



Обзор

# Роль контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа

К.В. Овсянников<sup>1,2</sup>, Е.А. Праскурничий<sup>1</sup><sup>1</sup> Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;<sup>2</sup> ФГБУЗ «Клиническая больница №85» ФМБА, Москва, Россия

✉ kvovsn@gmail.com

## Аннотация

Хорошо известно, что у пациентов с диабетом 1 и 2-го типа повышены риски клинических осложнений микро- и макрососудистых заболеваний. При этом связь между повышенным уровнем глюкозы и макрососудистыми осложнениями, по-видимому, напрямую коррелирует и в целом специфична для диабета. Однако связь с макрососудистым риском является более сложной, многофакторной и не ограничивается только гипергликемией. В статье рассматривается взаимосвязь микро- и макрососудистого повреждения органов-мишеней при сахарном диабете и сердечно-сосудистого риска. Приводится обзор исследований эффективности снижения уровня глюкозы при диабете 2-го типа в свете сердечно-сосудистой безопасности. Обсуждаются современные методы терапии сахарного диабета. Особое внимание уделено самоконтролю гликемии как одному из важнейших факторов в управлении сахарным диабетом и профилактики осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, контроль гликемии, самоконтроль.**Для цитирования:** Овсянников К.В., Праскурничий Е.А. Роль контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (8): 74–82. DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00334

Review

## Role of glycemetic control in patients with type 2 diabetes mellitus

Konstantin V. Ovsyannikov<sup>1,2</sup>, Evgeny A. Praskurnichiy<sup>1</sup><sup>1</sup> Biomedical University of Innovation and Continuing Education – branch of Burnazyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, Moscow, Russia;<sup>2</sup> Clinical Hospital No85 FMBA, Moscow, Russia

✉ kvovsn@gmail.com

## Abstract

It is well-known that patients with type 1 and 2 diabetes mellitus are at high risk of complications of micro- and macrovascular disease. Furthermore, the relationship between elevated blood glucose levels and microvascular complications is likely to be direct and is generally specific for diabetes. However, the correlation with macrovascular risk is more complex, multifactorial and not limited to hyperglycemia only. The paper considers the relationship between the macro- and microvascular damage to the target organs associated with DM and cardiovascular risk. The review of studies focused on assessing the effectiveness of blood glucose level reduction in type 2 diabetes mellitus in the context of cardiovascular safety is provided. Advanced DM treatment methods are discussed. Special attention is paid to self-monitoring of blood glucose as one of the most important factors of the DM management and prevention of complications.

**Key words:** diabetes mellitus, cardiovascular risk, glycemetic control, self-monitoring.**For citation:** Ovsyannikov K.V., Praskurnichiy E.A. Role of glycemetic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (8): 74–82 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.8.00334

Снижение уровня глюкозы является наиважнейшей задачей в терапии сахарного диабета (СД). Было показано, что адекватный гликемический контроль снижает микро- и макрососудистый риск у пациентов с СД 1-го типа (СД1). Однако исследования эффективности снижения уровня глюкозы при СД 2-го типа (СД2) не показали значительного положительного эффекта для сердечно-сосудистой системы. Затем произошла смена парадигмы лечения больных СД2 в связи с внедрением новых сахароснижающих средств. Исследования сердечно-сосудистых конечных точек доказали  $Hb_{A1c}$ -независимый кардиопротекторный эффект агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2). Кроме того, ингибиторы НГЛТ-2 снижают риск сердечной недостаточности и

хронической болезни почек. Механизмы этих эффектов, независимых от уровня глюкозы в крови, связанных с действием самих лекарств, до сих пор остаются загадкой. Недавние исследования показали, что арГПП1 могут оказывать противовоспалительное и стабилизирующее бляшки действие, тогда как ингибиторы НГЛТ-2 в первую очередь снижают пред- и постнагрузку сердца и повышают эффективность кардиальной функции. Кроме того, снижение внутрисердечного давления, улучшение цепочки поставок энергии и регуляция водно-электролитного баланса, по-видимому, являются основными механизмами ренопротекции ингибиторами НГЛТ-2. Эти исследования и наблюдения привели к изменениям в клинических рекомендациях и руководствах по лечению СД2. У пациентов с высоким или очень высоким кардиоре-

нальным риском ингибиторы НГЛТ-2 или арГПП1 имеют предпочтительную рекомендацию независимо от исходного уровня гликированного гемоглобина ( $Hb_{A1c}$ ) из-за кардиопротекции. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек или с соответствующими рисками предпочтительным выбором являются ингибиторы НГЛТ-2. Таким образом, парадигма лечения сахарного диабета изменилась в сторону использования диабетических препаратов с доказанной защитой органов, улучшающих клинический прогноз. Это называют уходом от глюкозоцентрической концепции лечения СД, при этом растет число экспертов, указывающих на необходимость более сбалансированного подхода.

Риски клинических осложнений микро- и макрососудистых заболеваний повышены у пациентов с СД1 и СД2. При этом связь между повышенным уровнем глюкозы и микрососудистыми осложнениями, по-видимому, напрямую коррелирует и в целом специфична для диабета. Однако связь с макрососудистым риском является более сложной, многофакторной и не ограничивается только гипергликемией. Риск макроангиопатии выходит за рамки уровня глюкозы и может быть связан с ожирением, перераспределением жира и резистентностью к инсулину, оксидативным стрессом, низкоинтенсивным воспалением, дислипидемией и артериальной гипертензией.

### Сердечно-сосудистый риск

Группа экспертов ADA по изучению новых факторов риска проанализировала индивидуальные данные более чем 1 млн человек с более чем 135 тыс. смертей [1]. Относительный риск смертности увеличивался примерно в 2 раза при наличии диабета или инфаркта миокарда, почти в 4 раза при их сочетании и почти в 7 раз при наличии дополнительного инсульта.

В Шведском национальном диабетическом регистре 318 083 пациента с СД2 сравнивались с почти 1,6 млн контрольной группы в течение 5–6 лет по сердечно-сосудистым конечным точкам и смертности от всех причин [2]. Пациенты с диагнозом СД в возрасте до 40 лет имели в среднем 2-кратное увеличение риска смертности от всех причин, 2,72-кратное увеличение риска сердечно-сосудистой смертности, 4,77-кратное увеличение риска сердечной недостаточности и 4,33-кратное увеличение коронарного риска. Риск зависел от возраста и больше не увеличивался у людей старше 80 лет.

Для анализа риска смертности у пациентов с диабетом проведено регистровое исследование за 9,5-летний период у 31 987 впервые диагностированных пациентов с диабетом по сравнению со 162 656 контрольными пациентами [3]. За этот период умерло 14% пациентов с диабетом, в сравнении с 8% контрольной группы без диабета. С поправкой на возраст, пол, социально-экономический статус, ожирение, курение и сопутствующие заболевания диабет был связан с 38% относительным риском смертности от всех причин.

В другом систематическом обзоре обобщены опубликованные данные за 10 лет (2007–2017 гг.) о распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

почти у 5 млн человек с диабетом [4]. У 32,2% больных СД2 имелись клинически выраженные ССЗ, у 14,9% – клинически выраженная сердечная недостаточность и у 10% – инфаркт миокарда.

Показатели смертности пациентов с СД1 проанализированы в исследовании Шведского национальном регистра с 1998 по 2011 г. В этом исследовании средний возраст пациентов составил 35,8 года. За пациентами наблюдали в среднем около 8 лет и сравнивали с лицами из случайной контрольной группы по возрасту, полу и региону. У пациентов с СД1 наблюдалась значительно более высокая общая смертность – 8,0% по сравнению с 2,9% у пациентов без диабета, что соответствует относительному риску 3,52 [5]. Также была проанализирована прогностическая значимость 17 факторов риска смерти, смертности от всех причин, острого инфаркта миокарда или инсульта. Из 32 611 пациентов с СД1 в этой когорте шведского реестра 5,5% умерли в течение 10,4 года. Наиболее сильными предикторами смерти и сердечно-сосудистых конечных точек были  $Hb_{A1c}$ , альбуминурия, продолжительность диабета, систолическое артериальное давление и концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности в крови. Увеличение уровня  $Hb_{A1c}$  примерно на 1,0% было связано с повышением риска на 22%. Более того, уровни  $Hb_{A1c} < 7,0\%$  были связаны со значительно более низким риском [6].

### Микрососудистое повреждение органов-мишеней и сердечно-сосудистый риск

Микрососудистые изменения с повышенным риском повреждения органов-мишеней, такие как ретино-, нефро- и невропатия, увеличиваются при диабете. Продолжительность и интенсивность гипергликемии, по-видимому, играют важную роль. При этом клинически актуальный вопрос для стратификации сердечно-сосудистого риска заключается в том, увеличивает ли микрососудистое «повреждение органов-мишеней» также риск макрососудистых осложнений. Чтобы ответить на этот вопрос, в популяционном когортном исследовании с участием 49 027 пациентов с СД2 была проанализирована связь между комбинированной конечной точкой, состоящей из сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, и кумулятивным наличием ретиальной, нефро- и периферической невропатии в течение 5,5 года [7]. Каждое микрососудистое повреждение органа-мишени было связано с увеличением сердечно-сосудистого риска примерно на 35–40%. Накопление относительного сердечно-сосудистого риска при наличии одного, двух или трех микрососудистых заболеваний увеличивалось на 32%, 62% и 99% соответственно. Аналогичные тенденции наблюдались в отношении смертности от ССЗ, смертности от всех причин и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Таким образом, микрососудистое повреждение органов-мишеней, по-видимому, указывает или даже опосредует повышенный сердечно-сосудистый риск. Это клинически значимо, поскольку повышение концентрации глюкозы в крови может напрямую влиять на микрососудистые осложнения и эндотелиальную дисфункцию. Однако в то же время частота и прогрессиру-

вание поражения органов-мишеней также модулируются другими факторами, такими как повышенное артериальное давление, курение и т.д. [8, 9].

### **Роль гипергликемии в развитии микро- и макрососудистых осложнений**

Диабет связан не только с повышенным микро- и макрососудистым риском, но также с множеством несосудистых изменений или синдромов. Поскольку диабет как таковой в настоящее время по-прежнему определяется гипергликемией, следует обсудить возможную роль гипергликемии как индикатора, медиатора или модулятора поздних осложнений.

Микрососудистые осложнения, по-видимому, в основном вызваны гипергликемией, при этом важна не только ее величина, но и продолжительность. Однако макрососудистые осложнения чаще вызываются другими факторами, такими как резистентность к инсулину, изменение эктопического накопления жира (например, в печени, скелетных мышцах или сердце), дислипидемия, гипертония, гиперкоагуляция и т.д. Следовательно, эти осложнения не являются специфичными для диабета и могут возникнуть даже до постановки диагноза, например на этапе предиабета или метаболического синдрома [10, 11].

Многочисленные несосудистые изменения не являются специфичными для диабета, но чаще наблюдаются у пациентов с диабетом, например ожирение печени, хроническая обструктивная болезнь легких, некоторые формы рака, депрессия, когнитивные расстройства, остеопороз, заболевания желудочно-кишечного тракта, а также мочеполовой системы, изменения кожи, повышенный риск инфекций, хейроартропатий и т.д.

Роль гипергликемии во многих аспектах сосудистых и других поздних осложнений может варьироваться, т.е. гипергликемия может быть медиатором, модулятором или просто индикатором повышенного риска. Более того, «пороги повреждения» гипергликемии колеблются при различных микро-, макро- и несосудистых осложнениях. Одной из причин этого также может быть то, что функциональная потеря органа-мишени, такого как сетчатка или клубочковая фильтрация, является не только прямым следствием микрососудистых изменений, но также затрагивает и другие несосудистые клетки, например перициты, подоциты и т.д. При этом остается неясным, как именно гипергликемия может вызвать повреждение микрососудов или органов. Одна из распространенных гипотез заключается в том, что гипергликемия приводит к эпигенетическим, и следовательно, долгосрочным изменениям, которые вряд ли будут быстро обратимы при хорошем контроле уровня глюкозы в крови. Кроме того, метаболически ориентированные гипотезы предполагают, что функция, синтез и деградация белков посредством гликозилирования или увеличения поступления субстратов для различных метаболических путей могут косвенно или прямо приводить к нарушениям в клетках и тканях, например эндотелия, нервных клетках, белках крови. Решающую роль играет образование конечных продуктов гликозилирования (AGE), увеличение путей метаболизма сорбита или гексозамина, внутриклеточная ак-

тивация протеинкиназы C за счет увеличения диацилглицерина, а также других сигнальных каскадов и механизмов регуляции генов. Помимо гликозилирования, ключевую биологическую роль в этом сложном процессе на субклеточном уровне может также играть образование активных кислородных радикалов и супероксидов в митохондриях. Клинически важно отметить, что гликозилирование обычно необратимо, т.е. почти нормальный контроль уровня глюкозы в крови не приводит к исчезновению уже существующих изменений, при этом несомненно гарантирует отсутствие дальнейшего ухудшения, а клеточный метаболизм и структура модифицированных белков восстанавливаются в течение длительного времени. Таким образом, ранний и долгосрочный контроль метаболизма глюкозы в крови, особенно у молодых людей, которые еще имеют большую продолжительность жизни, должна являться основной клинической концепцией.

В этом отношении признано, что ранний и достаточный контроль уровня глюкозы может снизить заболеваемость и возможное прогрессирование сосудистых заболеваний. Однако устранение уже установленных нарушений, связанных с длительной гипергликемией, как это происходит у пожилых пациентов с СД2, существенной продолжительностью заболевания или распространенным атеросклеротическим ССЗ, представляется невозможным. В этой связи важным аспектом является то, что новые классы лекарств, такие как арГПП1 и ингибиторы НГЛТ-2, которые оказывают  $Hb_{A1c}$ -независимый эффект, защищают от осложнений даже в краткосрочной перспективе.

### **Исследования эффективности снижения уровня глюкозы при диабете 2-го типа**

В исследовании UKPDS случайным образом были распределены 5102 пациента с впервые диагностированным СД2 для интенсивного контроля уровня глюкозы с помощью сульфонилмочевин или инсулина или для лечения только с помощью диеты. Те, у кого на момент включения в исследование была избыточная масса тела, были рандомизированы в интенсивную группу для приема метформина [12, 13]. В анализах группы, получающей препараты инсулина и производные сульфонилмочевин, уровень  $Hb_{A1c}$  7,0% против  $Hb_{A1c}$  7,9% в группе контроля был достоверно связан с относительно сниженным риском комбинированной конечной точки всех осложнений, связанных с диабетом, на 12% и риском микрососудистых заболеваний на 25%, средний срок наблюдения составил 10 лет. Интенсивный контроль также показал тенденцию к снижению риска инфаркта миокарда и отсутствию влияния на риск инсульта. У пациентов с избыточной массой тела метформин обеспечивал лучший контроль уровня глюкозы ( $Hb_{A1c}$  7,4% против 8,0%) и значительно снижал относительный риск инфаркта миокарда на 39% и смертности от всех причин на 36%. Долгосрочное наблюдение за когортой исследования UKPDS предполагает наличие «наследия» сердечно-сосудистых преимуществ раннего и более жесткого контроля гликемии. Аналогичным образом этот вывод наблюдался в ходе долгосрочного наблюдения в ходе исследования по

контролю и осложнениям диабета (DCCT) у пациентов с СД1. Однако результаты следующих исследований эффективности у пациентов с более длительным течением диабета не были столь многообещающими.

В исследовании ACCORD сравнивали интенсивный и стандартный контроль уровня глюкозы у 10 251 пациента с СД2, у которых был высокий риск ССЗ, и достигли уровня HbA<sub>1c</sub> 6,4% против 7,5% [14]. Это исследование было досрочно остановлено из-за превышения смертности от всех причин в группе интенсивного лечения (257 против 203 событий;  $p=0,04$ ), при этом не наблюдалось существенных различий в первичной комбинированной конечной точке ССЗ – сердечно-сосудистой смерти, инфаркте миокарда и инсульте. В исследовании ADVANCE приняли участие 11 140 пациентов с СД2, у которых на момент включения в исследование были ССЗ, микрососудистые заболевания или другой сосудистый фактор риска [15]. Пациенты случайным образом получали интенсивный контроль уровня глюкозы с помощью гликлазида и других препаратов в интенсивной группе по сравнению со стандартным контролем другими препаратами. Подобно исследованию ACCORD, исследование ADVANCE не показало статистически значимого улучшения комбинированного исхода сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта при интенсивном контроле (достигнутый уровень HbA<sub>1c</sub> 6,4% против 7,0%), несмотря на 1147 событий. В ходе исследования VADT 1791 пациент с СД2 и неадекватным контролем уровня глюкозы случайным образом получали либо интенсивный, либо стандартный контроль уровня глюкозы [16]. Несмотря на широкое разделение уровней контроля глюкозы (HbA<sub>1c</sub> 6,9% против 8,4%) и установление 499 первичных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), это исследование также не выявило значительного улучшения сердечно-сосудистых исходов при интенсивном контроле. В результате апостериорного анализа данных каждого из этих исследований и подтвержденных долгосрочными наблюдениями UKPDS у пациентов с впервые диагностированным диабетом на момент включения в исследование возникла концепция, что более интенсивный гликемический контроль может быть более безопасным и может иметь более благоприятные сердечно-сосудистые эффекты при условии наиболее раннего вмешательства. Напротив, у пациентов с более длительным течением СД2 и более интенсивным контролем уровня глюкозы с течением времени наблюдалось лишь умеренное влияние на сердечно-сосудистые события. В этом отношении представляют интерес исследования сердечно-сосудистой безопасности, поскольку они направлены на оценку безопасности нового препарата и, возможно, преимущественно независимого от глюкозы эффекта превосходства в заранее определенных конечных точках, таких как сердечно-сосудистые или почечные осложнения.

### Исследования сердечно-сосудистой безопасности при сахарном диабете 2-го типа

Исследования сердечно-сосудистой безопасности разработаны таким образом, что исследуемый препарат сравнивается с плацебо, но параметр риска, на который

необходимо оказать влияние, в данном случае HbA<sub>1c</sub> или уровень глюкозы в крови, также должен быть сравнительно снижен в группе плацебо исследования в соответствии с протоколом исследования для достижения гликемического равновесия. Таким образом, этот дизайн проверяет не только безопасность терапевтической молекулы, но и ее влияние на сердечно-сосудистый риск, независимо от снижения уровня глюкозы в крови. В целом инсулин гларгин [17], инсулин деглудек [18], а также акарбоза [19] и терапия сульфонилмочвиной (в ходе прямых испытаний) [20, 21] нейтральны в отношении сердечно-сосудистой системы. В этом отношении стоит упомянуть, что было показано, что пиоглитазон снижает относительный риск инфаркта миокарда и инсульта у особой популяции пациентов (подгруппа исследования PROACTIVE), т.е. пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [22]. Исследования сердечно-сосудистой безопасности были проведены для ингибиторов DPP4: алоглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина; соответствующего проспективного исследования конечных точек для видаглиптина не проводилось. Эти исследования конечных точек (EXAMINE [23], CARMELINA [24], SAVOR-TIMI 53 [25], TECOS [26]) продемонстрировали безопасность, но не превосходство у пациентов с ранее существовавшими ССЗ или множественными факторами риска для первичной конечной точки, которая в большинстве случаев состоит из сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта. В исследовании SAVOR-TIMI (оценка сосудистых результатов саксаглиптином, зарегистрированных у пациентов с СД и тромбозом при инфаркте миокарда) 16 492 пациента с СД2 и манифестными ССЗ или факторами риска были рандомизированы и находились под наблюдением в среднем в течение 2,1 года. Первичная конечная точка, т.е. сердечно-сосудистая безопасность, была доказана. Однако по сравнению с плацебо в группе лечения наблюдался более высокий уровень госпитализаций по поводу сердечной недостаточности: 3,5% против 2,8%. По этой причине саксаглиптин не рекомендуется пациентам с уже существующей сердечной недостаточностью. Одновременно с этим было показано, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП1) защищают сердечно-сосудистую систему, а ингибиторы натрий-глюкозного котранспорта-2 (НГЛТ2) предоставляют убедительные доказательства кардио- и нефропротекции. Поэтому мы сосредоточимся на клинических данных и потенциальных механизмах, связанных с этими наблюдениями.

### Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа

Терапевтически используемые агонисты рецептора ГПП (глюкагоноподобный пептид 1-го типа) действуют непосредственно через рецептор ГПП-1, что приводит не только к глюкозозависимому метаболически опосредованному высвобождению инсулина из бета-клеток, но также к ингибированию высвобождения глюкагона из альфа-клетки поджелудочной железы. Большинство из препаратов этого класса вводятся подкожно один раз

в день. Помимо эффективного снижения уровня  $Hb_{A1c}$ , эта терапия также приводит к клинически значимой потере массы тела. Доказательства кардиопротективного действия агонистов рецепторов ГПП1 основаны на результатах плацебо-контролируемых исследований конечных точек: LEADER для лираглутида [27]; SUSTAIN-6 для семаглутида [28], HARMONY для альбиглутида [29], REWIND для дулаглутида [30]. Эти исследования продемонстрировали значительное снижение 3-балльной конечной точки MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт). В исследовании PIONEER-6 с пероральным семаглутидом первичная конечная точка была отрицательной, но сердечно-сосудистая смертность и смертность от всех причин были снижены [31]. В исследованиях ликсисенатида [32] и эксенатида длительного действия [33] кардиоваскулярных преимуществ продемонстрировано не было. Влияние на снижение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности не наблюдалось ни в одном исследовании [34]. Поскольку кривые между лечением и плацебо обычно начинали расходиться только примерно через 1 год, предполагается, что кардиопротекторные эффекты обусловлены скорее модуляцией атеросклеротических процессов [35] – вероятно арГПП1 имеют целый спектр эффектов, обеспечивающих предотвращение повреждения сосудистой стенки. К ним можно отнести сахароснижающее действие, снижение массы тела, противовоспалительный эффект, снижение оксидативного стресса, влияние на матриксные протеинкиназы и другие механизмы.

### Ингибиторы натрий-глюкозного котранспорта-2

Ингибиторы НГЛТ2 представляют собой группу сахароснижающих веществ, которые приводят к усилению выведения глюкозы с мочой за счет избирательного снижения активности транспортера в проксимальных канальцах почки примерно на 40–60%. В исследовании EMPA-REG OUTCOME [36] приняли участие 7020 пациентов с ранее существовавшими ССЗ в течение среднего периода наблюдения 3,1 года. Изучали эффект 10 мг или 25 мг эмпаглифлозина ежедневно в дополнение к базовой терапии. Первичная конечная точка представляла собой совокупность сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и инсульта и была значительно снижена при относительном снижении риска на 14%; частота событий составила 12,1% в группе плацебо и 10,5% при лечении эмпаглифлозином. Разницы между двумя дозами эмпаглифлозина не было. Компонентный анализ не выявил влияния на нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, но сердечно-сосудистая смертность была значительно снижена – относительный риск в активной группе был ниже на 38%, также снизился риск смерти от всех причин. Кроме того, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности также была значительно ниже: снижение относительного риска составило 35%, и этот эффект стал значимым уже через несколько недель от начала наблюдения. Было также дополнительно проанализировано влияние на функцию почек: заранее заданной вторичной почечной конечной точ-

кой было ухудшение нефропатии (прогрессирование до макроальбуминурии, удвоение уровня креатинина в сыворотке, начало заместительной почечной терапии или смерть по почечным причинам) и частота выявления альбуминурии. Частота или относительный риск ухудшения нефропатии был значительно снижен на 44% при приеме эмпаглифлозина [37]. В программе CANVAS [38] и в исследовании CREDENCE [39] ингибитор НГЛТ-2 канаглифлозин также значительно снижал риск комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) на 14% и почечные конечные точки. Это подтвердило концепцию снижения кардиоренального риска в случае с другим представителем класса, и возник вопрос, можно ли соблюдать этот принцип действия и с третьим одноклассником, а также интересовала гипотеза о существовании преимуществ в группе пациентов с более низким кардиоренальным риском. В исследовании DECLARE-TIMI 17 160 пациентов с СД2 были обследованы в среднем в течение 4,2 года с дапаглифлозином в дозе 10 мг и без него. У 10 186 из этих пациентов ранее не было атеросклеротического заболевания [40]. Первичный анализ безопасности подтвердил не меньшую эффективность дапаглифлозина в отношении MACE (основных сердечно-сосудистых событий), а анализ эффективности показал значительно более низкую частоту событий для комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Субанализ в группе 3586 пациентов с ранее существовавшим инфарктом миокарда показал, что по сравнению с плацебо дапаглифлозин значительно снижал относительный риск MACE на 16% при абсолютном снижении риска на 2,6% [41]. Влияние дапаглифлозина на нефропатию исследовали как комбинированную вторичную конечную точку для почек: снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на  $\geq 40\%$  в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, новые проявления терминальной хронической почечной недостаточности или смерть вследствие почечных или сердечно-сосудистых причин. Относительный риск развития этой почечной конечной точки был значительно снижен на 24% при приеме дапаглифлозина. У 671 пациента с сердечной недостаточностью и снижением фракции выброса левого желудочка дапаглифлозин также значительно снизил не только количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, но и смертность от ССЗ с относительным снижением риска на 45% по сравнению с плацебо [42]. Эртуглифлозин исследовался в исследовании VERTIS CV у 8246 пациентов с СД2 и ССЗ в течение в среднем 3,5 года [43]. Эртуглифлозин не уступал плацебо в отношении MACE и клинических почечных конечных точек. Однако результаты соответствовали другим ингибиторам НГЛТ2 в отношении снижения количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и нивелировании скорости снижения рСКФ. Принимая во внимание эти весьма впечатляющие результаты исследований, оказывающие значительное влияние на риск сердечной недостаточности и почечных осложнений, в значительной степени не связанных с исходным уров-

нем  $Hb_{A1c}$  и способностью снижать уровень глюкозы в этих исследованиях, возник вопрос, снижают ли ингибиторы НГЛТ-2 также клинические риски у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью или заболеванием почек с диабетом или без него. В исследовании DAPA-HF [44] были включены 4744 пациента с манифестной сердечной недостаточностью и нарушением функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ , NT-proBNP  $\geq 600$  пг/мл), которые получали дапаглифлозин в дозе 10 мг или плацебо в дополнение к существующей стандартной терапии. Исследование было событийно-ориентированным и длилось около 3 лет. Относительный риск первичной конечной точки был значительно снижен на 26% и состоял из сердечно-сосудистой смерти, госпитализации или срочного обращения к врачу по поводу сердечной недостаточности. Не было никакой разницы между группой пациентов с диабетом (42%) и без него. В исследовании EMPEROR-Reduced [45] в течение среднего периода 16 мес обследованы 3730 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка ( $< 40\%$ ). Относительный риск первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и госпитализация по поводу сердечной недостаточности) был значительно снижен на 25% независимо от наличия или отсутствия диабета. Таким образом, оба исследования показывают пользу ингибирования НГЛТ2 у пациентов с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью, независимо от статуса диабета. Эти данные повлияли на текущие рекомендации по лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью, при этом ингибирование НГЛТ2 является научно обоснованным вариантом лечения.

Исследование CREADENCE [46] у пациентов с хронической болезнью почек было первым исследованием, в котором изучалось влияние ингибитора НГЛТ2, в данном случае канаглифлозина в дозе 100 мг 1 раз в день, в первую очередь на функцию почек. Первичная почечная конечная точка включала терминальную стадию почечной недостаточности (определяемую необходимостью диализа, трансплантации почки или снижением рСКФ до  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), удвоение уровня креатинина в сыворотке или смерть по почечным или сердечно-сосудистым причинам. В исследование был включен 4401 пациент с СД2, рСКФ от 30 до 90 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup> и альбуминурией  $> 300$ –5000 мг/г, со средним временем наблюдения 2,62 года. Канаглифлозин значительно снижал относительный риск первичной почечной конечной точки на 30%, относительный риск терминальной почечной недостаточности на 32% и сочетание удвоения уровня креатинина и почечной смерти на 34%. В DAPA-CKD [47] были включены 4304 пациента с рСКФ 25–75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и соотношением альбумина к креатинину в моче 200–5000 мг/г, получавших 10 мг дапаглифлозина или плацебо, с медианным временем наблюдения 2,4 года. Относительный риск комбинированной конечной точки, состоящей из устойчивого снижения рСКФ не менее чем на 50%, терминальной стадии заболевания почек или смерти от

почечных причин, был значительно ниже на 44% в группе дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо. Этот эффект был независимо от наличия СД2 или его отсутствия. Таким образом, ингибиторы НГЛТ2 нашли свое место в рекомендациях по лечению хронической болезни почек. При этом следует учитывать, что в настоящее время все еще существуют различия в характеристиках их маркировки у пациентов со сниженной рСКФ в разных странах и регионах мира.

### Изменения в руководствах и клинических рекомендациях

Пациенториентированная помощь находится в центре внимания большинства руководств и новых рекомендаций. Основываясь на клинических данных, представленных недавно и обсуждавшихся выше, в настоящее время в рекомендациях при принятии решения о стратегии лечения СД2 в центре внимания не  $Hb_{A1c}$ , а клиническая картина и риск сердечно-почечных осложнений выходят на первый план. Рекомендации ESC, подготовленные в сотрудничестве с EASD, включили в себя обширные данные крупных исследований сердечно-сосудистых конечных точек, проведенных в последние годы с использованием новых сахароснижающих препаратов, и привели к новому и более конкретному позиционированию метформина и инновационных сахароснижающих препаратов у пациентов с высоким и очень высоким кардиоренальным риском и СД. Решающим фактором при выборе сахароснижающего препарата для снижения сердечно-сосудистого риска является, прежде всего, уже не целевой показатель  $Hb_{A1c}$ , а стратификация риска пациентов с СД. К пациентам с очень высоким риском относятся пациенты с диабетом и установленным ССЗ или поражением органов-мишеней, тремя или более факторами риска или ранним началом СД1 в течение длительного времени ( $> 20$  лет). Пациенты с длительностью диабета  $\geq 10$  лет без поражения органов-мишеней, но с другим фактором риска относятся к категории высокого риска. В категорию умеренного риска входят молодые пациенты (СД1 – до 35 лет или СД2 – до 50 лет) с длительностью диабета менее 10 лет без других факторов риска. Новый алгоритм снижения сердечно-сосудистого риска с помощью сахароснижающих препаратов у наивных пациентов с СД2 – независимо от уровня  $Hb_{A1c}$  – фокусируется на категориях высокого/очень высокого риска. Согласно данным исследований, приведенных выше, пациенты с атеросклеротическим ССЗ или с высоким/очень высоким риском должны получать монотерапию ингибитором НГЛТ2 или агонистом рецептора ГПП1 с рекомендацией класса Ia. Пациентам с существующим или повышенным риском сердечной недостаточности рекомендуются ингибиторы НГЛТ2. Аналогичная рекомендация относится и к нефропротекции в группе больных с высоким риском прогрессирования хронической болезни почек. Ключевой вопрос возник о позиции метформина в качестве стартового базового лечения СД2. Описанные выше исследования сердечно-сосудистых исходов (CVOT – Cardiovascular Outcome Trial) позволяют предположить, что в группах пациентов с кардиоваскулярными рисками, сердечной недостаточ-

ностью и хронической болезнью почек первым выбором должны быть арГПП1 и ингибиторы НГЛТ2, а не метформин. Это подтверждается дальнейшими оценками этих CVOT, показывающими, что метформин не оказывает модулирующего эффекта на защиту от риска со стороны ингибиторов ГПП1 или НГЛТ2 [48, 49].

### **Влияние гликемического контроля в эпоху негликемического фокуса у больных сахарным диабетом 2-го типа**

Изменения в подходах к терапии больных СД сделали возможным персонализировать терапию с учетом тех рисков, которые имеются в каждом конкретном случае. Учитывая данные исследований интенсивного гликемического контроля в случае несвоевременной диагностики и недостижения целей гликемии в течение длительного времени, последующая интенсивная сахароснижающая терапия не приводит к улучшению прогноза в перспективе 4–5 лет, в связи с чем требуется «риск-снижающая терапия». В этом случае применение препаратов из групп НГЛТ2 и арГПП1 принесет дополнительные негликемические эффекты в снижении рисков хронической болезни почек, хронической сердечной недостаточности и атеросклеротических ССЗ, и в связи с этим, действительно, современные клинические рекомендации сфокусированы на выявлении таких рисков и в соответствии с ними и выстраивается стратегия лечения. При этом остаются некоторые аспекты, которые требуют дополнительного уточнения. Уход от глюкоцентрической концепции, когда в клинических рекомендациях при формировании решения об интенсификации терапии не учитывается уровень  $Hb_{A1c}$  (что обусловлено высокой сахароснижающей эффективностью и низким риском гипогликемий новых классов сахароснижающих средств), тем не менее формирует отстраненное от решения метаболических нарушений мышление, перенося весь фокус на органопroteкцию. Одновременно с этим необходимо отметить, что основной популяцией пациентов с СД2, у которой наиболее существенны эффекты снижения рисков крупных сердечно-сосудистых событий, являются лица с уже установленными ССЗ. При этом бесполезно помнить и о том, что в случае с недавно манифестированным заболеванием гликемический контроль как раз и будет иметь решающее значение, причем, и это очень важно, в отдаленной перспективе с учетом формирования так называемой положительной метаболической памяти. Учитывая тот факт, что, к сожалению, доля назначений НГЛТ2 и арГПП1 все еще остается достаточно низкой, необходимо максимальные усилия направлять на своевременное выявление СД и предиабета и фокусировать внимание на адекватный гликемический контроль на протяжении всего времени наблюдения таких больных. Кроме того, в недавно опубликованном крупном регистровом исследовании продемонстрировано, что существенное увеличение использования препаратов из групп арГПП1 и ингибиторов НГЛТ2 не привело к изменению статистики смертности от сердечно-сосудистых событий в популяции пациентов с СД2 [50]. Вероятнее всего это связано с тем, что на протяжении

15 лет наблюдения данные по гликемическому контролю в популяции также не претерпевали значимых позитивных изменений [51]. Все это диктует необходимость еще раз пересмотреть подходы к лечению больных СД2, основываясь на более взвешенном, комплексном решении, объединяющем в себе как глюкозоцентрический, так и органопroteктивный риск-модифицирующий подход.

С точки зрения контроля гликемии, что чрезвычайно важно отметить, происходят такие же существенные изменения, как и в фармакотерапии заболевания. Оставляя в стороне возможности непрерывного мониторинга глюкозы, формирование новых параметров контроля течения заболевания, таких как параметры вариабельности гликемии, времени проведенного в целевом диапазоне, необходимо упомянуть и об эволюции портативных анализаторов гликемии. С одной стороны, ужесточение стандартов ISO в 2013 г. привело к более тщательному подходу производителей глюкометров к точности измерений показателей гликемии. Требования к аналитической и клинической точности приборов, оценка влияния интерферирующих факторов как экзогенных, так и эндогенных потребовали проведение качественных клинических исследований, без которых допуск на рынок глюкометров стал существенно ограничен. Все это не могло не повлиять в целом и на качество гликемического контроля в популяции пациентов с СД. Важно отметить, что параллельно с существенным улучшением клинических и аналитических характеристик происходит значительный прогресс в улучшении технических и потребительских свойств приборов. Уменьшение размеров, портативность, отсутствие необходимости подготовки, введения кода, калибровки, простота использования, короткое время ожидания, наличие сигналов, напоминающих о необходимости измерения, снижение количества крови, необходимого для выполнения теста, – все это делает современный самоконтроль глюкозы более комфортным и малообременительным. Некоторые технические решения, такие, например, как технология «Второй шанс», реализованная в глюкометрах Контур Плюс и Контур Плюс Уан компании Ascensia Diabetes Care, позволяют использовать одну и ту же тест-полоску в случае неудачной попытки измерения вследствие недостаточного нанесения капли крови на нее. Кроме того, чрезвычайно важно отметить, что в последнее время появилась техническая возможность соединить глюкометр и смартфон, где в установленное приложение по радиоканалу автоматически поступают параметры гликемии во время каждого измерения, при этом автоматически формируется дневник самоконтроля, создавая объективную картину гликемического контроля пациента. В таком приложении, как, например, Контур Диабитис (Contour Diabetes), есть возможность вносить дополнительные данные, например параметры, связанные с приемом пищи, количество углеводов, физическую нагрузку, а использование глюкометра Контур Плюс Уан (Contour Plus One) автоматически обеспечивает поступление данных гликемии в дневник приложения. Данные из смартфона передаются в облачное

хранилище с неограниченным объемом хранения данных, и что важно, с возможностью дистанционного санкционированного доступа к ним со стороны, например, родственников, родителей, лечащего врача и т.д. Таким образом, использование глюкометра становится более удобным, точным и информативным, с учетом возможности автоматического расчета таких параметров, как среднее значение гликемии, вариабельности, процент измерений в целевом диапазоне, тенденций, динамике числа измерений и многое другое. Возможность формирования визуализации данных в цветном графическом виде делает анализ простым и помогает принимать решения об управлении гликемией более быстро и с минимальными ошибками.

С момента появления первых портативных анализаторов гликемии на рынке до их активного использования в повседневной рутинной жизни каждого пациента с сахарным диабетом прошло несколько десятилетий. За это время число пациентов выросло кратно, при этом и рынок глюкометров стал чрезвычайно экономически привлекательным, что привело к экспоненциальному росту числа производителей данных товаров. С появлением и развитием электрохимического способа анализа концентрации глюкозы технология изготовления глюкометров и тестовых полосок становилась более доступной. Все это, к большому сожалению привело к появлению существенного числа производителей глюкометров, чрезвычайно конкурентных по стоимости их продуктов, качество которых однако чрезвычайно низкое, как с точки зрения использования материала используемого для изготовления приборов, так и с точки зрения точности производящихся измерений гликемии. Все это вызывает значительное беспокойство в среде эндокринологического сообщества. В 2014 году состоялась первая встреча EASD по технологиям, где детально анализировалась ситуация с глюкометрами. Было высказано предложение относиться к медицинским продуктам точно так же, как к лекарствам (Устройства = Фармацевтика), то есть все медицинские продукты, в том числе и глюкометры, должны исследоваться в правильно спланированных и проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). [52]. За прошедшее десятилетие после этого исторического совещания произошел тектонический сдвиг на рынке глюкометров, производители одних пошли по пути серьезного пересмотра требований к своей продукции, проводя ряд РКИ для изучения точности и воспроизводимости результатов, в то время как остальные предпочли ограничиться рынками тех стран, которые не проводили политику ужесточения качества продукции. Компания Асцензия, являясь крупнейшей в этой сфере, выполнила исследования точности измерений всей линейки глюкометров, полностью соответствуя новой парадигме подходов к требованиям в отно-

шении медицинских приборов. В 2017 году исследовательская группа под руководством профессора Timothy Bailey провела определение точности глюкометров Контур Плюс Уан (Contour Plus One) в двух исследованиях в соответствии с критериями ISO 15197:2013. В первом исследовании (лабораторное) образцы капиллярной крови из пальца от 100 субъектов были двукратно протестированы с использованием 3х серий тест-полосок. Во втором исследовании (клиническое) 134 субъекта с диабетом 1 или 2 типа были включены в исследования в 2 клинических центрах. Проводилось сравнение результатов измерений с помощью глюкометра Contour Plus One для проб капиллярной крови из пальца и ладони, выполненных пациентами, которые ранее не пользовались данным глюкометром, и персоналом исследования, а также венозной крови, взятой персоналом, и референтных результатов измерений с помощью лабораторного анализатора. Анализ данных показал, что точность Контур Плюс Уан не только соответствовала, но даже превосходила требования стандарта ISO 15197:2013 как в лабораторных, так и в клинических условиях при использовании необученными субъектами с диабетом [53]. В другом исследовании глюкометра Contour Next One\* изучалась точность результатов измерений и ее соответствие критериям точности стандарта ISO 15197:2013 при использовании технологии «Второй шанс» – то есть полученных в результате повторного нанесения крови на тест-полоску в случае недостаточного первого образца. Клиническое исследование проводилось у 52 человек, критерии точности были согласованы с разделом 8.2 стандарта ISO 15197:2013. Все результаты в условиях диапазонов концентрации глюкозы <100 и ≥100 мг/дл в клиническом исследовании находились в пределах ±15 мг/дл или ±15% от контрольных измерений лабораторным анализатором. Эти данные продемонстрировали точность глюкометра Contour Next One и соответствие жестким критериям ISO 15197:2013 в случае повторного использования одной и той же тест-полоски при неудачном нанесении пробы крови в первый раз [54].

Лечение СД в последние 10 лет драматически изменилось как с точки зрения появления новых классов лекарственных препаратов и в целом концепции терапии, так и с точки зрения технических инноваций, делающих контроль гликемии более удобным и точным. Однако при этом остаются неизменными основные вызовы хронического заболевания – ранняя диагностика, своевременная интенсификация, максимальное вовлечение обученного и мотивированного комплаентного пациента и многофакторный контроль с возможностью ранней органопротекции.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

\*Алгоритм систем Contour Next One и Contour Plus One идентичен. Система Contour Next One представлена в США и странах Европы



## Литература / References

- Davies MJ, D'Álessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes EASD. *Diabetologia*. 2018; 61: 2461–98.
- Sattar N, Rawshani A, Franzen S et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation*. 2019; 139: 2228–37.
- Zucker I, Schohat T, Dankner R, Chodick G. New onset diabetes in adulthood is associated with a substantial risk for mortality at all ages: a population based historical cohort study with a decade-long follow-up. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16: 105. DOI: 10.1186/s12933-017-0583-x
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17: 83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
- Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1972–82.
- Rawshani A, Rawshani A, Sattar N et al. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019; 139: 1900–12.
- Brownrigg JRW, Hughes CO, Burleigh D et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 588–97.
- Climie RE, Gallo A, Picone DS et al. Measuring the interaction between the macro- and micro-vasculature. *Front Cardiovasc Med*. 2019. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00169
- Ziegler T, Rahmann FA, Jurisch V, Kupatt C. Atherosclerosis and the capillary network; pathophysiology and potential therapeutic strategies. *Cell*. 2020; 9 (1): 50. DOI: 10.3390/cells9010050
- Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 2052–9.
- Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019; 129: 3990–4000.
- U.K. Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837–53.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ*. 2000; 321: 405–12.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. for The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545–59.
- Heller SR on behalf of the ADVANCE collaborative group. A summary of the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009; 32 (Suppl. 2): S357–S361.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129–39.
- The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367: 319–28.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 723–32.
- Holman RR, Coleman RL, Chan JCN et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose intolerance (ACE): a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 877–86.
- Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 887–97.
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 322: 1155–66.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1321–31.
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015; 385: 2067–76.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 32: 69–79.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1317–26.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 232–42.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 311–22.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 1834–44.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392: 1519–29.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394: 121–30.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381: 841–51.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2247–57.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1228–39.
- Lim S, Kim KM, Nauck MA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns. *Trends Endocrinol Metab*. 2018; 29: 238–48.
- Marx N, Libby P. Cardiovascular benefits of GLP-1 receptor agonism. *JACC Basic Transl Sci*. 2018; 3: 858–60.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117–28.
- Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 323–34.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644–57.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295–306.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380: 347–57.
- Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. Subanalysis from DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation*. 2019; 139: 2516–27.
- Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019; 139: 2528–36.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1425–35.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381 (21): 1995–2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020. 383: 1413–24.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295–306.
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1436–46.
- Marx N. Reduction of cardiovascular risk in patients with T2DM by GLP-1 receptor agonists: a shift in paradigm driven by data from large cardiovascular outcome trials. *Eur Heart J*. 2020; 41: 3359–62.
- Sattar N, McGuire DK. Prevention of CV outcomes in antihyperglycemic drug-naïve patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: to start or not to start with metformin. *Eur Heart J*. 2021; 42: 2574–76.
- Fang M. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999–2018. *N Engl J Med*. 2021; 384 (23): 2219–28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34107181/>
- Gregg EV, Hora I, Benoit SR. Resurgence in Diabetes-Related Complications. *JAMA*. 2019; 321 (19): 1867–8. DOI: 10.1001/jama.2019.3471
- Heinemann L. EASD diabetes technology meeting: medical associations are on track. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Jul;8(4):900–3. doi: 10.1177/1932296814534630. Epub 2014 May 18. PMID: 24876444; PMCID: PMC4764238.
- Bailey TS, Wallace JF, Pardo S, Warchal-Windham ME, Harrison B, Morin R, Christiansen M. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Jul;11(4):736–743. doi: 10.1177/1932296816680829. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28617617; PMCID: PMC5588817.
- Harrison B, Brown D. Accuracy of a blood glucose monitoring system that recognizes insufficient sample blood volume and allows application of more blood to the same test strip. *Expert Rev Med Devices*. 2020 Jan;17(1):75–82. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31825686.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Овсянников Константин Валерьевич** – канд. мед. наук, проф. каф. терапии, ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, руководитель эндокринологического центра ФГБУЗ «Клиническая больница №85». E-mail: kvovsn@gmail.com

**Праскурничий Евгений Аркадьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. E-mail: praskurnichy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9523-5966

Поступила в редакцию: 08.10.2023

Поступила после рецензирования: 16.10.2023

Принята к публикации: 16.10.2023

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Konstantin V. Ovsyannikov** – Cand. Sci. (Med.), Biomedical University of Innovation and Continuing Education, Head of the Endocrinology Center, Clinical Hospital No85. E-mail: kvovsn@gmail.com

**Evgeny A. Praskurnichiy** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Biomedical University of Innovation and Continuing Education. E-mail: praskurnichy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9523-5966

Received: 08.10.2023

Revised: 16.10.2023

Accepted: 16.10.2023