

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ СД 2-ГО ТИПА. ВНИМАНИЕ НА НОВЫЕ АНАЛОГИ ИНСУЛИНА

С. В. Недогода, И. Н. Барыкина, А. С. Саласюк

Кафедра терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Сахарный диабет (СД) во всем мире признан одним из наиболее важных неинфекционных заболеваний. Он занимает четвертое место среди лидирующих причин смертности в развитых странах. Количество больных СД постоянно увеличивается в связи с ростом численности и возраста населения, урбанизации территории, увеличения распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни. По последним данным Международной диабетической федерации – IDF (The International Diabetes Federation), число больных СД среди взрослого населения (20–79 лет) в мире к 2030 г. составит 552 млн человек [41].

Несмотря на многообразие форм СД, основную долю больных составляют лица с СД 2-го типа (СД2), в разных популяциях и этнических группах их количество достигает 80–95 %. По данным IDF, распространенность СД среди взрослых (20–79 лет) в среднем составляет 5,1 % (из них 90 % приходится на долю СД2). В странах Северной Америки этот показатель соответствует 7,9 %. Наибольшее его значение отмечено в Канаде – 9 %, США – 8,2 % и Мексике – 7 %. В Европейском регионе средняя распространенность СД составляет 7,8 %, наибольшее ее значение имеют Германия – 10,2 % и Бельгия – 10 %, наименьшее – Великобритания – 4,2 %. В Западно-Тихоокеанском регионе средняя распространенность СД – 3,1 %, в Японии ее значение составляет 6,9 %, Австралии – 6,2 %, Новой Зеландии – 7,6 % [41]. По данным крупномасштабного популяционного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), достижение и поддержание хорошего гликемического контроля у пациентов с СД2 крайне важно для снижения риска возникновения и прогрессирования поздних микро- и макрососудистых осложнений [53–55].

Так, снижение уровня HbA1c на каждый 1 % связано со снижением риска ампутации

нижних конечностей или риска смерти от заболеваний периферических сосудов на 43 %, риска микро-сосудистых осложнений – на 37 %, риска развития сердечной недостаточности – на 16 %, а риска связанной с СД смерти – на 25 % [53].

Одной из основных целей терапии СД2 является достижение и поддержание строгого контроля гликемии с целью снижения риска поздних сосудистых осложнений. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA), а также Российской ассоциации эндокринологов, целевой уровень HbA1c должен быть < 7 % [58]. Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) и IDF рекомендуют достигать еще более жесткого целевого уровня HbA1c ≤ 6,5 %.

Несмотря на достижения в управлении СД2 и разнообразие современных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), стойкая компенсация диабета и сегодня представляет значительные трудности. Гликемический контроль остается субоптимальным у большинства пациентов. Использование монотерапии традиционными ПССП позволяет достичь снижения уровня HbA1c не более чем на 1,5 % [5]. Кроме того, через 3 года после назначения монотерапии ПССП лишь 45 % пациентов удается поддерживать гликемический контроль, необходимый для профилактики развития сосудистых осложнений, а через 6 лет – только 30 % пациентов [3]. Это связано, с одной стороны, с прогрессирующим характером заболевания и гибелью β-клеток, что требует постоянной интенсификации сахароснижающей терапии, а с другой – с необходимостью поддерживать баланс между улучшением контроля гликемии и риском развития нежелательных явлений, среди которых основными являются гипогликемия и увеличение массы тела. Именно страх гипогликемии и увеличения массы тела являются основными барьерами на пути своевременного назначения,

адекватной оптимизации и интенсификации лечения СД2.

В последние годы показания к проведению инсулинотерапии у больных сахарным диабетом СД 2-го типа значительно расширились. По данным Британского проспективного исследования диабета (UKPDS), ежегодно 5–10 % больных со впервые диагностированным СД 2-го типа требуется терапия инсулином [54, 55], а спустя 10–12 лет – уже около 80 % пациентов нуждаются в постоянной инсулинотерапии. С течением времени у больных СД 2-го типа ухудшается гликемический контроль, обусловленный нарастающим снижением остаточной секреции β -клеток. Периферическая чувствительность к инсулину остается относительно сохранной, что определяет необходимость выбора оптимальной терапии на каждом этапе развития заболевания [8, 9, 13].

По данным UKPDS, у 40 % больных к моменту постановки диагноза СД 2-го типа уже имеется выраженное снижение секреторной функции β -клеток. Длительность периода от дебюта СД 2-го типа до назначения постоянной инсулинотерапии зависит в первую очередь от снижения функциональной активности β -клеток и усугубления инсулинорезистентности. Состояние хронической гипергликемии значительно сокращает продолжительность этого периода. У больных СД 2-го типа имеется целый ряд параметров, усиливающих инсулинорезистентность: сопутствующие заболевания, применение лекарственных препаратов с отрицательным метаболическим действием, низкая физическая активность, повышение массы тела, депрессия и частые стрессы. Наряду с глюкозо- и липотоксичностью они ускоряют снижение функциональной активности β -клеток у больных СД 2-го типа.

Основным преимуществом инсулинотерапии как метода лечения СД 2-го типа является воздействие на основные патофизиологические дефекты, присущие этому заболеванию [15, 16, 21, 23]. В первую очередь это касается компенсации недостатка эндогенной секреции инсулина на фоне прогрессирующего снижения функции β -клеток.

Однако приверженность пациентов назначенному режиму инсулинотерапии в настоящее время является сложной задачей и требует высокой мотивации пациента.

По данным международного опроса пациентов с СД, получающих терапию инсулином, более половины пациентов подтверждают, что намеренно пропускают инъекции назначенного инсулина, и около 20 % делают это регулярно [7].

При этом хорошо известно, что пропуск двух инъекций базального инсулина в неделю у пациентов с СД1 приводит к ухудшению HbA1c на 0,2–0,3 % [8]. Более того, низкая приверженность пациентов с СД2 (особенно пожилых) рекомендованному врачом режиму терапии может способствовать увеличению расходов на здравоохранение [18].

Основными ограничениями инсулинотерапии, как с точки зрения пациента, так и врача, являются гипогликемия и увеличение веса – наиболее значимые неблагоприятные эффекты инсулинотерапии – а также сложность используемого режима и необходимость постоянной адаптации образа жизни к лечению [24, 27].

Разработка базальных аналогов инсулина (гларгин, детемир) позволила решить сразу несколько важных задач:

- возможность введения 1–2 раза в день в результате увеличения продолжительности действия до 24 ч;
- слабовыраженный пик биологической активности;
- более стабильное и предсказуемое действие;
- снижение риска гипогликемий, особенно тяжелых и ночных эпизодов [25–28].

Тем не менее гипогликемия все еще остается значимой проблемой и существенным фактором, сдерживающим своевременную и адекватную оптимизацию и интенсификацию инсулинотерапии.

Согласно недавно проведенным международным опросам среди врачей и пациентов с СД2, применяющих традиционно назначаемые базальные аналоги инсулина, 28 % пациентов сообщают о перенесенных самостоятельно купированных гипогликемиях в течение последнего месяца. Значительная часть из них в течение последующих 30 дней подтверждает, что намеренно пропускали (22 %), изменяли режим и время введения (24 %) или уменьшали дозу базального инсулина (14 %), и более 20 % пациентов сообщали, что стремятся поддерживать более высокий,

чем рекомендовано, уровень гликемии с целью предупреждения ночных гипогликемий. При этом большинство пациентов (42 %) опасаются развития ночных гипогликемий и только 23 % – дневных [43, 44, 50, 56].

Основными проблемами доступных в настоящее время аналогов базального инсулина являются их неспособность обеспечить постоянное, ежедневное действие в течение 24 часов у всех пациентов с СД1 и СД2, неидеально беспииковый фармакокинетический и фармакодинамический профиль, невозможность поддерживать постоянный уровень целевой гликемии в течение дня и особенно ночью и, как следствие, невозможность полностью предупредить развитие гипогликемии, особенно в ночные часы.

При этом даже легкие повторяющиеся гипогликемии негативно влияют на здоровье и самочувствие пациента, его психическое, физическое и социальное функционирование, а также увеличивают стоимость лечения диабета как для самого пациента, так и для всей системы здравоохранения [6, 47, 48, 58].

В инсулинотерапии, по скромным подсчетам, нуждаются около 40 % больных СД

2-го типа, однако реально получают инсулин менее 10 % больных.

Анализ клинической практики лечения СД 2-го типа свидетельствует о позднем начале инсулинотерапии, а также о неудовлетворительной метаболической компенсации диабета, даже на фоне инсулинотерапии (низкие дозы инсулина). Это может случиться либо по вине врача – из-за опасения прибавки веса и развития гипогликемии, либо из-за негативного отношения пациента к данному виду терапии – при отсутствии регулярного самоконтроля гликемии.

Обычно инсулинотерапию назначают больным, имеющим длительное, более 10–15 лет, течение сахарного диабета и выраженные сосудистые осложнения.

В России зарегистрирован новый базальный аналог инсулина – инсулин деглудек (Тресибя®).

Инсулин деглудек (Тресибя®) представляет собой рекомбинантный ацилированный DesB30 человеческий инсулин, к которому в положении LysB29 через γ -L-глутаминовую кислоту (линкер) присоединен остаток гексакандиновой жирной кислоты (рис. 1).

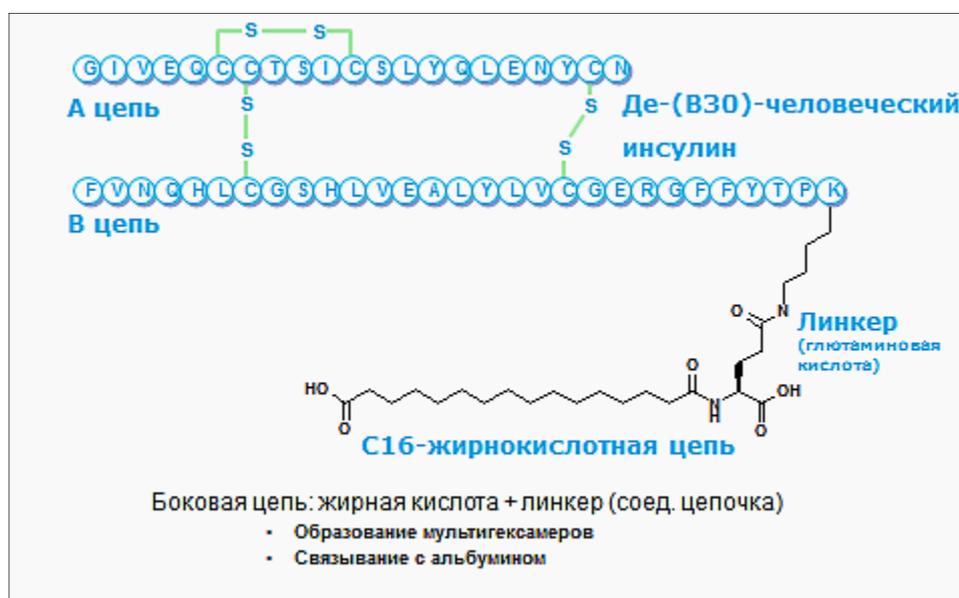


Рис. 1. Структура инсулина деглудек

Результаты фармакодинамических исследований продемонстрировали, что инсулин деглудек специфически связывается с рецептором к человеческому инсулину, активирует фосфорилирование тирозина

и оказывает те же биологические и фармакологические эффекты, что и человеческий инсулин [7, 10, 18].

Инсулин деглудек обладает ультрапродленным беспииковым профилем действия

длительностью более 42 часов. Ультрапродленный профиль действия нового инсулина обусловлен строением молекулы, представляющей собой растворимый

мультигексамер инсулина, который с постоянной невысокой скоростью распадается на мономеры инсулина деглудек (рис. 2).

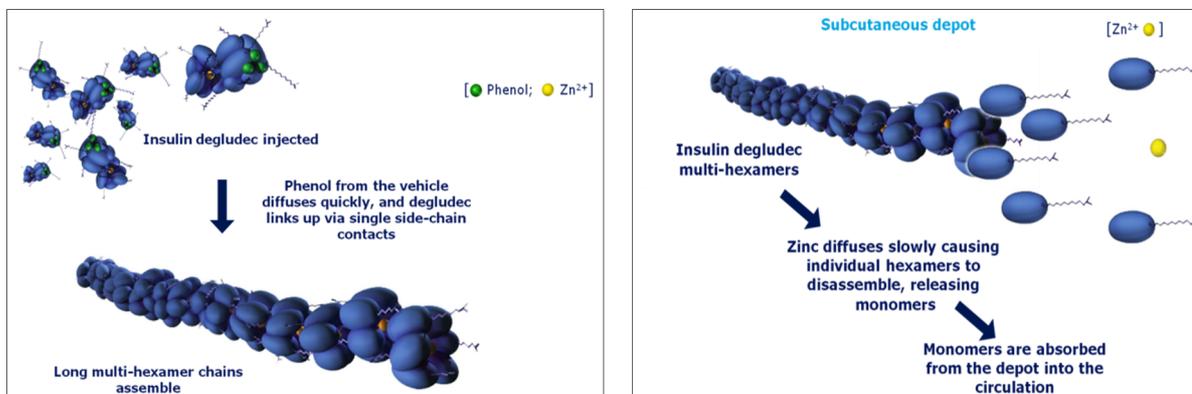


Рис. 2. Подкожное всасывание после введения инсулина деклудек

После подкожной инъекции в результате самоассоциации инсулин деглудек образует депо растворимых, но стабильных мультигексамеров, которые постепенно, медленно, с постоянной скоростью распадаются до мономеров, всасывающихся в кровоток и оказывающих метаболические эффекты [19, 21]. В результате чего период полувыведения деглудека из подкожно-жирового депо увеличен до 25 ч, что в 2 раза больше, чем у используемых аналогов базального инсулина и не зависит от вводимой дозы инсулина [22, 23, 25]. Подобный увеличенный период полувыведения инсулина деглудек после подкожного введения в первую очередь отражает замедленное всасывание инсулина деглудек из места инъекции, так как скорость элиминации в данном случае определяется скоростью всасывания (абсорбции) в микроциркуляцию. При этом период полувыведения инсулина деглудек после внутривенного введения в устойчивом состоянии составляет примерно 5 ч. Очень важно, что начало действия инсулина деглудек принципиально не отличается от такового традиционно применяемых базальных инсулинов НПХ, гларгин, детемир, а продолжительность действия инсулина деглудек после однократного введения достигает 42 ч и более [27, 28]. При введении инсулина деглудек 1 раз в день устойчивое (равновесное) состояние (steadystate) достигается через 2–3 дня, независимо от используемой дозы инсулина и типа СД [31–36].

При достижении устойчивого состояния инсулин деглудек демонстрирует совершенно плоский, стабильный фармакокинетический и фармакодинамический профиль действия [28], который может быть достигнут только при использовании препаратов инсулина с продолжительностью действия, превышающей интервал дозирования (24 ч). Такой профиль обеспечивает снижение вариабельности более чем в 4 раза по сравнению с инсулином гларгин [30] и, соответственно, большую предсказуемость сахароснижающего действия.

Эффективность и безопасность инсулина деглудек были широко изучены в программе клинических исследований BEGIN™ (9 международных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований IIIа фазы длительностью 26–52 недели с участием около 9 тыс. пациентов с СД1 и СД2, как получавших, так и не получавших ранее инсулинотерапию).

Во всех представленных семи исследованиях инсулин деглудек сравнивался с инсулином гларгин, как традиционно используемым в клинической практике базальным аналогом инсулина.

В двух исследованиях изучали возможность гибкого дозирования нового базального инсулина деглудек (через 8 и 40 ч), учитывая его плоский и стабильный профиль в течение 42 ч и более. Это дополнительное преимущество позволяет достичь такого же

снижения HbA_{1c} и гликемии натощак, как ежедневное введение инсулина гларгин 1 раз в день в одно и то же время без увеличения риска развития гипогликемии.

На 71-м ежегодном научном съезде Ассоциации американских диабетологов (ADA) были представлены результаты двух 52-недельных клинических исследований III фазы применения инсулина деглудек пациентами с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа [30, 31]. Отдельный доклад был посвящен результатам 26-недельного изучения возможности применения инсулина деглудек с непостоянным временным промежутком между инъекциями препарата [36].

Все три представленных исследования проводились с концепцией «лечение до достижения цели», и доза инсулина титровалась для достижения целевого уровня гликемии натощак. Исходные показатели гликемии у пациентов, участвовавших в сравнительных исследованиях инсулина деглудек и инсулина гларгин, были приблизительно одинаковыми, что позволило исследователям достоверно оценить различие между двумя инсулинами [30].

Было установлено, что инсулин деглудек за 52 недели применения позволяет добиться эффективного гликемического контроля заболевания. Частота эпизодов ночной гипогликемии (с 24 часов до 6 утра) в группе пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, применявших инсулин деглудек, была на 25 % ниже, чем в группе пациентов, применявших инсулин гларгин. Результаты 26-недельного исследования свидетельствовали о том, что пациенты с сахарным диабетом 2-го типа могут использовать гибкий график введения инсулина деглудек и увеличивать интервал между инъекциями до 40 часов. При этом гликемический контроль и риск развития гипогликемий в этой группе пациентов не отличались от показателей в группе пациентов, применявших инсулин гларгин 1 раз в день в строго установленное время суток. Спустя 26 недель в группе пациентов с гибким режимом введения инсулина деглудек уровень гликированного гемоглобина снизился на 1,28 %, а в группе пациентов с жестким введением инсулина гларгин – на 1,26 % [36–38].

В 2-летнем сравнительном исследовании (фаза IIIa) эффективности и безопасности использования инсулинов деглудек и гларгин в режиме 1 раз в день (оба инсулина в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами метформин/пиоглитазон) частота всех гипогликемий была сравнима в обеих группах, однако частота тяжелых гипогликемий была достоверно ниже в группе инсулина деглудек.

В открытом рандомизированном исследовании с концепцией «лечение до заданной цели» участвовало 1030 инсулин-наивных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, 659 пациентов завершили 2-летний курс терапии [57]. У инсулин-наивных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, использовавших инсулин деглудек, была зарегистрирована значительно меньшая частота эпизодов ночных гипогликемий по сравнению с пациентами, использовавшими инсулин гларгин: на 36 % снижение частоты ночной гипогликемии, на 17 % снижение частоты всех гипогликемий, на 86 % снижение частоты тяжелых гипогликемий.

Терапия инсулином деглудек хорошо переносилась. Профиль нежелательных явлений (НЯ) (в т. ч. лабораторных показателей), зарегистрированных в ходе III фазы клинических исследований инсулина деглудек (около 11 тыс. пациентов с СД), по структуре и частоте нежелательных реакций в целом не отличается от инсулина гларгин. Большинство НЯ носили легкий характер и не требовали изменения терапии.

Никакого значительного различия в отношении влияния на вес у пациентов с СД1 и СД2 между сравниваемыми группами также не наблюдалось [57, 58].

Частота злокачественных новообразований в группах терапии инсулинами деглудек и гларгин также была одинаковой (0,9 и 0,8 случаев на 100 пациенто-лет воздействия соответственно). Наиболее типичной локализацией новообразований были кожа, ЖКТ, молочные железы, щитовидная железа и мочевого пузыря. При этом новообразования кожи, толстой кишки несколько чаще регистрировались в группе инсулина деглудек, а рак молочных желез, щитовидной железы

и мочевого пузыря – в группе инсулина гларгин. Большинство случаев новообразований в группе инсулина деглудек были зарегистрированы в течение первых 3 месяцев, то есть вряд ли связаны с вновь назначенной терапией.

В ходе клинических исследований не было получено доказательств образования нейтрализующих антител как у пациентов с СД1, так и с СД2.

Инсулин деглудек (Тресибя®) – новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия, в настоящее время одобрен в Японии, Европе, Мексике, Индии, Аргентине и России. Инсулин Тресибя® включен в Российские клинические рекомендации – Алгоритмы специализированной медицин-

ской помощи больным сахарным диабетом [1].

Внедрение инсулина деглудек (Тресибя®) в клиническую практику расширяет возможности достижения более жесткого устойчивого гликемического контроля (особенно в отношении гликемии натощак) у пациентов с СД1 и СД2 при существенном снижении риска всех и особенно ночных гипогликемий, предоставляет пациентам больше удобства и свободы дозирования базального инсулина, способствует улучшению их самочувствия и удовлетворенности лечением, по сравнению с традиционно используемыми базальными аналогами инсулина, а также позволяет сократить затраты (в том числе не прямые) на лечение СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 6-й вып. – Сахарный диабет. – 2013. – № 1. – С. 1–121.
2. Akram K., Pedersen-Bjergaard U., Carstensen B., et al. // *Diabetic Med.* – 2006. – Vol. 23 (7). – P. 750–756.
3. Balkrishnan R., Rajagopalan R., Camacho F. T., et al. // *Clinical Therapeutics.* – 2003. – Vol. 25 (11). – P. 2958–2971.
4. Bode B. W., Buse J. B., Fisher M., et al. // *Diabet. Med.* – 2013. – Vol. 30 (11). – P. 1293–1297.
5. Brod M., Barnett A. H., Rana A., et al. // *Diabetes.* – 2012. – Vol. 61 (Suppl. 1A). – LB7.
6. Brod M., Christensen T., Thomsen T. L., et al. // *Value in Health.* – 2011. – Vol. 14 (5). – P. 665–671.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. European medicines agency. – 2012.
8. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (2). – P. 129–139.
9. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (24). – P. 2545–2559. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
10. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. FDA briefing document: NDA 203313 and NDA 203314 (insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart. – 2012.
11. Freemantle N., Evans M., Christensen T., et al. // *Diabetes Obes. Metab.* – 2013. – Vol. 15 (6). – P. 564–571.
12. Freemantle N., Meneghini L., Christensen T., et al. // *Diabet. Med.* – Vol. 30 (2). – P. 226–232.
13. Garber A., et al. // Abstract presented at the 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. – 2011. – P. 1250–3582.
14. Garber A. J., King A. B., Prato S. D., et al. // *The Lancet.* – 2012. – Vol. 379 (9825). – P. 1498–1507.
15. Giugliano D., Maiorino M. I., Bellastela G., et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 92 (1). – P. 1–10.
16. Gough S. C. L., et al. // Poster presented at the European Association of the Study of Diabetes (EASD) 48th Annual meeting. – 2012.
17. Gough S. C. L., Bhargava A., Jain R., et al. // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36 (9). – P. 2536–2542.
18. Heise T., Hermanski L., Nosek L., et al. // *Diabetes Obes. Metab.* – 2012. – Vol. 14 (9). – P. 859–864.
19. Heise T., Hövelmann U., Nosek L., et al. // Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon. – *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54 (Suppl 1). – P. 425.
20. Heise T., Nosek L., Böttcher S. G., et al. // *Diabetes Obes. Metab.* – 2012. – Vol. 14 (10). – P. 944–950.
21. Heise T., et al. // *IDF 2011 21st World Congress Abstract Book.* – Dubai: IDF, 2011. – P. 471 (Poster P-1444).

22. Heller S., Buse J., Fisher M., Garg S, et al. // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 379 (9825). – P. 1489–1497.
23. Heller S. // Abstract presented at the 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. – 2011. – P. 1250–3583.
24. Hermansen K. // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29 (6). – P. 1269–1274.
25. Hollander P., Vora J., Niemeyer M., et al. // *J. Diab. Invest.* – 2012. – Vol. 3 (Suppl.1). – P. 176 (Abstract PCS-04-3).
26. Holman R. R., Farmer A. J., Davies M. J., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361 (18). – P. 1736–1747.
27. Holman R. R., Paul S. K., Bethel M. A., et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359 (15). – P. 1577–1589.
28. Home P. D., Meneghini L., Wendisch U., et al. // *Diabetic Medicine*. – 2011. – Vol. 29 (6). – P. 716–720.
29. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (24). – P. 2560–2572.
30. Jonassen I., et al. // Oral Presentation no. 39-OR, presented at the American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions 2010. – Orlando, Florida. – June 2010.
31. Jonassen I., Havelund S., Hoeg-Jensen T., et al. // *Pharm. Res.* – 2012. – Vol. 29 (8). – P. 2104–2114.
32. Klein O., Lynge J., Endahl L., et al. // *Diabetes Obes. Metab.* – 2007. – Vol. 9 (3). – P. 290–299.
33. Koehler G., Treiber G., Wutte A., et al. // *Diabetes Obes. Metab.* – 2014. – Vol. 16 (1). – P. 57–62.
34. Kurtzhals P., Heise T., Strauss H. M., et al. // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54 (Suppl 1). – P. 426.
35. Laakso M. // *Journal of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 249 (3). – P. 225–235.
36. Mathieu C., Hollander P., Miranda-Palma B., et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – Vol. 98 (3). – P. 1154–1162.
37. Meneghini L., Atkin S. L., Gough S. C. L., et al. // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36 (4). – P. 858–864.
38. Meneghini L. // Abstract presented at the 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association. – 2011. – P. 1250–3668.
39. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B., et al. // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32 (1). – P. 193–203.
40. Nishimura E., Sørensen A. R., Hansen B. F., et al. // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53 (Suppl. 1). – P. 388–389.
41. Nosek L., et al. // *IDF 2011 21st World Congress Abstract Book*. – Dubai: IDF, 2011. – P. 474 (Poster P-1452).
42. Onishi Y., Iwamoto Y., Yoo S. J., et al. // *J. Diabetes. Invest.* – 2013. – Vol. 4 (6). – P. 605–612.
43. Peyrot M., Barnett A. H., Meneghini L. F., et al. // *Diabetic Medicine*. – 2012. – Vol. 29 (5). – P. 682–689.
44. Peyrot M., Rubin R. R., Khunti K. Addressing barriers to initiation of insulin in patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. – 2010. – Vol. 4 (Suppl 1). – P. 11–18. – DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1751-9918\(10\)60004-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1751-9918(10)60004-6)
45. Peyrot M., Rubin R. R., Kruger D. F., et al. // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33 (2). – P. 240–245.
46. Philis-Tsimikas A., Brod M., Niemeyer M., et al. // *AdvTher*. – 2013. – Vol. 30 (6). – P. 607–622.
47. Polonsky W. H., Fisher L., Guzman S., et al. // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28 (10). – P. 2543–2545. – PMID: 16186296.
48. Randlov J., Poulsen J. U. // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2008. – Vol. 2 (2). – P. 229–235.
49. Ratner R. E., Gough S. C. L., Mathieu C., et al. // *Diabetes Obes. Metab.* – 2012. – Vol. 15 (2). – P. 175–184.
50. Rodbard H., Cariou B., Zinman B., et al. // *Diabetes Obes. Metab.* – 2014.
51. Rodbard H. W., Cariou B., Zinman B., et al. // *Diabet Med.* – 2013. – Vol. 30 (11). – P. 1298–1304.
52. Rubin R. R., Peyrot M. // *J. Clin. Psychol.* – 2001. – Vol. 57 (4). – P. 457–478.
53. Stratton I. M. // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321 (7258). – P. 405–412.
54. Turner R. C., Cull C. A., Frighi V., et al. // *JAMA*. – 1999. – Vol. 281 (21). – P. 2005–2012.
55. 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). *The Lancet*. – 1998. – Vol. 352 (9131). – P. 837–853.
56. Wild D., von Maltzahn R., Brohan E., et al. // *Patient Education and Counseling*. – 2007. – Vol. 68 (1). – P. 10–15.
57. Zinman B., Philis-Tsimikas A., Cariou B., et al. // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35 (12). – P. 2464–2471.
58. Zinman B., et al. // Oral Presentation no. 40-OR, presented at the American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions 2010, Orlando, Florida. – 2010.