ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Председатели рабочей группы: Шляхто Е. В., Шестакова М. В.

Рабочая группа: Бабенко А. Ю., Барбараш О. Л., Гринева Е. Н., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Ежов М. В., Карпов Ю. А., Козиолова Н. А., Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г.

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 99–103
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-99-103

Принята к публикации 29.09.2017

THE POSSIBILITY OF REDUCING CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Chairmen: Shlyakhto E. V., Shestakova M. V.

Task Force: Babenko A. Yu., Barbarash O. L., Grineva E. N., Drapkina O. M., Dupljakov D. V., Ezhov M. V., Karpov Yu. A., Konradi A. O., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Ratova L. G.

Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 99–103
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-99-103

Пандемия неинфекционных заболеваний является одной из наиболее актуальных проблем современного общества и медицины. Возглавляют этот печальный список сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет (СД) типа 2 (СД 2) с сотнями миллионов больных, число которых постоянно и неуклонно растет. В 2016г общее число больных СД в мире превысило 422 млн человек [1], т.е. СД 2 болеет каждый 11-й человек. В Российской Федерации (РФ) СД страдают около 4,5 млн человек (около 2,8% населения страны) [2], из которых более 90% имеют СД 2 и 89% избыточную массу тела или ожирение. В реальности эти цифры еще больше так как по данным эпидемиологического исследования NATION проведенного ФГБУ Эндокринологический научный центр за период 2013-2015гг, истинная распространенность СД 2 типа составляет 5,4% [32].

Наличие ССЗ или СД 2 в отдельности значимо снижает качество жизни пациента, приводит к ранней инвалидизации и высокой смертности, а сочетание ССЗ и СД 2 ставит больного на грань катастрофы. При этом подавляющее большинство пациентов с СД 2 (75-80%) умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3, 4]. СД является независимым фактором риска ССЗ, и самые опасные последствия неконтролируемой гликемии это быстро развивающиеся и стремительно прогрессирующие ССО. Наличие СД 2 повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2-4 раза, острого инфаркта миокарда в 6-10 раз, мозговых инсультов в 4-7 раз [5-7]. В возрасте старше 40 лет у 40-50% больных СД 2 уже имеется как минимум одно ССЗ. Более половины пациентов на момент верификации диагноза СД 2 уже страдают ИБС, а в популяции больных СД 2 70-80% имеют ИБС [8]. ИБС у пациентов с СД 2 развивается одинаково часто у мужчин и у женщин независимо от возраста, часто протекает бессимптомно, характеризуется диффузным поражением коронарных артерий, повышением риска смерти в 2-3 раза при развитии острого коронарного синдрома за счет нарушений ритма сердца и внезапной смерти [7, 9], а после чрескожного коронарного вмешательства имеется большая вероятность рестеноза в месте имплантации стента. Поэтому типичным сценарием для больного является развитие СД 2 как нарушения углеводного обмена, а окончание как смерть от ССЗ. ССЗ и СД 2 — это две стороны одной медали, они не отделимы друг от друга. Основная роль в патогенезе раннего развития тяжелых ССО и смерти от них при СД 2 принадлежит гипергликемии и ее метаболическим эффектам. Снижение уровня HbA_{1c} на 0,9% у лиц с впервые выявленным СД 2 приводило к снижению риска фатального инфаркта миокарда на 18% [10]. Поэтому для эффективного лечения пациентов с ССЗ и СД 2, снижения риска ранней инвалидизации и смертности необходим системный подход и совместная работа врачей кардиологов, эндокринологов и терапевтов. В связи с этим, Европейское общество кардиологов (ESC) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) в 2013г объединили усилия в работе над Рекомендациями по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [11].

Лечение пациентов с СД 2 должно преследовать 2 основные цели, неразрывно связанные между собой — достижение адекватного контроля гликемии, липидов крови, артериального давления (АД) и снижение риска ССО. Возможности хорошего контроля гликемии, особенно при использовании

Таблица 1

Снижение риска ССО в крупных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с СД 2

Группа ССП	РКИ	Дизайн	Результат
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)	EXAMINE	Алоглиптин против плацебо n=5,400	Нейтральный (2013)
	SAVOR-TIMI 53	Саксаглиптин против плацебо n=16,500	Нейтральный (2013)
	TECOS	Ситаглиптин против плацебо n=14,671	Нейтральный (2015)
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	ELIXA	Ликсисенатид против плацебо n=6,068	Нейтральный (2015)
	LEADER	Лираглутид против плацебо n=9,340	Положительный (2016)
	SUSTAIN 6	Семаглутид против плацебо n=3,297	Положительный (2016)
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины)	EMPA-REG OUTCOME	Эмпаглифлозин против плацебо n=7,300	Положительный (2015)
	CANVAS	Канаглифлозин против плацебо n=4,300	Положительный (2017)
	DECLARE	Дапаглифлозин против плацебо n=17,000	Результаты ожидаются (2019)

“старых” препаратов, у пациентов с СД 2 ограничены ухудшающейся функцией β-клеток с постепенным снижением гликемического контроля, что часто приводит к осложнениям [12-16]. Достижение хорошего гликемического контроля при интенсивном использовании доступных “старых” препаратов вместе с ранним назначением инсулинотерапии, не позволяет достичь снижения риска ССО [17] и связано с большой частотой таких нежелательных побочных эффектов, как увеличение массы тела и риска гипогликемии [14, 15, 18], которые в свою очередь опасны развитием когнитивной дисфункции и провокацией острых сердечно-сосудистых событий. Очевидно, что успешность лечения СД 2 это не просто коррекция гипергликемии, но и обязательное сведение к минимуму риска гипогликемий, снижение массы тела, значимое уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время только в двух больших рандомизированных клинических исследованиях удалось показать снижение риска ССО на фоне сахароснижающей терапии (табл. 1).

Приоритетом при выборе сахароснижающих препаратов для лечения пациентов с СД 2 с учетом максимального снижения риска ССО должна быть эффективность сахароснижающего действия препаратов в сочетании с безопасностью для пациентов (как краткосрочной, так и отдаленной) и способностью снижать риск ССЗ.

Такое решение проблемы лечения пациентов с ССЗ и СД 2 возможно лишь при стимуляции секреции инсулина “по потребности”, т.е. препараты должны стимулировать секрецию инсулина только при гипергликемии и прекращать его стимуляцию при нормогликемии, что позволит избежать гипогликемий и связанных с ними осложнений. Такие препараты были созданы и доказали свою эффективность и безопасность в рандомизированных клинических исследованиях с большим числом пациентов. Они относятся к группе инкретинов. Инкретины — это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина. Наиболее важным инкретином человека является глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). ГПП-1 оказывает множественное влияние на эндокринную часть поджелудочной железы, но его принципиальным действием является потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина. Самое важное, что инсулинотропный эффект ГПП-1 носит глюкозозависимый характер, т.е. ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина только при высоких значениях гликемии. Как только уровень глюкозы плазмы снижается до нормального уровня (приблизительно до 4,5 ммоль/л), инсулиностимулирующий эффект ГПП-1 исчезает. В исследованиях доказано, что ГПП-1 воздействует на массу β-клеток, стимулируя их пролиферацию и неогенез и блокируя апоптоз, снижает секрецию глюкагона α-клетками поджелудочной железы, влияет на чувство насыщения, снижает количество потребляемой пищи и скорость опорожнения желудка, уменьшает массу тела, оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Однако нативный ГПП-1 имеет небольшую терапевтическую ценность в связи с его быстрым разрушением ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа (ДПП-4). Лираглутид (Виктоза®, Ново Нордиск, 1,2 мг и 1,8 мг) стал первым аналогом человеческого ГПП-1, имеющим 97% аминокислотную гомологичность с нативным, т.е. природным человеческим

ГПП-1 и длительностью действия 24 ч при однократном подкожном введении, зарегистрированным в РФ 31 мая 2010г для лечения СД 2. За прошедшее с момента регистрации лираглутида время он стал одним из трех (метформин, агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4) препаратов первого выбора уже на старте лечения пациентов с СД 2, т.к. отвечает всем требованиям, предъявляемым в настоящее время к сахароснижающим препаратам, с точки зрения эффективности, безопасности и снижения риска ССО. Виктоза® значимо снижает уровень всех показателей гликемического контроля при одновременном снижении риска развития гипогликемических эпизодов, уменьшает массу тела в основном за счет висцерального жира, вызывает снижение АД.

Адекватный контроль гликемии важен, но недостаточен для снижения риска развития ССО у пациентов с СД 2, поэтому необходимы комплексные патогенетические стратегии лечения [11], использование препаратов, обладающих множественными плеотропными эффектами. Только для лираглутида, помимо эффективного контроля углеводного обмена (снижения уровня HbA_{1c}, глюкозы крови натощак и постпрандиальной глюкозы), установлены множественные плеотропные эффекты, включающие значимое снижение массы тела в основном за счет висцерального жира, повышенного АД, положительное влияние на липидный спектр крови, и нефропротективное действие [19-24]. С целью оценки долгосрочных эффектов лираглутида в отношении сердечно-сосудистых исходов и прочих клинически значимых событий, согласно требованиям FDA, в 2010г было начато исследование LEADER® (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) [24]. Исследование проводилось в 410 центрах, расположенных в 32 странах, включая Россию. Было рандомизировано 9340 пациентов с СД2, более 80% из них уже имели сердечно-сосудистую патологию: инсульт, инфаркт, тромбоэмболию легочной артерии, тяжелый стеноз периферических артерий, реваскуляризацию, хроническую сердечную недостаточность, либо хроническую болезнь почек 3А стадии и выше. Около 20% пациентов были старше 60 лет и имели множественные факторы риска развития ССЗ. Средний возраст пациентов составил 64 года, длительность СД 2 типа около 13 лет. На момент включения пациенты получали стандартную сахароснижающую терапию. Медиана продолжительности наблюдения составила 3,8 года [24].

В исследовании LEADER® показано, что применение лираглутида в дозе 1,8 мг (препарат Виктоза®) достоверно снижает риск наступления комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) на 13%, смертность от ССЗ на 22% и общую смертность на 15% у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском [24]. Наибольшее снижение риска развития сердечно-сосудистого события наблюдалось у скомпрометированных пациентов, ранее перенесших сердечно-сосудистое событие, а также у пациентов с хронической болезнью почек 3А стадии и выше. Важно особо отметить, что в исследовании LEADER® по всем основным компонентам комбинированного сердечно-сосудистого исхода (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) наблюдалась однонаправленная последовательность снижения рисков развития компонентов первичного исхода. Не было повышения частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности (табл. 2).

Таблица 2

Основные результаты исследования лираглутида 1,2-1,8 мг LEADERR (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)

- Лираглутид (Виктоза®, лираглутид 1,2 мг и 1,8 мг) гипогликемическое средство, аналог глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)
- Лечение лираглутидом (препарат Виктоза®) у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском снижает [24]:
  - **на 13% риск комбинированного сердечно-сосудистого исхода** (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт)
  - **на 22% смертность от ССЗ**
  - **на 15% общую смертность**
- У пациентов с подтвержденными атеросклеротическими ССЗ и СД 2:
  - Лечение аГПП-1 Виктоза® приводит к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности
  - Лечение аГПП-1 лираглутидом следует начинать как можно раньше
- Исследования по оценке влияния на сердечно-сосудистый риск других препаратов этого класса не закончены

Непосредственно с момента опубликования результатов исследования LEADER® ведущие международные медицинские сообщества начали вносить дополнения в свои клинические рекомендации по лечению пациентов с СД 2 с подтвержденными ССЗ. Так, уже в июле 2016г результаты исследования LEADER® были внесены в Итальянские рекомендации по лечению пациентов с СД 2 [25], в сентябре 2016г подобные дополнения были сделаны в национальных рекомендациях Швейцарии [26] и Норвегии [27], в ноябре 2016г диабетические ассоциации Канады [28] и Германии [29] внесли данные по сердечно-сосудистой безопасности и эффективности лираглутида и, наконец, в январе 2017г. Американской диабетологической ассоциацией были опубликованы обновленные рекомендации по лечению пациентов с СД 2: “В исследовании LEADER® доказано снижение риска развития первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) на 13% при терапии лираглутидом, в сравнении с плацебо. Будут ли другие ГПП-1 обладать подобным эффектом на снижение рисков ССЗ, пока не известно. Из всей группы агонистов

рецепторов ГПП-1 только для лираглутида отмечено преимущество в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными атеросклеротическими ССЗ" [30].

27 июля 2017г Европейское медицинское агентство (EMA) утвердила расширение показаний для препарата Виктоза® (лираглутид), в которых отражается как улучшение показателей углеводного обмена, так и снижение сердечно-сосудистого риска в качестве важнейших целей лечения СД 2. Европейской комиссией отмечается, что препарат Виктоза® (лираглутид) — единственный препарат ГПП-1 с доказанным снижением риска сердечно-сосудистых событий у людей с СД 2, перенесших сердечно-сосудистые события.

25 августа 2017г препарат Виктоза® (лираглутид) был одобрен FDA, получив новое показание — снижение риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и диагностированными ССЗ.

В феврале 2017г был проведен Российский национальный Совет Экспертов, включающий экспертов-специалистов в области эндокринологии, кардиологии, клинической фармакологии, и фармакоэкономики, где данные исследования LEADER® были всесторонне рассмотрены, обсуждено их влияние на результаты лечения пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Информация о результатах исследования рекомендована к широкому распространению среди врачебного сообщества.

Согласно принятому на Совете Экспертов решению, информация о снижении общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД 2 и подтвержденными атеросклеротическими ССЗ при применении препарата Виктоза® (лираглутид) была внесена в Национальные эндокринологические клинические рекомендации 2017г "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом", под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова [31].

В 1 квартале 2018г в инструкции по применению лекарственного препарата Виктоза® ожидается появление нового показания к применению: "Профилактика сердечно-сосудистых осложнений: препарат Виктоза® показан для профилактики серьёзных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, в качестве дополнения к стандартному лечению". Следует особо отметить, что препарат лираглутид (Виктоза®) является на настоящий момент единственным аналогом человеческого ГПП-1 (с гомологичностью к человеческому ГПП-1 97%), в отношении которого доказано снижение сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД 2 и подтвержденными ССЗ.

Настоящий Консенсус необходим для привлечения внимания врачей всех специальностей к проблемам лечения пациентов с СД 2 и ССЗ. Выбор препаратов для сахароснижающей терапии должен определяться эффективностью, безопасностью и возможностью снижать общую и сердечно-сосудистую смертность и риск ССО с учетом индивидуальных характеристик пациента. Достижение контроля гликемии с помощью препаратов, не позволяющих уменьшить вес пациента, достигнуть целевого уровня АД и доказано снизить риск ССО, принесет определенную пользу. Но конечной целью лечения любого заболевания является снижение риска осложнений и смерти от них, что особенно актуально для пациентов с СД 2 и ССЗ. Современный препарат для лечения СД должен обеспечивать не только контроль гликемии, но и обладать внегликемическими эффектами, среди которых приоритетное значение имеют снижение веса, АД и улучшение липидного спектра. Именно этой, главной цели лечения пациентов СД 2 и ССЗ, позволяет достигнуть лираглутид (Виктоза®), реализуя концепцию лечения многоцелевой монотерапии, когда назначение всего одного препарата позволяет добиться множественных целей лечения. Лираглутид (Виктоза®) у пациентов СД 2 и высоким риском развития ССЗ является выбором, основанным на принципах доказательной медицины, и позволяет специалистам быть уверенными в эффективном контроле гликемии, снижении веса при ожирении, минимальном риске гипогликемий, и уменьшении риска развития ССО.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 20166. Available from: http://www.idf.org/diabetesatlas
2. www.who.int
3. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med 1991; 151: 1141-7.
4. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. Ann Epidemiol 1993; 3: 493-9.
5. IDF diabetes atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.
6. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
7. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-34
8. The Task Force on Diabetes and cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Gidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. Eur Heart J 2007; 28: 464-6.
9. The structure of morbidity and mortality in Russian Federation in 2004. Klinicheskaia meditsina. 2005; 1: 3-8. (In Russ.) (Структура сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в РФ за 2004 г. Клиническая медицина. 2005; 1: 3-8). 10. 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). Lancet 1998; 352: 837-53.

11. Ryden L, Grant PJ, Zamorano JL, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Russian Journal of Cardiology. 2014; 3 (107): 7-61. (In Russ.) (Ryden L, Grant PJ, Zamorano JL, et al. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Российский кардиологический журнал 2014, 3 (107): 7-61). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-7-61
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al., for the American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustments of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193-203.
13. Wajchenberg BL. β-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. Endocr Rev 2007; 28: 187-218.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-65 (published correction appears in Lancet 1998; 352: 1558).
15. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al., for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427-43 (published correction appears in N Engl J Med 2007; 29: 356).
16. Davis TM, Cull CA, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). Diabetes Care 2001; 24: 1167-74.
17. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al., for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Eng J Med 2008; 358: 2545-59.
18. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, for the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine of human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003; 26: 3080-86.
19. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Diabetes Obes Metab 2016; 18: 203-16.
20. Du Q, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Han P. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Adv Ther 2014; 31: 1182-95.
21. Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2013; 3.
22. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. Diabetes Care 2016; 39 (2): 222-30.
23. Zavattaro M, Caputo M, et al. One-year treatment with liraglutide improved renal functionin patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. Endocrine 2015; 50 (3): 620-6.
24. Marso SP, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375: 311-22.
25. www.siditalia.it/news/1229-26-07-2016-position-statement-sid-farmaci-ipoglicemizzanti-malattie-cardiovascolari-e-renali
26. Arbeitsgruppe der SGED/SSED R. Lehmann (Vorsitz), T. Bianda, M. Brändle, A. Czock, M. Egli, J. Philippe, C. Stettler, S. Thalmann, T. Weng. Empfehlungen der SGED/SSED: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patien-ten mit Diabetes mellitus Typ 2. http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/SGED_Empfehlung_BZ-Kontrolle_T2DM_Finale_Version_12_korr_17.10.16.pdf
27. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes Sist oppdatert 20.9.2016. https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&ved=0ahUKEwiFjdXg7IjVAhUoDZoKHRKCAR8QFghVMAc&url=https%3A%2F%2Fmitt.uib.no%2Fcourses%2F1966%2Ffiles%2F213291%2Fdownload%3Fdownload_frd%3D1&usg=AFQjCNGKGkmUfeZtHrmv41XGmwYnNk7VBw&cad=rjt
28. Policies, Guidelines, and Consensus Statements Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes 2016; 40: 484-6.
29. Landgraf R, Kellerer M, et al. Deutscher praxisempfehlungen DDg/DGIM Theraspie des Tip-2-Diabetes. Diabetologie 2016; 11 (Suppl 2): S117-29.
30. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, 2017. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl 1): 1-142.
31. Clinical guidelines. Algorithms of special medical assistance for diabetes patients. Eds. Dedov II, Shestakova MV, Majorova AYu. Sakharny Diabet 2017; 20 (1S): 1-112. (In Russ.) (Клинические рекомендации “Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом”, под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В., Майорова А. Ю. Сахарный диабет 2017; 20 (1S): 1-112).
32. Dedov II, Shestakova MV, Benedetti MM, et al. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). Diabetes Research and Clinical Practice 2016; 115: 90-5.