СНИЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДОМ И ЕГО ПЛЕЙОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ — МАНДАТ ДЛЯ КАРДИОЛОГА И ТЕРАПЕВТА

Недогода С. В.

Результаты целого ряда крупных исследований (LEADER, EMPA-REG, CANVAS) убедительно доказывают целесообразность применения современных сахароснижающих препаратов для успешного управления кардиоваскулярным риском у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. В данной работе всесторонне рассмотрены и проанализированы возможные механизмы и преимущества снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа при назначении агониста глюкагон-подобного пептида 1 лираглутида (Виктоза®).

Российский кардиологический журнал 2018, 4 (156): 89–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-89-92>

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, лираглутид, глюкагон-подобный пептид 1, адипокины.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФУВ.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nedogodasv@rambler.ru

АД — артериальное давление, ГПП1 — глюкагоноподобный пептид-1, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ССР — сердечно-сосудистый риск, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 13.03.2018

Рецензия получена 16.03.2018

Принята к публикации 23.03.2018

LIRAGLUTIDE PLEIOTROPIC EFFECT IN CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION IN TYPE 2 DIABETES — A MANDATE FOR CARDIOLOGIST AND INTERNIST

Nedogoda S. V.

The data from a range of large trials (LEADER, EMPA-REG, CANVAS) show evidently the practical use of the modern glucose lowering drugs usage for successful management of cardiovascular risk in type 2 diabetes (DM2) patients. The article is focused on analysis and review of possible mechanisms and benefits of cardiovascular risk reduction in DM2 with prescription of the antagonist of glucagon-like peptide 1 — liraglutide (Victoza®).

Russ J Cardiol 2018, 4 (156): 89–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-89-92>

Key words: diabetes, cardiovascular risk, liraglutide, glucagon-like peptide 1, adipokines.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health, Volgograd, Russia.

Результаты последних исследований (LEADER, EMPA-REG, CANVAS), продемонстрировавших, что новые сахароснижающие препараты снижают сердечно-сосудистый риск (ССР) при сахарном диабете (СД) 2 типа (СД 2), поставили вопросы о том, почему это происходит, и насколько широко должны использовать эти фармакотерапевтические технологии врачи других специальностей (терапевты и кардиологи) [1], помимо эндокринологов [2–7], тем более, что в России предпринята попытка достижения консенсуса по этой проблеме [8].

Сегодня в Российской Федерации из 4,5 млн человек, страдающих СД, около 90% имеют СД 2 и избыточную массу тела или ожирение [9] и около 80% из них умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [10, 11]. При этом, необходимо отметить, что, как СД 2, так и ожирение являются основой для развития полиморбидности и сосудистой коморбидности [12], при том что и сам СД является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний

(ССЗ), повышающим риск развития ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта минимум в 4–5 раз [13–15].

До недавнего времени основным подходом к снижению ССР при СД было достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления (АД) и липидов [16]. И на этом направлении были достигнуты несомненные успехи. Однако, очевидно, что потенциал современных антигипертензивных препаратов (включая их комбинации) и гиполипидемической терапии (статины) в значительной степени представляется исчерпанным (в ближайшей перспективе появление новых “про-рывных” препаратов не предвидится). Потому наиболее реалистичным представляется подход с использованием новых сахароснижающих препаратов, позволяющих добиться дополнительного снижения ССР на фоне выполнения уже существующих стандартов антигипертензивной и гиполипидемической терапии. И результаты ряда исследований с использова-

нием агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) (LEADER — лираглутид против плацебо, SUSTAIN 6 — семаглутид* против плацебо) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (EMPA-REG OUTCOME — эмпаглифлозин против плацебо, CANVAS — канаглифлозин против плацебо) подтверждают правомочность такого подхода. В этих исследованиях частота назначения гипотензивных препаратов, статинов и дезагрегантов составляла, соответственно, около 90% (причем около 40% были на комбинации с диуретиками), 75% и 65%.

Особый интерес среди новых классов сахароснижающих препаратов представляет агонист рецепторов ГПП1, лираглутид, в связи с его высоким потенциалом не только по нормализации углеводного обмена, но и по снижению веса, что несомненно важно для современной популяции пациентов с СД 2.

На что можно рассчитывать при назначении лираглутида с точки зрения снижения ССР? В исследовании LEADER® (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) [17] у 9340 пациентов с СД 2 со средним возрастом 64 года, из которых 20% были старше 60 лет, имели множественные факторы риска развития ССЗ, а более 80% имели сердечно-сосудистую патологию (инсульт, ИМ, тромбоэмболия легочной артерии, тяжелый стеноз периферических артерий, реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек), терапия лираглутидом в дозе 1,8 мг (препарат Виктоза®) на протяжении в среднем 3,8 лет привела к достоверному снижению риска наступления комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 13%, смертности от ССЗ на 22% и общей смертности на 15%. В основе этих положительных изменений лежали снижение риска ИМ на 14%, инсульта на 14%, почечных осложнений на 22% и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью на 13% (статистически достоверным из вышеперечисленного было влияние на почечные осложнения). Важно отметить, что детальный анализ результатов исследования продемонстрировал, что максимальное снижение риска ССО наблюдалось у более тяжелых пациентов (перенесли сердечно-сосудистое событие ранее и имели хроническую болезнь почек тяжелее 3 стадии).

Таким образом, назначение лираглутида при СД 2 приводило к дополнительному снижению ССР у пациентов с СД2, с индексом массы тела $32,5 \text{ кг/м}^2$, со средним уровнем АД — 136/77 мм рт.ст., липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) — 2,22 ммоль/л, HbA_{1c} — 8,7% и на фоне проводимой терапии (гипотензивные препараты получали — 92,6%, гиполипидемические препараты — 76,1% (72,7% статины)

*В настоящее время семаглутид не зарегистрирован в РФ.

и дезагреганты — 68,6%). Надо подчеркнуть, что фактически исходно в группе были достигнуты рекомендуемые для пациентов с СД 2 типа целевые показатели по АД и ЛПНП.

Что же лежит в основе этого выраженного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности?

Известно, что снижение HbA_{1c} на 1% приводит к уменьшению общей смертности на 7% при СД 2 вместе со снижением всех микрососудистых осложнений на 35%, смертности по причинам, связанным с СД на 25% и ИМ на 18%. В исследовании LEADER снижение HbA_{1c} на лираглутиде было клинически и статистически более значимым, чем в группе стандартной терапии на фоне приема меньшего количества сопутствующих сахароснижающих препаратов, включая более редкое применение препаратов сульфамочевины и инсулина (через 3 года средний уровень HbA_{1c} снизился на 1,16% и 0,77%, соответственно; разница составила 0,4%). При этом лучший гликемический контроль на лираглутиде ассоциировался с меньшей частотой гипогликемии.

По данным мета-анализа [18], при снижении холестерина ЛПНП на 1,0 ммоль/л при СД наблюдается уменьшение на 9% общей смертности, на 21% ССО, на 13% смертности от сосудистых причин, на 21% инсульта и на 22% коронарных событий. В исследовании LEADER снижение холестерина ЛПНП было на 0,04 ммоль/л больше, чем на стандартной многофакторной терапии.

По данным мета-анализа [19] снижение систолического АД на 10 мм рт.ст. приводит к уменьшению общей смертности на 13%, ССО на 20%, ишемической болезни сердца на 17%, инсульта на 27%, сердечной недостаточности на 28% и хронической почечной недостаточности на 5%. В исследовании LEADER снижение систолического АД также было более выраженным в группе лираглутида (через 3 года разница составила 1,2 мм рт.ст.).

Framingham study показало, что каждые 4,5 кг прибавки веса способствуют увеличению систолического АД на 4,4 мм Hg у мужчин и на 4,2 мм Hg у женщин [20]. Фактически, каждый лишний килограмм веса повышает АД на 1 мм рт.ст. Соответственно, эффекты по влиянию на ССО при снижении веса на 10 кг будут сопоставимы с эффектом от снижения АД на 10 мм рт.ст. Косвенным подтверждением этого является снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ожирением при уменьшении их веса более чем на 15%. В исследовании LEADER снижение веса на лираглутиде было в среднем на 2,1 кг больше, чем на стандартной терапии.

Если допустить прямую корреляцию и линейность между изменением веса, АД, ЛПНП и HbA_{1c} , то получится, что лираглутид за счет влияния на эти показатели должен был снизить общую смертность на 7,45% (-2,73% за счет веса, -1,56% за счет АД, -0,36% за счет

ЛПНП, -2,8% за счет HbA_{1c}), в сравнении со стандартной терапией, тогда как в исследовании это снижение составило 15%, то есть в 2 раза больше. Следовательно, это произошло за счет других механизмов.

Итак, какие иные факторы кроме перечисленных выше могли привести к такому эффекту? По-видимому, можно говорить о глюкозо-липид-АД-независимом влиянии ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему. Механизм действия ГПП-1 обусловлен влиянием на рецепторы, расположенные в бета-клетках поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, нервной системе, сердце, гладкомышечных клетках сосудов, эндотелиальных клетках и макрофагах.

Результаты последних исследований продемонстрировали, что применение лираглутида снижает количество висцеральной жировой ткани, замедляет жировую гепатоз, уменьшает альбуминурию и низкоинтенсивное неинфекционное воспаление у пациентов с СД 2 [21].

Более того, уже через 3 мес. приема лираглутида, начиная с дозы 0,65 мг пациентами с СД 2, имеет место положительная динамика по уровням лептина, адипонектина, В-типа натрийуретического пептида, С-реактивного белка (высокочувствительный тест), интерлейкина-6, ингибитора активатора плазминогена 1, фактора некроза опухоли альфа [22, 23]. Здесь важно отметить, что каждый из этих параметров рассматривается как важный маркер ССР и развития хронической болезни почек. Через влияние на эти адипокины и провоспалительные цитокины можно объяснить положительный эффект лираглутида на функцию почек. Возможно, что именно влияние на адипокины делает перспективным применение лираглутида у пациентов с предиабетом [24].

Помимо гуморальных эффектов лираглутида положительная роль в снижении ССО может быть обусловлена его специфическим влиянием на сердце и сосуды.

Показано, что применение агонистов ГПП-1 улучшает сократительную функцию миокарда, увеличивает фракцию выброса [25, 26], уменьшает размер зоны инфаркта [27-30].

При уточнении механизма снижения АД у больных СД 2 был выявлен сосудорасширяющий [31] и натрийуретический эффект ГПП-1 [32].

Таким образом, очевидно, что лираглутид сегодня является мощным усилением комплексной стратегии лечения СД 2 [11], способствующим снижению массы тела, висцерального жира, АД, ЛПНП, триглицеридов, адипокинов и провоспалительных цитокинов

и сочетающим в себе кардио-, ангио- и нефропротективное действие [17, 33-37].

Извечный вопрос о наличии “класс-специфических” эффектов не миновал и группу ГПП1. Со строгих позиций доказательной медицины сегодня из всех агонистов рецепторов ГПП-1 только лираглутид доказал преимущество в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными атеросклеротическими ССЗ [38].

В 2017г FDA одобрило назначение препарата Виктоза® (лираглутид) для “снижения риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и диагностированными ССЗ”. В феврале 2018г инструкция по применению лекарственного препарата в России также была расширена дополнением в показаниях в отношении профилактики ССО: “Препарат Виктоза® показан для снижения риска серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, ИМ без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) у взрослых пациентов с СД 2 и диагностированными ССЗ, в качестве дополнения к стандартному лечению ССЗ”. Следовательно, препарат стал “междисциплинарным” для эндокринологов, кардиологов и терапевтов, не создающим дополнительных фармакотерапевтических проблем для них в связи с минимальным риском побочных эффектов, включая гипогликемические состояния. Лираглутид позволяет в значительной мере воплотить в условиях реальной клинической практики концепцию многоцелевой моно- или олиготерапии, когда назначение одного препарата позволяет добиться множественных целей лечения.

Дополнительная информация. Статья подготовлена по инициативе и при непосредственном участии автора на основании анализа ранее проведенных исследований, при поддержке компании Ново Нордиск. Исследования LEADER и SUSTAIN 6 спонсированы компанией Novo Nordisk A/S (Дания). Компания Ново Нордиск не оказывала влияния на выбор источников, анализ и интерпретацию данных.

Профессор Недогода С. В. выступает с лекциями и принимает участие в составе экспертных и консультативных советов от компаний АстраЗенека, Байер, Берингер Ингельхайм, Гедеон Рихтер, КРКА, Новартис, Сервье, Такеда, Фармстандарт, Эбботт, а также принимает участие в исследованиях, проводимых при поддержке компаний АстраЗенека, Байер, Берингер Ингельхайм, Гедеон Рихтер, КРКА, Новартис, Ново Нордиск, Сервье.

Литература

- Sattar N, Petrie MC, Zinman B, et al. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 May 22; 69 (21): 2646-56. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.014.
- www.siditalia.it/news/1229-26-07-2016-position-statement-sid-farmacipoglicemizzanti-malattie-cardiovascolari-e-renali.
- Lehmann R, Bianda T, Brändle M, et al. Arbeitsgruppe der SGED/SSED Empfehlungen der SGED/SSED: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Type 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.
- Nasional 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=0ahUKewiFjdXg7jVAhUoDZoKHRKCAR8QFghVMAc&url=https%3A%2F%2Fmitt.uib.no%2Fcourses%2F1966%2Ffiles%2F213291%2Fdownload%3Fdownload_frd%3D1&usg=AFQjCNGKGMUfeZtHrmv41XGmwYhNk7VBw&cad=rjt.
- 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.
- Landgraf R, Kellerer M, Fach E, et al. Praxisempfehlungen DDG/DGIM. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2016 Oct;11 (S 02): S117-29.
- Clinical guidelines. Algorithms of specialized medical care to patients with diabetes. Ed. Dedova II, Shestakova MV, Mayorova A.Yu. *Diabetes mellitus* 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. DOI: 10.14341/DM20171S8.
- Editorial a. The possibility of reducing cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus type 2. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 9: 99-103. (In Russ.) Редакционная с. Возможности снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 9: 99-103. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-99-103.
- www.who.int
- 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.
- Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, et al. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 493-9.
- Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. 2010 Jun 26; 375 (9733): 2215-22.
- IDF diabetes atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.
- 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.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema 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.
- Rydén L, Grant P, Anker S, 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.) Rydén L, Grant P, Anker S, et al. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). *Российский кардиологический журнал* 2014, 3 (107): 7-61.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 387.10022 (2016): 957-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Higgins M, Kannel W, Garrison R, et al. Hazards of Obesity-the Framingham Experience. *Journal of Internal Medicine*. 1987 Jan 12; 222 (S723): 23-36.
- Bouchi R, Nakano Y, Fukuda T, et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial. *Endocrine journal*. 2017; 64 (3): 269-81.
- Courrèges JP, Vilsbøll T, Zdravkovic M, et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008 Sep 1; 25 (9): 1129-31.
- Diaz-Soto G, de Luis DA, Conde-Vicente R, et al. Beneficial effects of liraglutide on adipocytokines, insulin sensitivity parameters and cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes research and clinical practice*. 2014 Apr 1; 104 (1): 92-6.
- Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. *Diabetes Care*. 2013 Oct 1; 36 (10): 3276-82.
- Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell metabolism*. 2016 Jul 12; 24 (1): 15-30.
- Thorens B, Porret A, Bühler L, et al. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor: demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes*. 1993 Nov 1; 42 (11): 1678-82.
- Gutzwiller JP, Göke B, Drewe J, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut*. 1999 Jan 1; 44 (1): 81-6.
- Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1995 Mar 1; 80 (3): 952-7.
- Hansen L, Deacon CF, Ørskov C, et al. Glucagon-like peptide-1-(7-36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36) amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology*. 1999 Nov 1; 140 (11): 5356-63.
- Eng J, Kleinman WA, Singh L, et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *Journal of Biological Chemistry*. 1992 Apr 15; 267 (11): 7402-5.
- Falko JM, Crockett SE, Cataland S, et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulated by fat ingestion in man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1975 Aug 1; 41 (2): 260-5.
- McIntyre NE, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1965 Oct 1; 25 (10): 1317-24.
- 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.
- Du Q, Wang YJ, Yang S, et al. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther* 2014; 31: 1182-95.
- 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.
- 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.
- Zavattaro M, Caputo M, et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. *Endocrine* 2015; 50 (3): 620-6.
- American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, 2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): 1-142.