



Перший інсулін для Вашого пацієнта²

- Гарантія якості Санофі⁵
- Введення точної дози³
- Зручна та проста у використанні шприц-ручка^{1, 4}

ІНСУМАН^{*}
інсулін людський



ALLSTAR[®]
ШПРИЦ-РУЧКА

Флакони



ІНСУМАН БАЗАЛ[®] ІНСУМАН КОМБ 25[®] ІНСУМАН РАПІД[®]

100 МО/мл флакон 5 мл № 5

Картриджі



ІНСУМАН БАЗАЛ[®] ІНСУМАН КОМБ 25[®] ІНСУМАН РАПІД[®]

100 МО/мл картридж 3 мл № 5

Шприц-ручки



Шприц-ручки багаторазового використання¹

* В Україні зареєстровані лікарські форми: Інсуман Базал[®], суспензія для ін'єкцій (РП № UA/9529/01/01. Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016), Інсуман Комб 25[®], суспензія для ін'єкцій (РП № UA/9530/01/01. Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016), Інсуман Рапід[®], розчин для ін'єкцій (РП № UA/9531/01/01. Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016).

** Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарати міститься в інструкціях з медичного застосування препаратів.

¹ Інструкція із застосування AllStar[®], шприц-ручка багаторазового використання. РП № 13679/2014. Наказ № 462 від 07.04.2014. Сертифікат відповідності № UA.TR.039.142-16 від 29.06.2016.

² Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118.

³ Kaiser P, et al. J Diabetes Sci Technol 2010;4(3):652-57.

⁴ V.Tschiedel, O. Almeida, J.Redfearn et al. Initial Experience and Evaluation of Reusable Insulin Pen Devices Among Patients with Diabetes in Emerging Countries. Diabetes Ther (2014) 5:545–555. DOI 10.1007/s13300-014-0081-z

⁵ ІНФОРМАЦІЯ ПРО ІНСУМАН БАЗАЛ[®], СУСПЕНЗІЯ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9529/01/01 (Інсуман Базал[®]). Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016. **Склад****. Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини. **Фармакотерапевтична група**. Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги середньої тривалості дії. Код A10AC01. **Показання**. Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Базал[®] забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія. **Побічні реакції****. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ІНСУМАН КОМБ 25[®], СУСПЕНЗІЯ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9530/01/01 (Інсуман Комб 25[®]). Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016. **Склад****. Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини. **Фармакотерапевтична група**. Протидіабетичні засоби. Комбінація інсулінів короткої та середньої тривалості дії. Код A10AD01. **Показання**. Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Комб 25[®] забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія. **Побічні реакції****. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ІНСУМАН РАПІД[®], РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9531/01/01 (Інсуман Рапід[®]). Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016. **Склад****. Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини. **Фармакотерапевтична група**. Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги короткої дії. Код A10AB01. **Показання**. Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії, гіперглікемічна кома та кетоацидоз, стабілізація стану хворого на цукровий діабет перед, під час та після проведення хірургічного втручання. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Рапід 25[®] забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія. **Побічні реакції****. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повними інструкціями з медичного застосування препаратів.

SAUA.INA.17.04.0196

ТОВ «Фарма Лайф». Львів, 79040, вул. Данила Апостола, 2,
тел.: +380 (32) 297 16 88, факс: +380 (32) 297 16 29, www.phlife.com.ua

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а,
тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.sanofi.ua

PharmaLife[®]
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ

SANOFI

Своевременный старт инсулинотерапии — ключ к предотвращению осложнений при сахарном диабете 2 типа

Известно, что сахарный диабет (СД) 2 типа не является неким стабильным состоянием, напротив, представляет собой динамический процесс с присущими ему этапами развития. На разных стадиях формирования данной патологии преобладают те или иные патогенетические механизмы и гормонально-метаболические нарушения, которые закономерно усугубляются с течением времени и приводят к возникновению новых симптомов и осложнений.

Так, на начальных стадиях (предиабет) прогрессирующая инсулинорезистентность (ИР) периферических тканей преодолевается за счет компенсаторной гиперинсулинемии, позволяющей некоторое время сохранять нормогликемию, однако при этом происходит истощение инсулиносекреторных резервов β -клеток поджелудочной железы настолько, что их функция к моменту выявления заболевания уже снижена на 40-50% [4, 6, 8-10, 29]. После манифестации СД 2 типа, характеризующейся превышением физиологического уровня глюкозы в крови, проявляются цитотоксические эффекты гипергликемии, вызывая многообразные структурно-функциональные изменения на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях. Скорость прогрессирования дальнейших нарушений зависит как от внутренних (генетически запрограммированных) особенностей организма, так и от внешних условий — питания, физической активности, сопутствующих заболеваний, приема медицинских средств, психологических и социальных условий, стрессирующих воздействий окружающей среды.

Применение современных сахароснижающих препаратов позволяет определенное время поддерживать гормонально-метаболические показатели на надлежащем уровне. Однако вектор развития заболевания, к сожалению, таков, что в конечном итоге пероральная сахароснижающая терапия (нередко дорогостоящая ввиду назначения новейших средств) становится неэффективной.

Своевременное начало инсулинотерапии: эффективное противодействие гликозотоксичности и апоптозу β -клеток

Установлено, что на ранних стадиях заболевания дисфункция β -клеток обратима. Так, в экспериментах *in vitro* было показано, что длительная гипергликемия приводит к снижению экспрессии гена инсулина в β -клетках, однако данный гликозотоксический эффект нивелируется при достижении эугликемии, и чем менее длительно воздействие гипергликемии, тем больше степень восстановления β -клеток [19, 25].

Неоспоримым является тот факт, что среди всех доступных на сегодняшний день противодиабетических препаратов только инсулин обеспечивает быструю (в течение нескольких дней) и устойчивую нормализацию уровня глюкозы даже при выраженной декомпенсации ($HbA_{1c} > 10\%$) [20]. Данные ряда крупных исследований (UKPDS, DCCT и др.) подтвердили, что использование интенсивной терапии инсулином на ранних стадиях заболевания может иметь положительное клиническое воздействие и замедлять прогрессирование осложнений. Кроме того, при условии частичного сохранения чувствительности периферических тканей к инсулину у больных на ранних стадиях СД 2 типа введение дополнительного количества экзогенного инсулина может стимулировать эффекты, опосредованные инсулиновыми рецепторами, а именно: повысить поглощение мышечными клетками глюкозы, уменьшить глюконеогенез в печени, а также снизить липолиз и поступление в кровь свободных жирных кислот, корректируя проявления дислипидемии и снижая липотоксичность [27].

В дополнение к метаболическим эффектам установлено, что раннее назначение интенсивной инсулинотерапии у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа способствует снижению показателя маркера воспаления — фактора некроза опухоли альфа, улучшает функцию эндотелия, тромбоцитов и лейкоцитов. Влияние инсулина на дифференциацию Т-клеток способствует снижению интенсивности иммунного процесса, тем самым обуславливая дополнительные преимущества

инсулинотерапии, поскольку хроническое воспаление выступает важным патогенетическим звеном сердечно-сосудистых заболеваний и одной из причин апоптоза панкреатических β -клеток [31]. Эти данные позволили предположить, что противовоспалительный и антиапоптотический эффекты инсулина, помимо контроля гликемии и липидемии, создают предпосылки к предотвращению макрососудистых осложнений и повышению выживаемости β -клеток при СД 2 типа [13, 16, 30].

Таким образом, результаты целого ряда исследований и клинических наблюдений привели к переоценке роли инсулинотерапии при СД 2 типа.

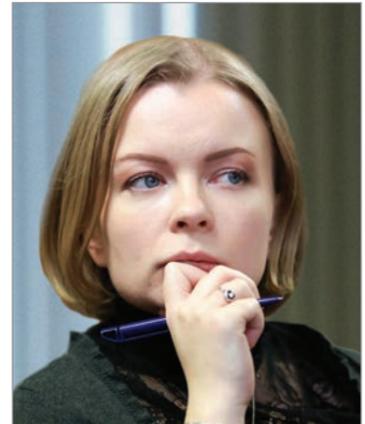
Обновленные рекомендации ADA 2017 г. по инсулинотерапии

В январе нынешнего года стало доступным очередное обновленное клиническое руководство по диагностике и лечению СД Американской диабетической ассоциации (ADA) — «Стандарты оказания медицинской помощи при сахарном диабете — 2017», которые ежегодно пересматриваются на основе экспертного анализа результатов новейших научных и клинических исследований. Как и предыдущие рекомендации по коррекции гипергликемии у пациентов с СД 2 типа они базируются на принципе ориентации на пациента, то есть персонализированном подходе к выбору терапии, а также максимальном привлечении больных к совместному принятию решений о лечении. При этом учитываются эффективность назначаемых средств, риск гипогликемии, влияние на массу тела, возможные побочные эффекты, стоимость лечения и предпочтения пациента [11].

В руководстве подчеркивается, что многие больные СД 2 типа в конечном итоге нуждаются в инсулинотерапии, в связи с чем им следует регулярно объяснять, что назначение последней объективно обусловлено прогрессирующим характером заболевания, а не является «наказанием» за неправильное лечение. Пациенты избегают назначения инсулина вследствие безосновательных опасений и сложившихся стереотипов относительно смысла инсулинотерапии, что приводит к длительному периоду декомпенсации и увеличению риска развития микрососудистых и макрососудистых осложнений. Кроме того, важным условием успешного начала инсулинотерапии является обучение пациентов алгоритмам самостоятельной титрации доз инсулина на основе самоконтроля уровня глюкозы в крови. Всестороннее образование в отношении самоконтроля гликемии, диеты, а также предотвращение и соответствующее лечение гипогликемии имеют решающее значение для любого пациента, использующего инсулин.

Согласно последнему варианту рекомендаций возможность начала терапии инсулином (в комбинации или без дополнительных пероральных препаратов) следует рассмотреть у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа, которые имеют высокие показатели $HbA_{1c} (> 10\%)$ и/или глюкозы в крови ($> 16,7$ ммоль/л). А также, если с помощью таблетированной монотерапии в максимально переносимой дозе не удастся достигнуть или поддерживать целевой уровень HbA_{1c} в течение 3 мес, рекомендуется добавить второе пероральное средство, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) или базальный инсулин.

Следует отметить, что некоторым больным СД 2 типа показан временный перевод на инсулинотерапию. Абсолютными показаниями для временного назначения инсулина являются: крупные хирургические вмешательства, серьезные заболевания инфекционного и воспалительного характера, целый ряд острых состояний (инфаркт миокарда, острое нарушение



О.В. Зинич

мозгового кровообращения, тяжелые травмы и т.д.). Кратковременная инсулинотерапия используется при данных состояниях, так как в эти периоды потребность в экзогенном инсулине, как правило, связана с отменной пероральной сахароснижающих средств (ПСС). В острых ситуациях применение инсулина быстро устраняет симптомы гипергликемии и неблагоприятные последствия гликозотоксичности. Временная долгосрочная инсулинотерапия (2-3 мес) назначается при наличии временных противопоказаний к приему ПСС, при гипергликемии во время длительных воспалительных заболеваний с целью восстановления секреторной функции β -клеток [7, 16].

На начальных этапах инсулинотерапии могут быть использованы препараты инсулинов с различной длительностью действия и их комбинации.

Базальный инсулин — базовый инсулин, который рекомендовано комбинировать с метформином и другими ПСС. Является наиболее удобным в контексте инициации инсулинотерапии в целом. Начальная доза — 10 единиц в день или 0,1-0,2 ЕД/кг/сут в зависимости от степени гипергликемии.

Болюсный инсулин. Во многих случаях больным с СД 2 типа может потребоваться болюсное введение инсулина во время приема пищи дополнительно к базальному инсулину. Рекомендуемая начальная доза приема болюсного инсулина составляет 4 единицы или 0,1 ЕД/кг или 10% от основной дозы. Если концентрация HbA_{1c} при назначении болюсного инсулина составляет 8%, то следует рассмотреть возможность уменьшения дозы базального инсулина.

Предварительно смешанный инсулин содержит как базальный, так и болюсный компонент (например, комбинированный инсулин 70/30 состоит из 70% инсулина средней продолжительности действия и 30% инсулина короткого действия), что позволяет эффективно контролировать как гликемию натощак, так и постпрандиальную гликемию с помощью двух инъекций утром и вечером.

Концентрированный инсулин. В настоящее время в Украине уже доступны препараты концентрированного инсулина (инсулин гларгин U-300, деглюдек U-200), особенностью которых является длительная продолжительность действия, а также подтвержденные результатами исследований меньший риск развития гипогликемий. Концентрированные препараты могут быть более удобными для пациента, а также, вероятнее всего, улучшат приверженность к лечению больных с выраженной резистентностью к инсулину, что, как известно, требует назначения больших доз последнего.

Комбинированная инъекционная терапия. В тех случаях, если путем титрования дозы базального инсулина у пациента достигнут приемлемый уровень глюкозы крови натощак (или если доза составляет 0,5 ЕД/кг/сут), однако HbA_{1c} сохраняется выше целевого уровня, рекомендовано перейти к комбинированной инъекционной терапии (рис.). При иницировании

последней лечение метформином следует продолжать, в то время как прием других ПСС (производных сульфаниламочевина, ингибиторов ДПП-4 и аГПП-1) может быть прекращен, чтобы избежать неоправданно сложных или дорогостоящих схем (то есть добавления четвертого гипогликемического агента).

В настоящее время на отечественном рынке представлен широкий ассортимент препаратов инсулина, особое место среди которых занимают высококачественные и доступные по цене препараты человеческого инсулина – Инсуман®. Их производство осуществляется в Германии (г. Франкфурт) на крупнейшем в мире заводе по производству инсулинов, а упаковка готовых флаконов и картриджей во вторичную упаковку производится в Украине в рамках партнерства ООО «Санofi-Авентис Украина» с ООО «Фарма Лайф», одним из ведущих производителей лекарственных препаратов в Украине. Инсуман® – это человеческий генно-инженерный инсулин, обеспечивающий постоянный и эффективный гликемический контроль у пациентов с СД 1 и 2 типа. Полный ассортимент препарата Инсуман®, который производится в Украине, включает: Инсуман® Базал (средней длительности действия), Инсуман® Комб 25 (25% инсулина короткого действия и 75% – продленного), Инсуман® Рапид короткого действия.

Представленные препараты инсулинов доступны в виде флаконов по 5 мл и картриджей, а для удобства пациентов представлена шприц-ручка многоразового использования AllStar®, безопасность, надежность и удобство которой позволяют повысить комплаенс при самостоятельном использовании пациентами. Следует упомянуть также, что в картридже препаратов Инсуман® Базал и Инсуман® Комб 25 имеется три тяжелых металлических шарика, которые эффективно ресуспендируют суспензию при меньшем количестве переворачиваний, обеспечивая точное дозирование вводимого препарата [3, 23].

Раннее применение инсулинотерапии: фокус на эффективность и безопасность в клинической практике

Большой интерес представляет изучение эффективности раннего назначения инсулина на начальных стадиях развития СД 2 типа. В Китайской Народной Республике проведено крупное мультицентровое рандомизированное

исследование в параллельных группах, в которое были включены 382 пациента с впервые выявленным СД 2 типа со средним начальным уровнем HbA_{1c} 9,7%. Рандомизированные группы пациентов, сопоставимые по своим клинико-демографическим характеристикам, в течение 12 мес получали инсулинотерапию или ПСС (контроль). Установлено, что группа пациентов, находившихся на ранней инсулинотерапии, характеризовалась значительно лучшим сохранением функции β-клеток, восстановлением первой фазы секреции инсулина и большей частотой достижения ремиссии в течение года по сравнению с контрольной группой (44,9 против 26,7%) [32].

В открытом мультицентровом проспективном observationalном исследовании EARLY продемонстрирована эффективность и безопасность раннего использования базального инсулина гларгин у 1438 больных СД 2 типа, плохо контролируемых с помощью максимально переносимых доз метформина (HbA_{1c} ≥7,5%). Инсулин гларгин титровали до целевого уровня гликемии натощак ≤5,6 ммоль/л, что привело к значительному снижению HbA_{1c} – с 8,69±1,25 до 7,39±0,92% через 6 мес (p<0,001). Пациенты с более короткой продолжительностью диабета, более низким уровнем HbA_{1c} в начале исследования и более низким индексом массы тела чаще достигали целевого диапазона HbA_{1c} (<7 или <6,5%). Масса тела уменьшилась в среднем на 1 кг. Данные, полученные в реальных условиях, подтвердили, что раннее назначение инсулина гларгин является рациональным и практичным вариантом, в том числе с точки зрения нивелирования рисков прогрессирования заболевания [21].

В 2016 г. был опубликован обзор результатов клинических исследований, в котором на основе проведенного анализа данных продемонстрировано положительное влияние раннего начала интенсивной инсулинотерапии на функцию β-клеток, обусловленное тем, что быстрое достижение контроля гликемии, обеспечивая временный «отдых» и уменьшая гипергликемический стресс для панкреатических β-клеток, в итоге способствует восстановлению их инсулиносекреторной функции. Однако автор подчеркивает, что решение о введении базального инсулина дополнительно к метформину тем не менее должно быть индивидуализировано и базироваться на основе проведенного анализа отношения польза/риск [20].

Таким образом, результаты многочисленных исследований относительно прогрессирующего характера гормонально-метаболических нарушений при СД 2 типа стали основой переоценки значения инсулинотерапии в целом: на сегодняшний день ее рассматривают не как «последнее средство», а как наиболее физиологичный подход к лечению, позволяющий предупредить или быстро устранить высокие уровни глюкозы в крови, тем самым обеспечить защиту β-клеток от эффектов глюкозотоксичности, ведущей к их дисфункции и апоптозу. Использование современных препаратов человеческого инсулина и индивидуально подобранных схем комбинированной инсулинотерапии делает максимально эффективным и безопасным этот метод лечения, позволяя добиться оптимального гликемического контроля, снизить риск развития осложнений, а также повысить качество жизни пациентов.

Литература

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Абуев С.А. и др. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации) // Сахарный диабет. – 2010. – № 5. – С. 9-16.
- Занозина О.В., Боровков Н.Н., Щербатов Т.Г. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности // Соврем. технол. мед. – 2010. – № 3. – С. 104-112.
- Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М., Корпачев В.В. Инсуман® базал, инсуман® комб, инсуман® рапид в одноразовых шприц-ручках солостар® – единственные в Украине человеческие инсулины в одноразовых шприц-ручках солостар® // Межд. Эндокр. Ж. – 2013. – № 2 (50).
- Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия. – К.: РИА «Триумф», 2001. – 454 с.
- Кушнарева Н.Н., Корпачев В.В., Ковальчук А.В. Опыт использования инсулина Инсуман® Базал и Инсуман® Комб 25 в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – Т. 7 (47).
- Маньковский Б.Н., Жердева Н.Н. Инсулинотерапия. Что нового? // МЭЖ. – 2013. – № 3 (51). – С. 43-46.
- Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. Выбор режима инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа // Лечащий врач. – 2005. – № 5.
- Науменко В.Г. Инсулинотерапия в клинической практике // Межд. Эндокр. Ж. – 2012. – № 2 (42).
- Полторац В.В., Красова Н.С., Горшунская М.Ю. Апоптоз панкреатических бета-клеток как новая мишень для инсулинотерапии больных сахарным диабетом 1 и 2 типа // Пробл. эндокр. патол. – 2015. – № 1. – С. 89-103.
- Тронько М.Д. Основи клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень: Посіб. для лікарів / М.Д. Тронько, В.В. Корпачев. – К.: Книга плюс, 2004. – 103 с.
- American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 6. Standards of Medical Care in Diabetes; Sec. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment – Diabetes Care. – 2017. – V. 40 (Suppl. 1). – P. S4-6; S67-74.
- Bramlage P., Bluhmki T., Fleischmann H. Determinants of weight change in patients on basal insulin treatment: an analysis of the DIVE registry // BMJ Open Diab. Res. Care. – 2017. – V. 5. – P. e000301.
- Chen H., Ren A., Hu S., Mo W., Xin X., Jia W. The significance of tumor necrosis factor-alpha in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment // Diab. Res. Clin. Pract. – 2007. – V. 75. – P. 327-332.
- Chon S., Oh S., Kim S. et al. The effect of early insulin therapy on pancreatic beta-cell function and long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients // Korean J. Intern. Med. – 2010. – V. 25. – P. 273-281.
- Dandona P., Aljada A., Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm // Diabetologia. – 2002. – V. 45. – P. 924-930.
- Dandona P., Chaudhuri A., Ghanim H. et al. Use of Insulin to Improve Glycemic Control in Diabetes Mellitus // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2008. – V. 22. – P. 241.
- Drzewoski J., Kasznicki J., Trojanowski Z. The role of «metabolic memory» in the natural history of diabetes mellitus // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2009. – V. 119. – P. 493-500.
- Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes // Endocr. Rev. – 2002. – V. 23 (5). – P. 599-622.
- Gleason C.E., Gonzalez M., Harmon J.S., Robertson R.P. Determinants of glucose toxicity and its reversibility in the pancreatic islet beta-cell line, HIT-T15 // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2000. – V. 279. – P. E997-1002.
- Hanefeld M., Monnier L., Schnell O., Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials // Diabetes Ther. – 2016. – V. 7. – P. 187-201.
- Hanefeld M., Fleischmann H., Landgraf W., Pistrosch F. EARLY study: early basal insulin therapy under real-life conditions in type 2 diabetes // Diabetes Stoffw Herz. – 2012. – V. 21. – P. 91-97.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Neil H.A., Matthews D.R. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – V. 359. – № 15. – P. 1565-1576.
- Kaiser P., Maxeiner S. et al. Assessment of the Mixing Efficiency of Neutral Protamine Hagedorn Cartridges // J. Diab. Sci. Technol. – 2010. – Vol. 4. – P. 652-657.
- LeRoith D., Fonseca V., Vinik A. Metabolic memory in diabetes – focus on insulin // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2005. – V. 21 (2). – P. 85-90.
- Monnier L., Colette C., Mas E. et al. Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy // Diabetologia. – 2010. – V. 3. – P. 562-571.
- ORIGIN Trial Investigators., Gerstein H., Yusuf S., Riddle M.C., Ryden L., Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) // Am. Heart J. – 2008. – V. 155 (1). – P. 26-32, 32, e1-6.
- Poitout V., Robertson R.P. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction // Endocr. Rev. – 2008. – V. 29. – P. 351-366.
- Sheetz M.J., King G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications // J. Amer. Med. Assoc. – 2002. – V. 288 (20). – P. 2579-2588.
- Stumvoll M., Goldstein B.J., van Haefen T.W. Pathogenesis of type 2 diabetes // Endocr. Res. – 2007. – V. 32 (1-2). – P. 19-37.
- Tian J., Wang J., Li Y. et al. Endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes receiving early intensive insulin therapy // Am. J. Hypertens. – 2012. – V. 25. – P. 1242-1248.
- Niardi A., Grey S., Mackay F., Chisholm D. Potential Antiinflammatory Role of Insulin via the Preferential Polarization of Effector T Cells toward a T Helper 2 Phenotype // Endocrinology. – 2007. – V. 148. – P. 346-353.
- Weng J., Li Y., Xu W. et al. Effect of intensive insulin therapy on cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial // Lancet. – 2008. – V. 371 (9626). – P. 1753-1760.

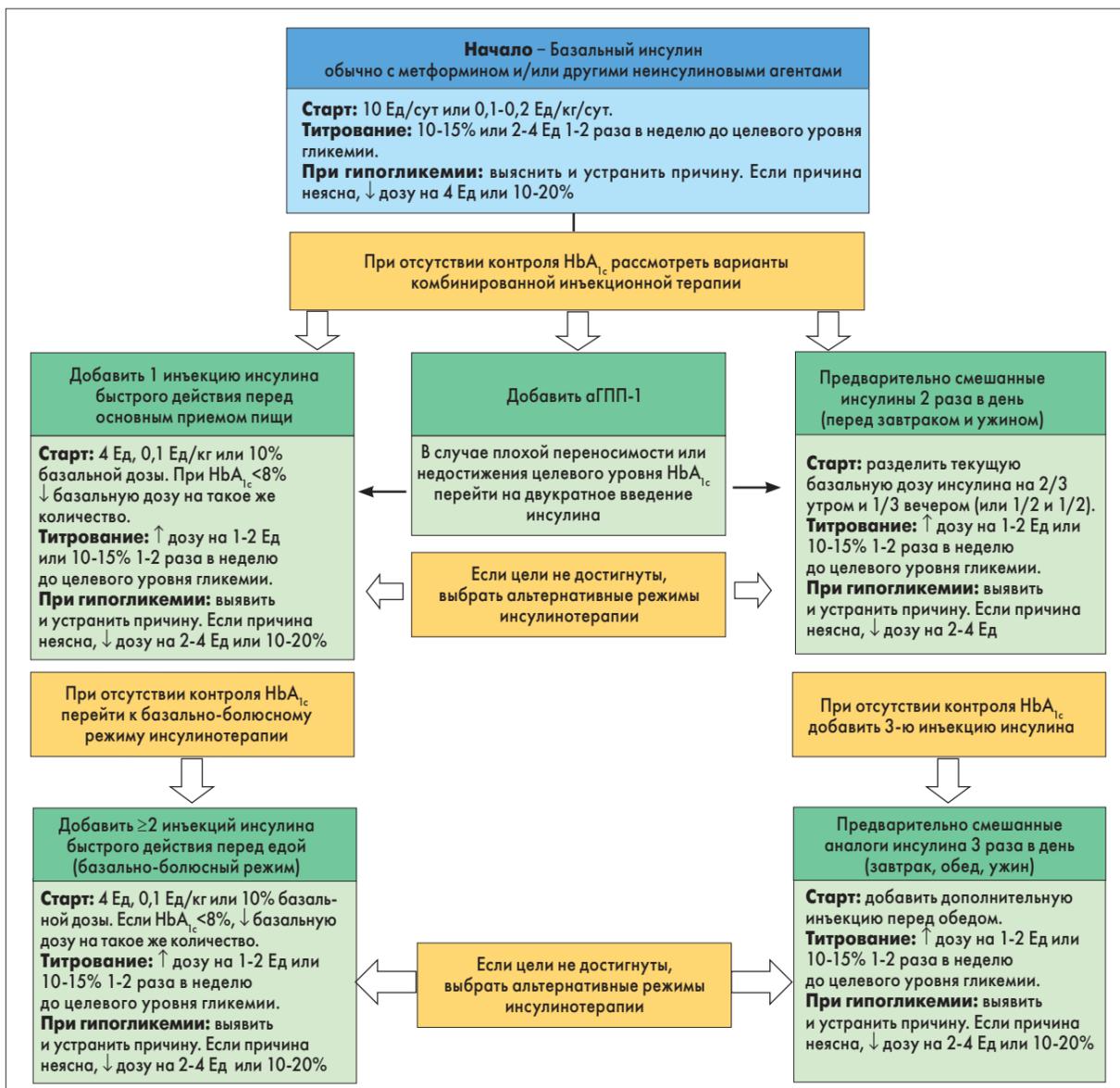


Рис. Схема комбинированной инъекционной терапии у больных СД 2 типа согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации 2017 г. [11]