

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК 616.379-008.64-085.361.37

ВОЗМОЖНОСТИ БАЗИСНО-БОЛЮСНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ В КОНТРОЛЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

В.В. Самитин, Т.И. Родионова, Л.В. Каргина, кафедра эндокринологии, ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»

Базисно-болюсная инсулиноterapia представляет собой режим инсулиноtherapy, при котором введение инсулина продленного действия обеспечивает потребность в инсулине в интервалах между приемами пищи, а инсулина короткого или ультракороткого действия позволяет контролировать постпрандиальную гликемию. Подобная схема применима и во многих случаях необходима пациентам с сахарным диабетом типа 2, однако переход на нее в амбулаторных условиях может представлять трудности как для пациентов, так и для врачей. Данная статья содержит рекомендации по определению контингента пациентов, которым показана базисно-болюсная инсулиноterapia; описаны алгоритмы назначения инсулинов для пациентов, получающих различные виды сахароснижающей терапии и возможности комбинированной терапии.

Basic-bolus insulinotherapy is the regimen of insulinotherapy when the administration of long-effect insulin provides the demand of insulin between meals, and short-effect and ultrashort-effect insulin allows to control postprandial glycaemia. This scheme is used and in many cases is necessary for the patients with diabetes mellitus, 2nd type, though accepting it in outpatient conditions can be difficult for the patients and doctors as well. This article has recommendations on defining the category of patients for whom basic-bolus insulinotherapy is prescribed; the ways of prescribing insulin for the patients who get different types of sugar-decreasing diet and the possibilities of combined therapy are described.

Распространенность сахарного диабета (СД) достигает масштабов эпидемии: к примеру, по оценке Центра контроля и предупреждения заболеваний, в США в 2005 году СД страдали 20,8 миллиона человек (более 6% популяции), включая 13 миллионов пациентов с установленным диагнозом. Несмотря на существующие серьезные доказательства повышения риска макро- и микрососудистых осложнений СД на фоне неадекватного контроля гликемии, только небольшая часть пациентов с СД типа 2 (СД-2) достигает целевых показателей гликемии (таблица 1). Рекомендации Американской диабетологической ассоциации (ADA) 2008 года, указывающие в качестве целевого значения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) <7%, основаны на исчерпывающих эпидемиологических данных последних исследований, подтвердивших возможность достижения пациентами с СД-2 такой цели. Однако, по данным исследования NHANES, проведенного в 1999-2000 годах, только 37% взрослых пациентов с СД имели HbA_{1c} <7%. Одной из важных причин этого является несвоевременное начало инсулиноtherapy.

Исследование UKPDS продемонстрировало прогрессирующее снижение функции β-клеток при СД-2 и потребность в

инсулиноtherapy для большинства пациентов. Раннее назначение инсулиноtherapy может способствовать достижению и поддержанию гликемического контроля в случае неэффективности таблетированных сахароснижающих препаратов (ТСП), снижая тем самым риск развития осложнений СД. Рекомендации американской коллегии эндокринологов 2005 года указывают, что достижение целевых значений гликемии при СД-2 возможно при назначении базального инсулина в сочетании с ТСП или базисно-болюсной инсулиноtherapy (ББТ).

ББТ с несколькими инъекциями инсулина в день является максимально приближенной к нормальному ритму секреции инсулина поджелудочной железой. Использование инсулина продленного действия подавляет продукцию глюкозы печенью (глюконеогенез) между приемами пищи и в ночное время. Прандиальный (болюсный) инсулин короткого действия компенсирует повышение гликемии после приема пищи. Применение ББТ является необходимым для пациентов с СД-2 в тех случаях, когда хороший гликемический контроль невозможен при применении только ТСП или сочетания ТСП с базальным инсулином. Хотя в большинстве случаев пациенты

направляются в стационары для подбора инсулинотерапии, её можно начать и на уровне первичного звена медицинской помощи. Тем не менее, в ряде случаев начало БТ задерживается по причине опасений её сложности, больших затрат времени или представлений о большей её применимости в случае сахарного диабета типа 1. Однако БТ может быть основана на достаточно простом пошаговом алгоритме, заключающемся в первоначальном назначении инсулина продленного действия и последующем назначении инсулина короткого действия (начиная с наибольшего по объему приема пищи с возможностью отсроченного добавления прандиального инсулина к двум другим основным приемам пищи), основанном на контроле пре- и постпрандиальной гликемии.

В настоящее время получены доказательства того, что изолированная постпрандиальная гипергликемия является независимым фактором риска макрососудистых осложнений. По данным одного из мета-анализов, постпрандиальная гипергликемия $>7,8$ ммоль/л на фоне тощаковой гликемии $<6,0$ ммоль/л и уровня $HbA_{1c} <6,1\%$ была сопряжена с двукратным увеличением сердечно-сосудистой смертности.

Пошаговый подход к назначению БТ адекватен прогрессирующему характеру заболевания и имеет целью минимизировать вероятность развития осложнений. Первоначально повышенный уровень тощаковой гликемии сопряжен с большим её среднесуточным значением и большими колебаниями постпрандиальной гликемии. По мере ухудшения гликемического контроля возрастает вклад тощаковой гликемии в величину HbA_{1c} . Таким образом, первой целью режимов инсулинотерапии, имитирующих физиологическую секрецию инсулина, является уменьшение среднесуточной гликемии и приближение к норме тощаковой гликемии посредством назначения инсулина продленного действия ("fix the fasting first" в англоязычном эквиваленте). При этом назначение продленного инсулина также уменьшает диапазон колебания постпрандиальной гликемии. По мере прогрессирования СД-2 и снижения функции β -клеток значения постпрандиальной гликемии повышаются, и комбинация базального инсулина с ТСП перестает обеспечивать достаточный гликемический контроль, что делает необходимым применение инсулина короткого действия.

У пациентов с СД-2 HbA_{1c} необходимо исследовать каждые 3-6 месяцев, при этом недостижение целевого значения является поводом к пересмотру терапии (рис. 1).

Рекомендации по отбору пациентов. В комбинации базального инсулина и ТСП или назначении БТ нуждаются следующие пациенты:

1. пациенты с впервые выявленным СД-2, у которых сомнительно достижение компенсации обменных процессов только при использовании ТСП (при $HbA_{1c} >10\%$);
2. пациенты, у которых адекватный гликемический контроль не может быть достигнут и/или поддерживаться на терапии ТСП;
3. пациенты, у которых адекватный гликемический контроль не может быть достигнут и/или поддерживаться на терапии микст-инсулинами.

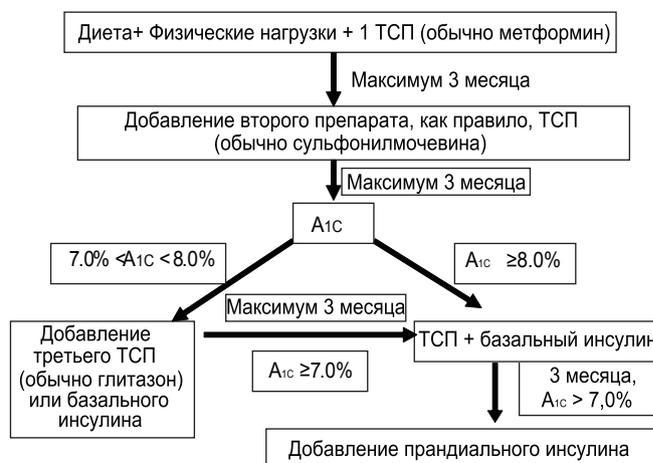


Рис. 1. Алгоритм терапии СД-2 (воспроизведено из S. Eldelman, G. dailey et al. – A practical approach for implementation of a basal-prandial insulin therapy regimen in patients with type 2 diabetes).

Примечание: при впервые выявленном СД-2 $HbA_{1c} >10,0\%$ начало терапии – с базального инсулина в комбинации с ТСП (обычно сульфонилмочевина и/или метформин)

Раннее начало БТ является обоснованным для некоторых пациентов с впервые выявленным СД-2 – при наличии феномена глюкозотоксичности (длительно существующая гипергликемия, приводящая к усугублению нарушений секреции инсулина) или латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA). LADA обусловлен иммуноопосредованной деструкцией β -клеток, однако развивается в возрасте 30-40 лет (диагноз подтверждается присутствием антител к глутаматдекарбоксилазе). Достижение целевых значений гликемии при впервые выявленном СД-2 с $HbA_{1c} >10\%$, как правило, невозможно при монотерапии ТСП, особенно на фоне глюкозотоксичности, что обуславливает необходимость назначения БТ. По ликвидации глюкозотоксичности большинство этих пациентов могут быть переведены на терапию ТСП. Пациенты с LADA значительно хуже отвечают на терапию ТСП и требуют назначения инсулинотерапии в более ранние сроки, чем основная часть пациентов с СД-2. Для пациентов с неадекватным контролем гликемии на фоне использования традиционной схемы инсулинотерапии и микст-инсулинов (в силу возможного несоответствия стандартных доз инсулина режиму питания) также является рациональным назначение БТ, тем более что изначальное негативное отношение к инъекционному введению препарата уже было преодолено.

Подготовка к началу БТ. Необходимо обсудить с пациентом перед началом БТ виды используемых инсулинов, технику инъекций, особенности диеты, режима питания, подсчета количества углеводов, самоконтроля гликемии, возможность гипогликемических состояний. При этом необходимо создать положительное отношение к инсулинотерапии, избегать использования инсулина как средства «запугивания» или «наказания» за несоблюдение рекомендаций, обращая внимание на то, что инсулинотерапия является физиологическим методом лечения СД-2, соответствующим прогрессирующей природе этого заболевания, поскольку до 1/3 пациентов с

СД-2 в определенный момент нуждаются в назначении инсулинотерапии. Особенно важно обсуждение с пациентами целевых значений терапии СД. При неэффективности ТСП, обусловленной несоблюдением диеты, добавление инсулина само по себе не приведет к должной компенсации СД, что требует пристального внимания к параллельному обучению пациента основам диетотерапии СД.

Таблица 1. Рекомендации Американской диабетологической ассоциации по целевым показателям гликемического контроля у взрослых (Standards of Medical Care in Diabetes—2008)

HbA _{1c}	<7% ¹
Гликемия натощак (преприандиальная)	70–130 мг/дл (3.9–7.2 ммоль/л)
Пиковая постприандиальная гликемия в капиллярной крови ²	<180 мг/дл (<10.0 ммоль/л)
Ключевые моменты в достижении гликемического контроля: <ul style="list-style-type: none"> • гликированный гемоглобин является основным показателем контроля гликемии; • цели гликемического контроля должны быть индивидуализированы, исходя из: <ul style="list-style-type: none"> · продолжительности СД · наличия беременности · возраста пациента · сопутствующей патологии · вероятности гипогликемических состояний · индивидуальных особенностей пациента • более жесткие цели гликемического контроля (т.е. HbA_{1c} <6%) могут дополнительно снизить частоту осложнений, но сопровождаются повышением риска гипогликемии • коррекция постприандиальной гликемии необходима в случае, если целевые значения HbA_{1c} не достигнуты, несмотря на удовлетворительные показатели тощаковой гликемии 	

¹ По отношению к значениям для популяции лиц без СД 4,0–6,0%, полученным с использованием тест-систем, использованных в исследовании DCCT.

² Постприандиальная гликемия измеряется спустя 1–2 часа от начала приема пищи, в основном представляет собой максимальные значения у пациентов с СД.

Самоконтроль гликемии является очень важным при использовании (с той или иной частотой в зависимости от вида сахароснижающей терапии) как для коррекции гипергликемии, так и управления гипогликемическими состояниями. Для пациентов, получающих несколько инъекций инсулина в сутки, необходим самоконтроль с частотой как минимум 3 раза/сут. Хотя на текущий момент нет единых рекомендаций по самоконтролю гликемии для пациентов, получающих инсулинотерапию по традиционной схеме или ТСП, он полезен при достижении целевых показателей компенсации СД и должен использоваться с большей частотой в период изменения сахароснижающей терапии. Обучение пациентов должно включать знакомство с ранжированием показателей гликемии, значениями гликемии, свидетельствующими о развившемся или потенциально возможном гипогликемическом состоянии и навыки коррекции дозы вводимого инсулина в соответствии с полученными показателями. Идеальным вариантом работы по самоконтролю является наличие у пациентов возможности

общения со специалистом-диабетологом или группой поддержки пациентов с СД.

Важно ознакомить пациента с симптомами гипогликемии и её причинами (пропуск приёма пищи после введения инсулина, введение увеличенной дозы инсулина для коррекции гипергликемии без достаточного самоконтроля, интенсивная физическая нагрузка без коррекции дозы инсулина, употребление алкоголя). Пациенты и их родственники также должны получить информацию о купировании гипогликемических состояний.

Используемые инсулины. В настоящее время в качестве базальных инсулинов доступны NPH-инсулины и аналоги инсулина продленного беспикового действия гларгин и детемир, а также инсулины короткого и аналоги инсулинов ультракороткого действия (инсулины лизпро, аспарт, глулизин).

Использование NPH-инсулинов было основой базальной инсулинотерапии в течение многих лет, однако эти виды инсулина не всегда обеспечивают непрерывно 24-часовую потребность в базальном инсулине при двукратном в день введении у большинства пациентов. Инсулин гларгин представляет собой аналог продленного действия, обеспечивающий равномерное поступление инсулина в кровоток из депо в течение 24 часов без создания пика концентрации. При СД-2 гларгин обеспечивает сопоставимый с NPH-инсулином гликемический контроль при сокращении числа ночных гипогликемий.

Человеческие инсулины короткого действия имеют по сравнению с аналогами ультракороткого действия являются менее гибкими по времени введения (за 30 минут перед приемом пищи по сравнению с введением непосредственно или сразу после приема пищи для аналогов инсулина). Отсроченность начала действия и наличие пика действия спустя 2–3 часа после введения человеческих инсулинов короткого действия могут способствовать развитию гипогликемического состояния в случае задержки приема пищи после введения инсулина короткого действия. Использование ультракоротких аналогов инсулина позволяет обеспечить большую гибкость болюсного введения, лучший контроль постприандиальной гликемии и уменьшение частоты гипогликемий.

Кроме того, для контроля постприандиальной гликемии предназначены ингаляционный инсулин, аналог глюкагоноподобного полипептида-1 и амилин.

Титрация базального инсулина. Пациенты с СД-2, у которых целевой гликемический контроль не достигнут в течение 3–6 месяцев при использовании ТСП, нуждаются в назначении базального инсулина, добавляемого к текущим дозировкам ТСП. Инсулин гларгин может быть безопасно назначен как перед сном, так и в утренние часы; поскольку этот инсулин обеспечивает 24-часовой интервал действия, время введения можно выбирать с учетом индивидуальных предпочтений пациентов. Инсулины NPH и детемир могут назначаться перед сном (детемир может быть назначен перед вечерним приемом пищи), однако для обеспечения 24-часовой потребности может понадобиться их назначение 2 раза в сутки. Назначение базального инсулина у таких пациентов возможно в началь-

ной дозе 10 Ед/сут., а при наличии ожирения (ИМТ >30 кг/м²) – 15 Ед/сут. В момент начала инсулинотерапии необходимо использование самоконтроля гликемии в домашних условиях с возможностью титрации дозы в соответствии с одним из существующих алгоритмов (таблица 2). «Рабочая» доза инсулина гларгин, достигнутая при использовании этого алгоритма в клинических исследованиях, составляет 0,5 Ед/кг; при этом титрация дозы проводится каждые 3 суток до достижения тощачковой гликемии ≤100 мг/дл (≤5,6 ммоль/л), за исключением случаев развития гипогликемических состояний. Недавно проведенные исследования свидетельствуют также о том, что менее жесткие значения тощачковой гликемии также могут быть приемлемы при условии регулярного самоконтроля и титрации дозы инсулина.

Таблица 2. Алгоритм титрации доз базального и прандиального инсулинов (воспроизведено из S. Eldelman, G. dailey et al. – A practical approach for implementation of a basal-prandial insulin therapy regimen in patients with type 2 diabetes)

Уровни гликемии в течение 3 последовательных дней (тощачковая, препрандиальная или перед сном)	Коррекция дозы базального инсулина, Ед	Коррекция дозы прандиального инсулина, Ед
≥180 мг/дл (10 ммоль/л)	8	3
160-180 мг/дл (8,9-10,0 ммоль/л)	6	2
140-160 мг/дл (7,8-8,8 ммоль/л)	4	2
120-140 мг/дл (6,8-7,7 ммоль/л)	2	1
100-120 мг/дл (5,6-6,7 ммоль/л)	1	без изменения
80-100 мг/дл (4,5-5,5 ммоль/л)	без изменения	
60-80 мг/дл (3,3-4,4 ммоль/л)	-2	-2
<60 мг/дл (3,3 ммоль/л)	-4	-4
Комментарии	для коррекции тощачковой гликемии изменяется доза базального инсулина	для коррекции препрандиальной гликемии перед обедом изменить дозу инсулина короткого действия перед завтраком
		для коррекции препрандиальной гликемии перед ужином изменить дозу инсулина короткого действия перед обедом
		для коррекции гликемии перед сном изменить дозу инсулина короткого действия перед ужином

NPH-инсулины в сравнении также эффективны в достижении гликемического контроля, однако в сравнительных исследованиях была продемонстрирована меньшее количество гипогликемий (в том числе ночных) при использовании длительно действующих аналогов инсулина, в то время как при использовании двукратного в день режима введения NPH-инсулина возможно развитие гипогликемии как в первой половине дня, так и в ночные часы.

Рекомендации по началу применения прандиального инсулина. В том случае, если целевые значения HbA_{1c} не достигнуты после 3-6 месяцев терапии сочетанием базального инсулина и ТСП, пациенту необходимо рекомендовать контроль гликемии перед и/или через 2 часа после приема пищи, чтобы выяснить, какой из приемов пищи сопровождается максимальной постпрандиальной гипергликемией, после чего 5-10 Ед инсулина короткого действия должны быть добавлены перед этим приемом пищи. Если по истечении 3-6 месяцев терапии сочетанием базального инсулина, ТСП и 1 инъекции прандиального инсулина должный гликемический контроль не достигнут, возможно добавление прандиального инсулина перед другими приемами пищи, основываясь на результатах самоконтроля гликемии. Например, при высоких показателях гликемии перед обедом, необходимо добавление инъекции 5-10 Ед прандиального инсулина перед завтраком с титрацией в соответствии с алгоритмом, представленным в таблице 2.

Подключение ББТ к терапии ТСП. Продолжение приема ТСП необходимо до момента достижения целевых значений гликемии на фоне добавления к терапии базального инсулина. Когда гликемический контроль достигнут (HbA_{1c}<7%), возможна адаптация приема ТСП к существующей ББТ (например, доза сульфонилмочевинных препаратов уменьшена на 50% и более при необходимости). Если последующий самоконтроль отметит ухудшение показателей гликемии, изначальные дозировки ТСП должны быть восстановлены. Терапия метформином должна быть сохранена во всех случаях, когда это возможно, в то время как решение вопроса о продолжении приема и/или повышении дозы тиазолидиндионов может быть принято по результатам продолжающегося наблюдения пациента. Как правило, в случаях, когда прием ТСП обеспечивает близкий к целевому уровню гликемический контроль до начала инсулинотерапии, их применение может быть продолжено. В некоторых случаях может быть необходимо уменьшить дозу базального инсулина после добавления прандиального инсулина при условии продолжения достаточного контроля гликемии.

Перевод на ББТ пациентов, получающих терапию микст-инсулина. В тех случаях, когда на фоне применения микст-инсулина не удается достичь адекватного гликемического контроля возможен переход на ББТ при следующих условиях: общая суточная доза NPH инсулина должна быть уменьшена на 20%, с тем чтобы определить начальную дозу вновь назначаемого аналога инсулина продленного действия. Например, для пациента, получающего микст-инсулин 70/30 (инсулин NPH 35 Ед и 15 Ед инсулина R) в дозе 50 Ед дважды в день, общая суточная доза инсулина NPH составляет 70 Ед, следовательно, доза вновь назначенного инсулина суточного действия должна составлять 80% от 70 Ед, т. е. 56 Ед/сутки. Инсулин гларгин может быть назначен один раз в сутки либо перед завтраком, либо вечером. Инсулин детемир назначается либо однократно перед вечерним приемом пищи или отходом ко сну, или дважды в день с двенадцатичасовым интервалом между инъекциями. В момент назначения базального аналога

инсулина пациенты должны быть проинструктированы в необходимости самоконтроля тощаковой гликемии, что сделает возможным применение алгоритма титрации (таблица 2). Инсулин короткого действия (прандиальный инсулин) может быть добавлен, по крайней мере, перед одним приёмом пищи (например, перед обедом, когда заканчивается действие NPH, введенного утром, что может быть установлено контролем пострандиальной гликемии). Доза прандиального инсулина составляет одну треть суточной дозы инсулина R, применявшегося ранее в составе смеси. В примере приведенном выше, суточная доза инсулина R составляет $15 \times 2 \text{ р/сут.} = 30 \text{ Ед/сут.}$ Следовательно, доза прандиального инсулина, вводимого перед одним приёмом пищи, должна составлять $30 : 3 = 10 \text{ Ед.}$ При этом необходим контроль постпрандиальной гликемии и гликемии перед приемом пищи для оценки необходимости титрации дозы. Как и в случае с базальным инсулином, доза прандиального инсулина должна титроваться до достижения целевых значений гликемии (таблица 2).

Перевод на ББТ с использованием утренней или вечерней инъекции аналога инсулина продленного действия.

Описанная тактика назначения ББТ с использованием утренней инъекции базального аналога инсулина несколько отличается от таковой у пациентов, которые вводят базальный инсулин перед сном. В этом случае накануне перед ужином необходимо ввести инсулин NPH в сочетании с инсулином R (или микст-инсулин) в обычной дозе, после чего введение первой инъекции базального аналога инсулина на следующее утро с добавлением прандиального инсулина перед приемами пищи в необходимой дозе. Пациенты, которым планируется назначение ББТ с введением базального аналога инсулина перед сном, вводят обычную утреннюю дозу микст-инсулина (или сочетание инсулина NPH и инсулина R) после чего перед ужином вводится обычная доза инсулина R (инсулин NPH не вводится) и базальный аналог инсулина перед сном. Начиная со следующего утра, возможно введение прандиального инсулина в необходимой дозе.

Рекомендации по самоконтролю гликемии в домашних условиях. Представляется обоснованным использование самоконтроля гликемии 3-4 раза в день, по крайней мере, в момент назначения ББТ. Однако в связи дороговизной расходных материалов к глюкометрам (в первую очередь тест-полосок) существовала необходимость выработки рекомендаций более приемлемых в повседневной практике. Необходимо исследование показателей гликемии перед приемом пищи дважды в день и гликемии перед сном. К примеру, возможно исследование гликемии натощак и перед обедом по нечетным дням месяца, а по четным дням контроль гликемии перед ужином и перед сном. Целевые показатели гликемии должны составлять перед приемами пищи 3,9-7,2 ммоль/л (согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации 2008 года), а для гликемии перед сном – не более 7,0 ммоль/л.

Пациенты с показателями гликемии перед приемом пищи превышающими 7,2 ммоль/л нуждаются в подробной оценке

суточного рациона либо увеличения дозы инсулина. Необходимо обучать пациентов ведению пищевого дневника, что способствует получению дополнительной информации о их пищевых привычках и характере колебаний гликемии (например особенность перекусов между основными приемами пищи). У таких пациентов возникает необходимость в более частом контроле гликемии, оптимально 4 раза в день, на протяжении двух недель, в течение которых осуществляется титрация инсулина. Пациенты, тощаковая гликемия которых соответствует целевым значениям, но у которых не достигнуто целевое значение гликированного гемоглобина нуждаются в индивидуальных консультациях по улучшению гликемического контроля. Для выяснения возможной ответственности выраженной постпрандиальной гликемии за плохой контроль компенсации необходим контроль гликемии четко через 2 часа после основных приемов пищи. Другая возможная стратегия самоконтроля заключается в параллельном измерении гликемии натощак, гликемии перед едой и через 2 часа после основных приемов пищи. При осуществлении контроля гликемии возможен подбор качественного и количественного состава рациона питания. Подобная стратегия самоконтроля позволяет выделить «проблемные» приемы пищи, которые не могут быть идентифицированы при исследовании тощаковой гликемии и гликемии перед приемами пищи. Ведение пищевых дневников для таких пациентов является обязательным. Использование постоянного мониторинга глюкозы получает все большее распространение и также использоваться для улучшения гликемического контроля и предотвращения гипогликемий в сложных клинических случаях.

Заключение. ББТ представляет собой физиологический подход к лечению больных сахарным диабетом типа 2. Она может применяться у значительного количества пациентов, включая тех, у которых невозможно достижение адекватного гликемического контроля с использованием ТСП, при впервые выявленном сахарном диабете типа 2 с феноменом глюкозотоксичности, а также при невозможности контролировать сахарный диабет с использованием традиционной инсулинотерапии или микст-инсулинов. Наличие в арсенале эндокринологов современных аналогов продленного беспиикового и ультракороткого действия инсулинов позволяет максимально близко моделировать нормальную секрецию инсулина. Современные возможности самоконтроля гликемии и разработанные алгоритмы титрации инсулинов позволяют эндокринологам и врачам общей практики шире использовать ББТ и обеспечивать безопасный пошаговый перевод на ББТ нуждающихся в этом пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Association of Clinical Endocrinologists: The American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management-2002 update. // *Endocr Pract.* – 2002, 8 (suppl 1) – P. 40-82.
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2007 // *Diabetes Care.* – 2007 – 30 (suppl 1) – P. 4-41.
3. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I. Stratton, A. Adler, H. Neil et al. // *BMJ.* – 2000 – 321 – P. 405-412.



4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. – 1998 – 352 – P. 837-853.
5. American Association of Clinical Endocrinologists: Implementation Conference for ACE Outpatient Diabetes Mellitus Consensus Conference Recommendations: Position Statement – February 2, 2005 (<http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/OutpatientImplementationPositionStatement.pdf>).
6. DeWitt D., Hirsch I. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review/ D. DeWitt, I. Hirsch // *JAMA*. – 2003 – 289 – P. 2254-2264..
7. Gerich J. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia / J. Gerich // *Arch Intern Med*. – 2003 – 163 – P. 1306-1316
8. Metabolic Pulse Web site. How to initiate basal-prandial insulin therapy: a reference guide for the primary care clinician 2007 (<http://www.metabolicpulse.org/IntActivities.do>).
9. Bonora E., Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence / E. Bonora, M. Muggeo // *Diabetologia*. – 2001 – 44 – P. 2107-2114.
10. Hirsch I. Optimal initiation of insulin in type 2 diabetes / I. Hirsch // *Medscape General Medicine* – 2005:7.
11. Cryer P., Davis S., Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes / P. Cryer, S. Davis, H. Shamoon // *Diabetes Care*. – 2003 – 26 – P. 1902-1912.
12. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes / K. Raslovb, M. Bogoev, I. Raz et al. // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2004 – 66 – P. 193-201.
13. Tanenberg R., Zisman A., Stewart J. Glycemia optimization treatment (GOT): glycemic control and rate of severe hypoglycemia for five different dosing algorithms of insulin glargine (GLAR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) / R. Tanenberg, A. Zisman, J. Stewart // *Diabetes* – 2006 – 55 (suppl 1):A135.
14. US Food and Drug Administration: New device approval: Dex-Com STS Continuous Glucose Monitoring System – 2006 (<http://www.fda.gov/cdrh/mda/docs/p050012.html>).
15. Campbell RK, White JR Jr.: Insulin therapy in type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002, 42:602-611.
16. A practical approach for implementation of a basal-prandial insulin therapy regimen in patients with type 2 diabetes / S. Edelman, G. Dailey, T. Flood et al. // *Osteopathic Medicine and Primary Care*. – 2007 – 1:9 (<http://www.om-pc.com/content/1/1/9>).
17. Dailey G. Using prandial insulin to achieve glycemic control in type 2 diabetes / G. Dailey // *The Journal Family Practice*. – 2007 – Vol. 56 – No 9 – P. 734-742.