень компенсации углеводного обмена (уровни HbA1c, глюкозы венозной плазмы натощак). Наличие осложнений: ретинопатии, нейропатии, нефропатии — и сопутствующих заболеваний фиксировалось врачом на основании доступной в медицинских картах и историях болезни информации.

Для каждого пациента лечащий врач обосновывал целевой уровень HbA1c. Росинсулин М микс 30/70 назначался

Козлова Татьяна Вячеславовна — врач-эндокринолог ГБУЗ НСО «ГКБ № 11». 630120, г. Новосибирск, ул. Танкистов, д. 23. E-mail: tatyana19-61@mail.ru

Рузаева Елена Дмитриевна — заведующая эндокринным отделением ГБУЗ НСО «ГКБ № 11». 630120, г. Новосибирск, ул. Танкистов, д. 23. E-mail: eruzaeva90@gmail.com

Рымар Оксана Дмитриевна — д. м. н., заведующая лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБУН ФИЦ ИЦиГ СО РАН. 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. E-mail: orumar23@gmail.com

(Окончание. Начало см. на с. 56.)

в соответствии с инструкцией к препарату и показаниями для старта инсулинотерапии. Введение инсулина в картриджах производилось шприц-ручками КомфортПен под кожу 2 раза в сутки перед приемом пищи.

На 2-м и 3-м визитах в условиях амбулаторного приема эндокринолог оценивал массу тела, ИМТ, состояние компенсации углеводного обмена (содержание HbA1c, глюкозы венозной плазмы натощак), корректировал дозу инсулина. Результаты обследований, дозы инсулина, нежелательные явления на 1-м визите и после 3 и 6 месяцев наблюдения регистрировались в индивидуальной регистрационной карте пациента. Общая продолжительность наблюдения составила 24 недели.

Переносимость инсулинотерапии оценивали по наличию местных и общих аллергических реакций на препарат, развитию гипогликемических реакций. Основным критерием безопасности проводимой терапии было количество серьезных нежелательных явлений, в том числе тяжелых дневных и ночных гипогликемических состояний в течение 6 месяцев применения инсулина. Гипогликемией считали уровень глюкозы в крови ниже 3,9 ммоль/л и/или наличие клинических симптомов, которые расценивались пациентом как типичные проявления гипогликемии.

Гипогликемия определялась как легкая, если эпизод самостоятельно купировался пациентом. Тяжелая гипогликемия — эпизод с потерей сознания или без, потребовавший для купирования помощи других лиц.

Эффективность лечения оценивали по динамике уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак через 3 и 6 месяцев после старта инсулинотерапии. Контрольные лабораторные исследования глюкозы плазмы натощак выполнялись в местных лабораториях в соответствии с общепринятыми процедурами стандартизации и контроля качества. Уровень HbA1c определяли в цельной капиллярной крови прибором DCA Vantage (Siemens).

По завершении наблюдения был подготовлен статистический отчет. Статистический анализ данных осуществлялся с использованием пакета программ SPSSv19. В зависимости от характера данных описательный статистический анализ включал в себя для количественных показателей, распределенных непараметрически, медиану (Me), первый и третий квартили [Q1; Q2]. При сравнении значений параметров до начала, через 3 и 6 месяцев инсулинотерапии применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациентов приведены в *таблице 1*.

Показатели HbA1c имели достаточно широкий разброс — от 6,9% до 14,0%, медиана составила 10,6% [9,0%; 13,1%]. Уровень глюкозы плазмы натощак — 11,1 [8,9; 14,6] ммоль/л, причем 74% пациентов имели HbA1c $\geq 9,0\%$. На 1-м визите лечащий врач у каждого участника зафиксировал целевой уровень HbA1c, исходя из действующих Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [5]. При назначении Росинсулина М микс 30/70 доза метформина составила 2000 мг/сут и оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения, препараты сульфонилмочевины были отменены (*табл. 2*).

Инсулинотерапия проводилась с учетом консенсусного алгоритма инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД2 [10]. Лечение смешанным инсулином в пропорции 30/70 начиналось с суточной дозы

0,4–0,6 Ед/кг массы тела (в зависимости от уровня гликемии перед ужином и натощак). При необходимости начальная доза могла быть уменьшена по решению врача. Далее доза инсулина (тоже при необходимости) постепенно увеличивалась каждые 2–4 дня на 4–6 Ед до достижения целевых уровней глюкозы плазмы натощак и перед ужином при условии отсутствия симптомов гипогликемии.

В настоящее время принято суточную дозу смешанных инсулинов делить поровну между утренней и вечерней инъекциями, однако некоторые больные достигают лучших показателей при назначении 2/3 суточной дозы перед завтраком и 1/3 перед ужином. В данном исследовании 27 человек (75,0%) по назначению лечащего врача получали 2/3 суточной дозы инсулина утром и 1/3 вечером, 9 человек (25,0%) делили дозу поровну.

Средняя суточная доза Росинсулина М микс 30/70, подобранная на 1-м визите, — 37 [31; 48] Ед/сут. В ходе контрольных визитов она корректировалась в зависимости от показателей углеводного обмена и через 6 месяцев составила 36 [30; 46] Ед/сут. Важно, что применение смешанных

Таблица 1

Основные антропометрические и метаболические показатели пациентов с сахарным диабетом 2 типа на этапе включения в исследование

Параметры	Me [Q1; Q2]
Возраст, годы	63 [56; 68]
Пол (женский/мужской), n	25/11
Длительность сахарного диабета 2 типа, годы	8 [5; 13]
Гликированный гемоглобин, %	10,6 [9,0; 13,1]
Индекс массы тела, кг/м ²	29 [24,3; 34,75]
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	135 [130; 150]
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 [80; 90]
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	12 (33,3)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	2 (5,6)
Нейропатия, n (%)	32 (88,9)
Ретинопатия, n (%)	18 (50,0)
Нефропатия, n (%)	24 (66,7)

Таблица 2

Таблетированная сахароснижающая терапия пациентов с сахарным диабетом 2 типа до/после назначения инсулинотерапии

Препараты	Количество пациентов, n (%)	Доза, мг/сутки
Глибенкламид (микронизированная форма)	17/0 (47,2/0)	10/0
Глимепирид	11/0 (30,5/0)	4/0
Гликлазид МВ	8/0 (22,2/0)	120/0
Метформин в форме таблеток с обычным высвобождением	27/31 (75,0/86,1)	1700/2000

видов инсулина практически не меняет образ жизни пациента, кроме того, не требует частого мониторинга гликемии — достаточно контролировать уровень глюкозы в крови 1 раз в день перед завтраком и периодически проводить дополнительный тест ночью. Возможность ограничиться двумя инъекциями инсулина помогает больным преодолеть страх перед многочисленными инъекциями.

Через 3 и 6 месяцев после назначения инсулинотерапии отмечалось значительное снижение уровней гликемии и HbA1c. Через 6 месяцев инсулинотерапии в сочетании с метформином медиана HbA1c уменьшилась на 2,4% ($p = 0,042$), гликемии натощак — на 4,1 ммоль/л ($p < 0,001$) (табл. 3).

Несмотря на значительное снижение содержания HbA1c через 6 месяцев лечения, целевого уровня (менее 7,5%) достигло небольшое количество пациентов — 9 (25,0%), что связано с исходно плохим гликемическим контролем в исследуемой группе, повышенной осторожностью врачей в связи с риском развития гипогликемических состояний. Один пациент сообщил о тяжелой гипогликемии через 3 месяца наблюдения. Частота легких гипогликемических состояний составила в среднем 2–4 в месяц на одного человека. Местных реакций на введение препарата и других нежелательных явлений не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали, что Росинсулин М микс 30/70 в комбинации с метформином обладает выраженным сахароснижающим эффектом у больных с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне предшествующей комбинированной терапии метформином с сульфонилмочевинной. Следует отметить, что данные результаты были получены в условиях реальной клинической практики. По своим характеристикам участники исследования представляли типичную когорту пациентов с СД2: с избыточной массой тела или ожирением, сопутствующей АГ, у 50,0% имелась диабетическая ретинопатия, у 88,9% — диабетическая нейропатия, у 33,3% — ИБС, у 5,6% — ОНМК в анамнезе. За период наблюдения не было новых сердечно-сосудистых событий. Прибавка массы тела за 6-месячный период наблюдения не отмечена. Один пациент сообщил о тяжелой гипогликемии

через 3 месяца, поэтому доза инсулина была скорректирована, в дальнейшем тяжелые гипогликемии не повторялись. Достижение значимого улучшения показателей углеводного обмена произошло на фоне незначительного количества зафиксированных гипогликемических состояний, что позволяет говорить о безопасности терапии генно-инженерным комбинированным инсулином при соблюдении рекомендаций, изложенных в Алгоритмах диагностики и лечения СД.

Ранее проведенное авторами исследование показало, что использование инсулинов отечественных производителей позволяет достигать эффективного и безопасного гликемического контроля, получая при этом финансовые преимущества. Так, назначение генно-инженерного человеческого инсулина продленного действия (Росинсулина С) в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне предшествующей комбинированной терапии метформином с сульфонилмочевинной дает выраженный сахароснижающий эффект [11]. Под наблюдением находились 28 пациентов с СД2 (4 мужчины и 24 женщины). Исходно уровень HbA1c составил 8–14%, медиана — 11% [10%; 13%], средний возраст больных — 63 [57; 72] года, ИМТ — 33 [30; 35] кг/м², окружность талии — 105 [99; 111] см, стаж СД2 — 7 [2; 11] лет. Введение инсулина-изофан производилось шприц-ручками Autopen.

При скрининге и через 3 и 6 месяцев определяли уровни HbA1c и гликемии натощак. Через 6 месяцев отмечено их статистически значимое снижение ($p = 0,001$). Назначенная доза генно-инженерного человеческого инсулина продленного действия составила 23 [20; 29] Ед/сут, через 24 недели терапии — 27 [24; 33] Ед/сут. Тяжелых гипогликемических реакций, прибавки массы тела и других нежелательных эффектов на фоне интенсификации терапии генно-инженерным человеческим инсулином продленного действия не было [11].

В 2009 г. при участии кафедры эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова проведено многоцентровое открытое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения Росинсулина Р и Росинсулина С у больных СД1 и СД2 [12]. Длительность наблюдения составила 90 дней. В исследовании участвовали 96 человек в возрасте от 18 до 78 лет, которые исходно находились на инсулинотерапии препаратами инсулина человека. С целью оценки эффективности лечения определяли уровни HbA1c и гликемии натощак. Безопасность оценивали по динамике концентрации контринсулярных антител, данных лабораторных анализов и наличию побочных реакций.

В ходе исследования отмечена тенденция к снижению содержания HbA1c (с $7,56 \pm 1,34\%$ до $7,03 \pm 0,82\%$) и гликемии натощак (с $8,91 \pm 3,32$ до $6,93 \pm 2,41$ ммоль/л). Авторы делают вывод, что полученные данные свидетельствуют о сохранении контроля гликемии как на протяжении всего исследования, так и ко времени заключительного визита. Не зафиксированы эпизоды тяжелой гипогликемии, кетоацидоза и липодистрофии [12].

В основе выбора инсулинотерапии должен лежать индивидуальный подход. В каждом случае при выборе лечения необходимо учитывать возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний, риск развития тяжелых гипогликемий, предпочтения больного по режиму введения инсулина.

Таблица 3

Динамика антропометрических и метаболических показателей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной терапии Росинсулином М микс 30/70 в сочетании с метформином

Параметры	Исходно	Через 6 месяцев терапии	P
Индекс массы тела, кг/м ²	29 [24,3; 34,8]	30 [25,2; 36,7]	0,113
Гликированный гемоглобин, %	10,6 [9,0; 13,1]	8,2 [7,5; 8,6]	0,042
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	11,1 [8,9; 14,6]	7,0 [6,2; 7,8]	0,001
Потребность в инсулине, Ед/сут	37 [31; 47]	36 [30; 46]	0,151

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая изложенные данные, можно заключить что применение Росинсулина М микс 30/70 позволяет эффективно и без увеличения ИМТ на фоне незначительного количества легких гипогликемических состояний, без риска тяжелой гипогликемии, местных реакций и нежелательных явлений улучшить показатели углеводного обмена у больных СД2, не достигающих целевых значений гликемии на фоне прово-

димой терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Режим инъекций комбинированного инсулина 2 раза в сутки в дополнение к метформину для пациентов с СД просто реализовать в качестве первого этапа введения инсулина.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы ГЗ № 0324-2018-0001, рег. № АААА-А17-117112850280-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мустафина С. В., Рымар О. Д., Малютина С. К., Денисова Д. В., Щербаклова Л. В., Воевода М. И. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска. Сахарный диабет. 2017; 20(5): 329–34. [Mustafina S. V., Rymar O. D., Maljutina S. K., Denisova D. V., Sherbakova L. V., Voevoda M. I. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta u vzroslogo naselenija Novosibirsk. Saharnyj diabet. 2017; 20(5): 329–34. (in Russian)]
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 2: 104–12. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Galstyan G. R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION). Sakharnyj diabet. 2016; 2: 104–12. (in Russian)]
3. Мустафина С. В., Рымар О. Д., Щербаклова Л. В., Симонова Г. И., Сазонова О. В., Бобак М. и др. Гендерные особенности десятилетних трендов распространенности сахарного диабета 2 типа в популяции 45–69 лет в г. Новосибирске. В кн.: Материалы II Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет-2017: от мониторинга к управлению». Новосибирск; 2017: 89–91. [Mustafina S. V., Rymar O. D., Shcherbakova L. V., Simonova G. I., Sazonova O. V., Bobak M. i dr. Gendernye osobennosti desyatiletikh trendov rasprostranennosti sakharnogo diabeta 2 tipa v populyatsii 45–69 let v g. Novosibirsk. V kn.: Materialy II Rossijskoi mul'tidisciplinarnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Sakharnyj diabet-2017: ot monitoringa k upravleniyu". Novosibirsk; 2017: 89–91. (in Russian)]
4. Аметов А. С. Инсулинотерапия. Роль и место в управлении СД 2-го типа. Рус. мед. журн. 2014; 13: 970–3. [Ametov A. S. Insulino terapiya. Rol' i mesto v upravlenii SD 2-go tipa. Rus. med. zhurn. 2014; 13: 970–3. (in Russian)]
5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й вып. Сахарный диабет. 2015; 18(15): 1–112. [Dedov I. I., Shestakova M. V. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 7-i vyp. Sakharnyj diabet. 2015; 18(15): 1–112. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM2015151-112
6. Долинская Ю. А., Рымар О. Д. Опыт применения комбинированного отечественного инсулина в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами. В кн.: Достижения персонализированной медицины сегодня — результат практического здравоохранения завтра. Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. М.; 2016: 157. [Dolinskaya Yu. A., Rymar O. D. Opyt primeneniya kombinirovannogo otechestvennogo insulina v sochetanii s peroral'nymi sakharnosnizhayushchimi preparatami. V kn.: Dostizheniya personalizirovannoi meditsiny segodnya — rezul'tat prakticheskogo zdravookhraneniya zavtra. Sbornik tezisov VII Vserossijskogo kongressa endokrinologov. M.; 2016: 157. (in Russian)]
7. Downie M., Kilov G., Wong J. Initiation and intensification strategies in type 2 diabetes management: a comparison of basal plus and premix regimens. Diabetes Ther. 2016; 7(4): 641–57.
8. Inzucchi S. E., Bergenstal R. M., Buse J. B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015; 38(1): 140–9.
9. Tambascia M. A., Nery M., Gross J. L., Ermetice M. N., de Oliveira C. P. Evidence-based clinical use of insulin premixtures. Diabetol. Metab. Syndr. 2013; 5(1): 50.
10. Дедов И. И., Шестакова М. В., Аметов А. С., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Майоров А. Ю. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса Совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.). Сахарный диабет. 2015; 18(1): 5–23. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Ametov A. S., Antsiferov M. B., Galstyan G. R., Maiorov A. Yu. i dr. Initsiatsiya i intensifikatsiya sakharnosnizhayushchei terapii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: obnovlenie konsensusa Soveta ekspertov Rossijskoi assotsiatsii endokrinologov (2015 g.). Sakharnyj diabet. 2015; 18(1): 5–23. (in Russian)]
11. Рымар О. Д., Иванчихин А. Н., Козлова Т. В., Рузаева Е. Д., Долинская Ю. А. Опыт применения Росинсулина С в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами у больных сахарным диабетом 2-го типа в повседневной клинической практике. Бюлл. сиб. мед. 2014; 13(2): 61–5. [Rymar O. D., Ivanchikhin A. N., Kozlova T. V., Ruzaeva E. D., Dolinskaya Yu. A. Opyt primeneniya Rosinsulina S v sochetanii s peroral'nymi sakharnosnizhayushchimi preparatami u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa v povsednevnoi klinicheskoi praktike. Byull. sib. med. 2014; 13(2): 61–5. (in Russian)]
12. Тельнова М. Э., Петунина Н. А. Роль инсулинотерапии в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Поликлиника. 2015; 5(1): 55–7. [Tel'nova M. E., Petunina N. A. Rol' insulino terapii v lechenii patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa. Poliklinika. 2015; 5(1): 55–7. (in Russian)]