

LOTUS2: Наблюдательное исследование эффективности и безопасности терапии инсулином гларгин (Лантус) в повседневной клинической практике у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не достигших целевого гликемического контроля на терапии инсулином детемир

К.М.Н. И.В. ГЛИНКИНА

LOTUS2: The observational study of the effectiveness and safety of insulin glargine (Lantus) in the routine clinical practice for the patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve the targeted glycemic control using insulin detemir

I.V. GLINKINA

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) длительностью не более 10 лет при уровне $HbA_{1c} \geq 7,0$ и $<10,0\%$ на терапии инсулином детемир (вводимым 1 или 2 раза в сутки) в сочетании с ПССП, были переведены на терапию инсулином гларгин (Лантус SoloStar), который вводился 1 раз в сутки. Пациентам рекомендовали титровать дозу инсулина гларгин до достижения целевого уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) $<5,6$ ммоль/л. Через 3 и 6 мес после включения в наблюдательное исследование оценивались уровни HbA_{1c} и ГПН, дозы инсулина, масса тела, частота гипогликемий и нежелательных явлений, удовлетворенность врачей и пациентов проводимой терапией. В исследование были включены 915 пациентов (средний возраст $57,9 \pm 9,2$ года, средняя длительность СД $5,9 \pm 2,3$ года, средний ИМТ $31,0 \pm 5,1$ кг/м²). После перевода пациентов на терапию инсулином гларгин средний уровень HbA_{1c} снизился с $8,6 \pm 0,7$ до $7,7 \pm 0,7\%$ к 3-му и до $7,1 \pm 0,6\%$ к 6-му месяцу терапии ($p < 0,001$). Доля пациентов с уровнем $HbA_{1c} < 7\%$ через 6 мес составила 46,5%. Отмечено уменьшение доли пациентов, которые испытали симптоматические или ночные гипогликемии. Тяжелых гипогликемий зарегистрировано не было. К 6-му месяцу также отмечено снижение массы тела на $0,9 \pm 2,9$ кг ($p < 0,001$). Большинство пациентов и врачей дали проводимой терапии оценку «хорошо» или «очень хорошо». Таким образом, в ежедневной клинической практике замена инсулина детемир на инсулин гларгин у пациентов с СД2 и неудовлетворительным гликемическим контролем на терапии ПССП в сочетании с инсулином детемир может привести к улучшению гликемического контроля без увеличения массы тела и с низкой частотой гипогликемий.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсулин гларгин, LOTUS2.

The present study included patients presenting with type 2 diabetes mellitus (DM2) of less than 10 years in duration having the HbA_{1c} levels between 7.0% and 10.0%. They were treated with insulin detemir (once or twice daily) in combination with oral hypoglycemic agents (OHGA) and transferred thereafter to therapy with insulin glargine (Lantus, SoloSTAR) administered once daily. The patients were advised to adjust the dose of insulin glargine in order to achieve the desired fasting blood glucose level (FBGL) below 5.6 mmol/l. The HbA_{1c} levels and FBGL, insulin doses, body weight, frequency of hypoglycemic episodes and adverse reactions were measured within 3 and 6 months after inclusion in the observational study; simultaneously, the patients and doctors' satisfaction with the treatment was estimated. A total of 915 patients were available for the examination (mean age 57.9 ± 9.2 years, mean duration of DM2 5.9 ± 2.3 years, average BMI 31.0 ± 5.1 kg/m²). The number of the patients presenting with the HbA_{1c} levels below 7% within 6 months after the onset of therapy amounted to 46.5% of the total. During the same period, percentage of the patients experiencing nocturnal and daytime glycemic episodes decreased. No cases of severe hypoglycemia were documented. Moreover, the body weight of the patients somewhat decreased (by 0.9 ± 2.9 kg; $p < 0.001$) by the 6 month. The majority of the patients and their doctors reported the effects of described therapy as «good» or «very good». It is concluded that the substitution of the treatment with insulin detemir in combination with OHGA by therapy with insulin glargine in the patients with DM2 and suboptimal glycemic control under conditions of the routine clinical practice may improve the quality of glycemic control without a substantial body weight gain and with the low frequency of hypoglycemic episodes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin glargine, LOTUS2.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся гипергликемией вследствие множественных патогенетических дефектов, основными из которых являются низкая чувствительность периферических тканей к инсулину и дисфункция β -клеток [1].

Функция β -клеток начинает снижаться за 10—12 лет до установления диагноза СД2, в момент выявления заболевания составляет в среднем 50% от исходной и продолжает снижаться в среднем на 4—6% в год [2]. Таким образом, пациенты требуют регулярных повторных и эффективных интервенций для дости-

жения и поддержания индивидуального целевого уровня HbA_{1c} , в том числе своевременного начала инсулинотерапии. Базальный режим инсулинотерапии, направленный в первую очередь на достижение нормогликемии натошак («fix fasting first»), является наиболее оправданным как с патогенетической [3], так и с клинической точек зрения [4] и в настоящее время применяется чаще других режимов [5]. В клинической практике применяют как НПХ-инсулин, так и аналоги инсулина длительного действия — инсулин гларгин и инсулин детемир, эффективность и безопасность которых были изучены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Проведенные позднее мета-анализы подтвердили, что аналоги инсулина длительного действия при сопоставимой с НПХ-инсулином эффективности превосходят его по безопасности, значительно снижая частоту гипогликемий [6—8]. При сравнении инсулина гларгин и инсулина детемир гликемический контроль и частота гипогликемических эпизодов были сопоставимы независимо от кратности введения последнего (1 или 2 раза в сутки) [9]. Вместе с тем в недавно завершеном исследовании EFFICACY было показано, что при введении аналогов инсулина 1 раз в сутки инсулин гларгин по эффективности превосходит инсулин детемир [10]. Кроме того, была отмечена более высокая частота ночных гипогликемий в группе, получавшей инсулин детемир.

Результаты РКИ не могут быть экстраполированы на повседневную клиническую практику вследствие жесткости их протоколов. Наблюдательные исследования способны дать информацию как о применении препаратов и их влиянии на пациентов в «реальной жизни», так и о том, насколько результаты РКИ воспроизводимы в повседневной клинической практике [11, 12]. Недавно завершённые наблюдательные исследования показали, что перевод пациентов, не достигших целевого уровня HbA_{1c} на терапии ПССП и НПХ-инсулином, на терапию инсулином гларгин [13] или инсулином детемир [14] приводит к улучшению гликемического контроля. Результаты 6-месячного международного наблюдательного исследования RESOLUTE показали, что у пациентов с СД2 и неудовлетворительным гликемическим контролем на терапии ПССП в сочетании с инсулином детемир замена последнего на инсулин гларгин приводит к улучшению гликемического контроля без увеличения массы тела и снижению частоты гипогликемий (симптоматических, ночных и тяжелых) [15].

Цель настоящего исследования — изучить, существуют ли в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации преимущества перевода пациентов, не достигших целевого уровня HbA_{1c} на терапии ПССП и инсулином детемир, на терапию инсулином гларгин.

Материал и методы

Дизайн исследования

Открытое наблюдательное проспективное исследование длительностью 6 мес проводилось в 185 центрах Российской Федерации. Данные о пациентах регистрировались во время визита включения, а также через 3 и 6 мес после включения в исследование в специально разработанных картах. Они содержали информацию о демографических и антропометрических характеристиках пациентов, анамнезе СД2, дозах инсулина и ПССП, уровне HbA_{1c} и глюкозы плазмы натошак (ГПН), частоте и типе гипогликемий, удовлетворенности врачей и пациентов терапией.

Критерии включения:

- мужчины и женщины старше 18 лет с СД2 длительностью не более 10 лет;
- терапия инсулином детемир, вводимым 1 или 2 раза в сутки, в комбинации с ПССП в течение 3 мес и более перед включением в исследование;
- $HbA_{1c} \geq 7,0$ и $< 10,0\%$ в день визита или в течение 1 нед перед этим;
- решение врача о необходимости перевода пациента с терапии инсулином детемир на терапию инсулином гларгин;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- пациенты с СД1;
- пациенты с СД2, получавшие инсулин гларгин (Лантус) в анамнезе или другие инсулины, отличные от инсулина детемир, до включения в программу;
- гестационный диабет;
- беременные и кормящие женщины;
- пациенты с предполагаемой гиперчувствительностью к инсулину гларгин;
- наличие у пациентов любых клинически значимых органических или системных заболеваний, делающих невозможными интерпретацию и оценку результатов (диабетический кетоацидоз, гиперосмолярный синдром, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, синдром диабетической стопы в течение как минимум 6 мес до скрининга), или планируемое оперативное вмешательство в течение последующих 6 мес после включения в программу.

Все центры получили одобрение этических комитетов для проведения исследования. Все пациенты подписали информированное согласие до начала сбора данных.

Терапия

После включения в исследование все пациенты были переведены на терапию аналогом инсулина длительного действия гларгином (Лантус Соло-Стар), который вводился 1 раз в сутки. Врачам было рекомендовано следовать алгоритму «лечение до

цели»: прогрессивной титрации дозы инсулина гларгин до достижения целевого уровня ГПН <5,6 ммоль/л, и обучить этому алгоритму пациентов. После включения пациенты продолжили прием 1–2 ПССП, которые получали до или которые были назначены при включении в исследование. В течение исследования пациенты также получали необходимую сопутствующую терапию.

Первичные и вторичные конечные точки (параметры) исследования

В качестве первичной конечной точки было выбрано изменение уровня HbA_{1c} через 6 мес после инициации терапии инсулином гларгин. Вторичные конечные точки включали изменение уровня ГПН, дозы инсулина, массы тела, частоты гипогликемий и нежелательных явлений. Под симптоматической гипогликемией понимали событие, сопровождавшееся типичными симптомами и подтвержденное уровнем глюкозы плазмы $\leq 3,9$ ммоль/л. Под тяжелой симптоматической гипогликемией понимали событие, сопровождавшееся типичными симптомами и потребовавшее помощи другого лица для купирования этого состояния, а также либо уровень глюкозы плазмы <2,0 ммоль/л, либо купирование неврологической симптоматики после восстановления уровня гликемии вследствие перорального приема углеводов, инъекции глюкагона или внутривенного введения раствора глюкозы. Под ночной гипогликемией понимали событие, развившееся во время сна.

Статистический анализ

Обработка и анализ данных проводились при помощи программы SAS Statistical Software, версия 9.2 («SAS Institute, Inc.», Cary, Северная Каролина, США). Все данные представлены в виде описательной статистики. Для сравнения групп в динамике использовался парный *t*-тест Уилкоксона и тест Мак—Немара. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

В анализ эффективности вошли 770 пациентов, 145 были исключены по причине отсутствия или неправильной регистрации данных. В анализ безопасности были включены все пациенты, получившие хотя бы 1 инъекцию инсулина гларгин (915 человек).

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $57,9 \pm 9,2$ года, средняя длительность СД — $5,9 \pm 2,3$ года, средняя масса тела — $86,2 \pm 14,8$ кг и ИМТ — $31,0 \pm 5,1$ кг/м² (табл. 1). Большинство пациентов получали инсулин детемир 2 раза в сутки ($n=502$; или 65,2%), средняя доза составляла $31,8 \pm 13,4$ МЕ (медиана 30 МЕ). Практически все пациенты до включения в исследование находились на терапии ПССП (в большинстве случаев метформин и/или препараты сульфонилмочевины) и оставались на этих препаратах в течение исследования. Основными причинами перевода пациентов с инсулина детемир на инсулин гларгин были следующие: неудовлетворительный гликемический контроль (90,9%), желание пациента уменьшить количество инъекций с 2 до 1 (62,3%), нежелание пациента увеличить количество инъекций с 1 до 2 (33,9%), эпизоды гипогликемии на терапии инсулином детемир (12,6%).

Анализ эффективности

Гликемический контроль

После перевода пациентов на терапию инсулином гларгин средний уровень HbA_{1c} снизился с $8,6 \pm 0,7$ до $7,7 \pm 0,7\%$ к 3-му месяцу и до $7,1 \pm 0,6\%$ к 6-му месяцу терапии ($p < 0,001$ для всех значений относительно исходного уровня) (рис. 1). С клинической точки зрения, большую значимость имеет не столько само по себе снижение уровня HbA_{1c}, сколько достижение целевого значения этого показателя.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение ($n=770$)
Возраст, годы ($M \pm SD$)	$57,9 \pm 9,2$
Пол:	
женщины, n (%)	471 (61,2)
мужчины, n (%)	272 (35,3)
Масса тела, кг ($M \pm SD$)	$86,2 \pm 14,8$
ИМТ, кг/м ² ($M \pm SD$)	$31,0 \pm 5,1$
Длительность СД2, годы ($M \pm SD$)	$5,9 \pm 2,3$
ПССП до/через 6 мес после включения в исследование, n (%):	
бигуаниды	199 (25,8)/208 (27,0)
ПССМ	165 (21,4)/148 (19,2)
бигуаниды + ПССМ (свободная комбинация)	43 (5,6)/42 (5,5)
бигуаниды + ПССМ (фиксированная комбинация)	322 (41,8)/316 (41,0)
другие ПССП или их комбинации	22 (2,8)/26 (3,4)
отсутствие информации о классе ПССП	18 (2,6)/29 (3,8)

Примечание. ПССМ — препараты сульфонилмочевины; ПССП — пероральные сахароснижающие препараты.

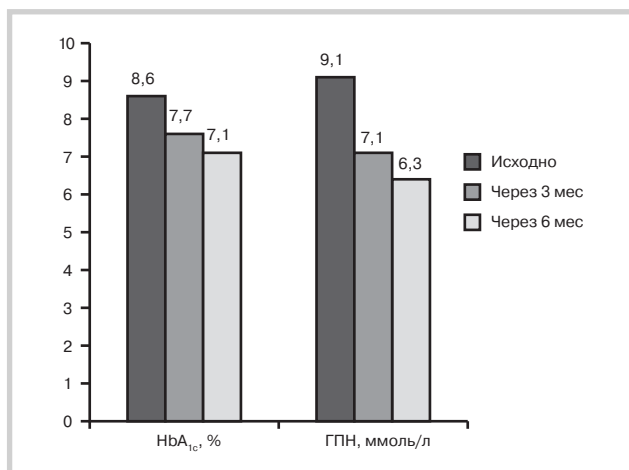


Рис. 1. Изменение уровней HbA_{1c} и ГПН в течение исследования

Доля пациентов с уровнем HbA_{1c} <7% через 6 мес составила 46,5% (358/770 пациентов). После перевода пациентов на терапию инсулином гларгин средний уровень ГПН снизился с $9,1 \pm 2,0$ до $7,1 \pm 1,2$ ммоль/л к 3-му месяцу и до $6,3 \pm 0,8$ ммоль/л к 6-му месяцу терапии ($p < 0,001$ для всех значений относительно исходного уровня) (см. рис. 1). Таким образом, относительно исходного уровня ГПН к 3-му месяцу терапии отмечено статистически значимое снижение уровня ГПН на $2,0 \pm 1,6$ ммоль/л, а к 6-му — на $2,8 \pm 1,8$ ммоль/л.

Все пациенты вводили инсулин гларгин 1 раз в сутки, преимущественно перед сном. Динамика дозы инсулина гларгин приведена в табл. 2.

Анализ безопасности

После перевода пациентов на терапию инсулином гларгин отмечено незначительное снижение массы тела с $86,2 \pm 14,8$ до $85,3 \pm 0,3$ кг к 6-му месяцу терапии ($0,9 \pm 2,9$ кг). Клиническую значимость в данном случае имеет не факт снижения массы тела, а отсутствие набора массы тела, так как пациенты до включения в исследование уже находились на инсулинотерапии.

Таблица 2. Дозы инсулина

Показатель ($M \pm SD$)	Значение ($n=770$)
Доза инсулина детемир при инициации терапии, МЕ/сут	$16,4 \pm 17,8$
Доза инсулина детемир перед включением в исследование, МЕ/сут	$31,8 \pm 13,4$
Начальная доза инсулина гларгин, МЕ/сут	$22,1 \pm 10,9$
Время введения инсулина гларгин, n (%):	
утром	121 (15,8)
днем	10 (1,2)
перед сном	536 (69,6)
информации нет	103 (13,4)
Доза инсулина гларгин через 3 мес, МЕ/сут	$27,6 \pm 10,7^*$
Доза инсулина гларгин через 6 мес, МЕ/сут	$30,4 \pm 13,5^*$
Изменение дозы инсулина гларгин через 3 мес по сравнению с начальной дозой, МЕ/сут	$+5,5 \pm 5,4$
Изменение дозы инсулина гларгин через 6 мес по сравнению с начальной дозой, МЕ/сут	$+8,3 \pm 10,7$

Примечание. * — $p < 0,001$ по сравнению с начальной дозой инсулина гларгина.

За 6 мес было зарегистрировано небольшое число гипогликемических событий. Доли пациентов, испытывавших ≥ 1 эпизода симптоматической, ночной или тяжелой гипогликемии в течение 3 мес перед включением в исследование и последних 3 мес исследования, приведены в табл. 3. Тяжелые гипогликемии были зарегистрированы в течение 3 мес перед включением в исследование у 6 (0,7%) из 915 пациентов, получавших терапию инсулином детемир в сочетании с ПССП. После включения в исследование и перевода на терапию инсулином гларгин никто из пациентов тяжелых гипогликемий не испытал. В течение исследования отмечено статистически значимое снижение доли пациентов, испытывавших симптоматические или ночные гипогликемии (рис. 2 и 3).

В течение исследования было зарегистрировано 2 серьезных нежелательных явления (СНЯ). Один пациент был госпитализирован в терапевтическое отделение в связи с развитием почечной недостаточности и снижением артериального давления на фоне хронической болезни почек. Инсулин гларгин был отменен, однако врач-исследователь не выявил связи между введением инсулина гларгин и развитием этого СНЯ. Второй пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации с острым нарушением мозгового кровообращения и умер в течение первых суток после развития этого состояния, несмотря на проводимую терапию. Врач-исследователь не выявил связи между введением инсулина гларгин и развитием этого СНЯ.

Удовлетворенность терапией

Большинство пациентов и врачей через 3 мес дали проводимой терапии оценку «хорошо», а через 6 мес — «очень хорошо» (рис. 4, 5).

Обсуждение

Согласно рекомендациям по ведению пациентов с СД2, при неэффективности комбинированной терапии базальным инсулином и ПССП следующим

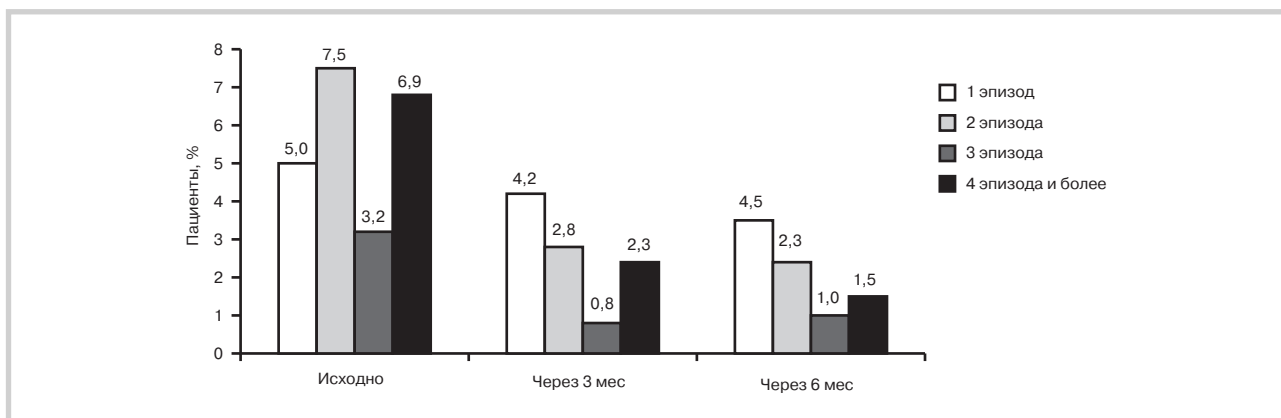


Рис. 2. Пациенты, испытавшие ≥ 1 эпизода симптоматической гипогликемии, до включения и в течение исследования (%)
 $p < 0,001$ через 6 мес по сравнению с исходным.

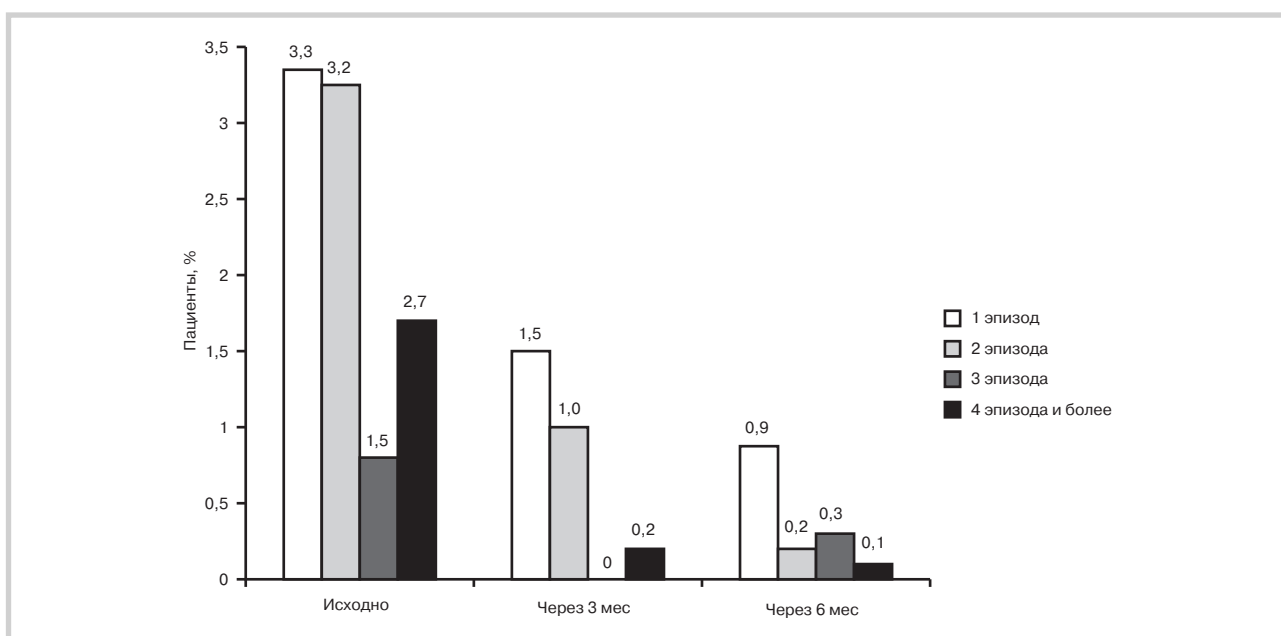


Рис. 3. Пациенты, испытавшие ≥ 1 эпизода ночной гипогликемии, до включения и в течение исследования (%)
 $p < 0,001$ через 6 мес по сравнению с исходным.

шагом, направленным на достижение и поддержание индивидуального целевого уровня HbA_{1c} , является добавление прандиального инсулина.

Результаты 6-месячного открытого наблюдательного проспективного исследования LOTUS2 показывают, что у пациентов с СД 2-го типа и неудовлетворительным гликемическим контролем на терапии ПССП в сочетании с инсулином детемир замена инсулина детемир на инсулин гларгин привела к улучшению гликемического контроля без увеличения веса и с небольшим снижением частоты гипогликемий. Эти результаты сопоставимы с недавно опубликованными результатами многонационального наблюдательного исследования RESOLUTE, которое проводилось в 88 центрах 5 стран (Российская Федерация, Чешская Республика, Голландия, Польша, Аргентина) по сходному протоколу [15].

На завершающем визите исследования LOTUS2 большинство врачей и пациентов дали оценку «очень хорошо» терапии инсулином гларгин в сочетании с ПССП. В голландском проспективном наблюдательном исследовании [16] было показано, что улучшение гликемического контроля после перевода пациентов с терапии инсулином детемир на терапию инсулином гларгин сопровождается повышением качества жизни, несмотря на незначительное увеличение ИМТ.

Нельзя не отметить ограничения, присущие исследованию LOTUS2 [11] как любому наблюдательному исследованию. В таких исследованиях всегда есть вероятность возникновения ошибок, в том числе вызванных воздействием искажающих факторов, а также обусловленных качеством и полнотой собранных данных. Однако, несмотря на эти ограни-

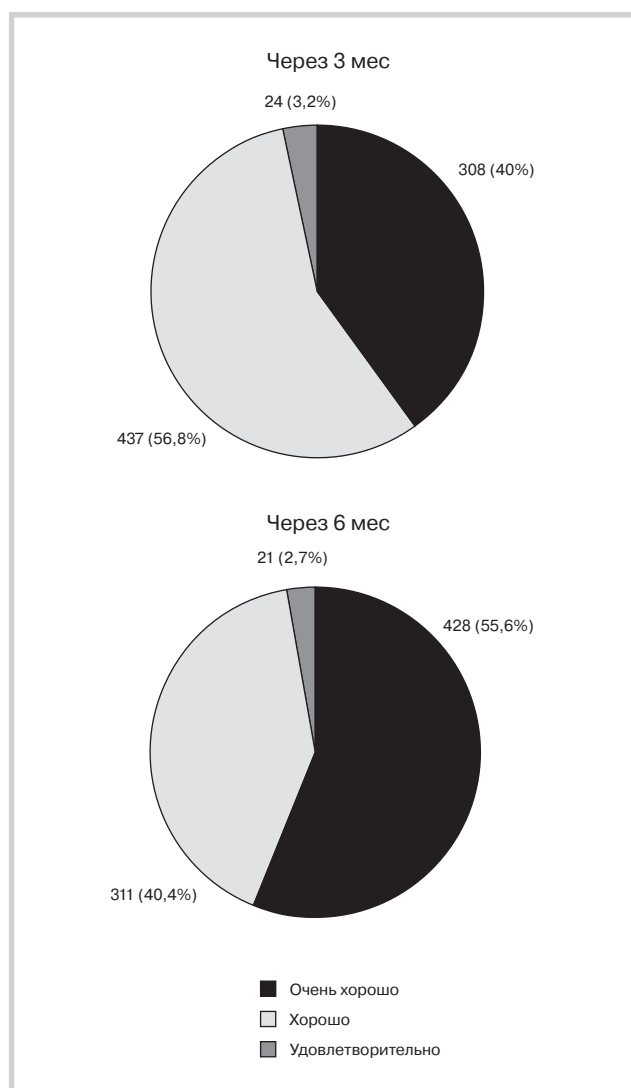


Рис. 4. Удовлетворенность врачей проводимой терапией (n, %)

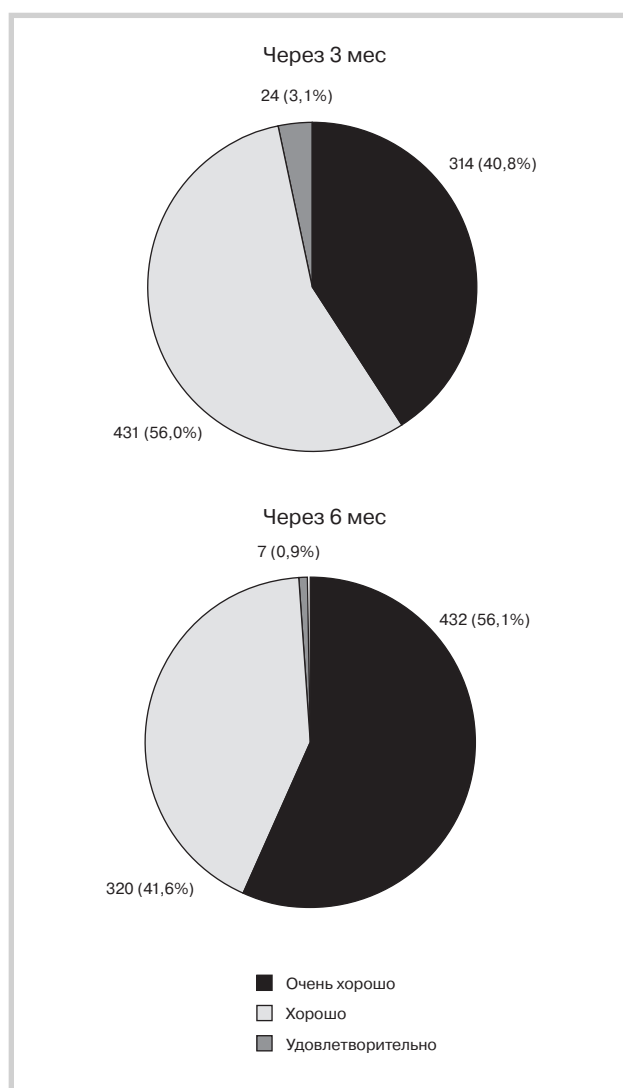


Рис. 5. Удовлетворенность пациентов проводимой терапией (n, %)

Таблица 3. Доля пациентов (%), испытавших ≥ 1 эпизода гипогликемии в течение 3 мес перед включением в исследование (инсулин детемир) и последних 3 мес исследования (инсулин гларгин) (n=915)

Гипогликемии	Инсулин детемир (в течение 3 мес перед включением в исследование, ретроспективный анализ)	Инсулин гларгин (в течение последних 3 мес исследования)
Симптоматические, n (%)	207 (22,6)	85 (9,3)
Ночные, n (%)	98 (10,7)	14 (1,5)
Тяжелые, n (%)	6 (0,7)	9 (0,0)

чения, наблюдательные программы могут дать важную информацию, дополняющую данные, полученные в РКИ [11, 12].

Выводы

В ежедневной клинической практике замена инсулина детемир на инсулин гларгин у пациентов

с СД2 и неудовлетворительным гликемическим контролем на терапии ПССП в сочетании с инсулином детемир может привести к улучшению гликемического контроля без увеличения массы тела и с низкой частотой гипогликемий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 17–30.
2. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 11: 1249–1258.
3. Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J., Levy J.C., Darbyshire J.L., Keenan J.F., Paul S.K. 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1736–1747.
4. Riddle M.C., Umpierrez G., Digenio A., Zhou R., Rosenstock J. Challenging the “Monnier Concept”: High Basal (not Postprandial) Glucose Dominates Hyperglycemic Exposure over a Wide Range of A1C on Oral Therapy, and Contributes Significantly Even after Addition of Basal Insulin. *Diabetes* 2010; 59: Suppl 1: Abstract: 626.
5. Freemantle N., Balkau B., Danchin N., Admane K., Marre M., Home Ph., Blonde L. Cardiovascular (CV) Risk Evaluation in People with Type 2 Diabetes (T2D) on Insulin Therapy (CREDIT) Study — CV Disease and CV Risk at Baseline. *Diabetes* 2009; 58: Suppl 1: Abstract: 474.
6. DeVries J.H., Meneghini L.F., Barnett A.H., Reid T., Dain M.P., Landgraf W., Vlahovic A., Traylor L., Bergenstal R.M. Pooled Hypoglycemia Event Rates With Insulin Glargine Added to Metformin from Treat-To-Target Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Trials. *Diabetes* 2012; 61: Suppl 1: A 552–553: Abstract: 2172-PO.
7. Home P.D., Fritsche A., Schinzel S., Massi-Benedetti M. Metaanalysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metabol* 2010; 12: 772–779.
8. Mullins P., Sharplin P., Yki-Jarvinen H., Riddle M.C., Haring H.U. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29: 1607–1619.
9. Swinnen S.G., Simon A.C., Holleman F., Hoekstra J.B., Devries J.H. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD006383.
10. Meneghini L., Kesavadev J., Demissie M., Nazari A., Hollander P. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metabol* 2013; 15: 8: 729–736.
11. Ligthelm R.J., Borzi V., Gumprecht J., Kawamori R., Wenying Y., Valensi P. Importance of observational studies in clinical practice. *Clin Ther* 2007; 29: 1284–1292 (Special Nomer).
12. Dixon S., Peters J.R. Evaluating the ‘real’ costeffectiveness of health technology: reconciling the public interest with patients’ interests. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: Suppl 1: S1–S6.
13. Hajos T.R., Pouwer F., de Grooth R., Holleman F., Twisk J.W., Diamant M., Snoek F.J. The longitudinal association between glycaemic control and health-related quality of life following insulin therapy optimisation in type 2 diabetes patients. A prospective observational study in secondary care. *Qual Life Res* 2012; 21: 8: 1359–1365.
14. Meneghini L., Koenen C., Weng W., Selam J.L. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes-results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study. *Diabet Obes Metabol* 2007; 9: 902–913.
15. Lieveise A.G. et al. Glycaemic control of Type 2 diabetics with insulin glargine in everyday practice. *Diabetes Stoffw Herz* 2013; 22: 141–147.
16. Veneman T.F., Storms F.E.M.G., Eland I.A., Bouter P.K.P. From insulin detemir to glargine: Effect on glycemic control and psychological wellbeing in patients with diabetes mellitus type 2 in daily practice. *J Diabetes Mellitus* 2012; 2: 101–108.