

УДК 616.379-008.64-085

DOI: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180046

Яргин С.В. 

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

Некоторые аспекты лекарственной терапии сахарного диабета 2-го типа у лиц с избыточной массой тела

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2019;15(5):410-418. doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180046

Резюме. Представлен краткий обзор недавних публикаций о сахароснижающих препаратах, которые могут применяться при сахарном диабете 2-го типа у лиц с избыточной массой тела. Обсуждаются влияние лекарств на массу тела и функцию бета-клеток, показания к достижению интенсивного гликемического контроля и стоимость лечения. Особое внимание уделено следующим группам лекарственных средств. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 стимулируют секрецию инсулина, снижают аппетит и моторику желудочно-кишечного тракта, способствуют уменьшению массы тела. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 уменьшают почечную реабсорбцию глюкозы, выводят глюкозу с мочой, снижают артериальное давление и способствуют уменьшению веса. Гликемический контроль поддерживается на протяжении длительного времени. Снижения массы тела можно ожидать также от ингибиторов кишечной альфа-глюкозидазы, тормозящих переваривание и всасывание углеводов в кишечнике. Гипогликемический эффект препаратов двух последних групп (а также метформина) не связан со стимуляцией инкреторной функции бета-клеток, которая может истощаться. Осложнения сахарного диабета обусловлены не только гипергликемией, но и дислипидемией, артериальной гипертензией, гиподинамией, курением и другими факторами, что требует индивидуального подхода к медикаментозной терапии и модификации образа жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; гликемический контроль; противодиабетические препараты; обзор

Введение

В последние годы в лечении сахарного диабета (СД) 2-го типа были предложены инновации. Консенсус Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) 2018 г. по-прежнему рекомендовал метформин как препарат первой линии, но расширил показания к использованию агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ2) [1]. Метформин, иНГЛТ2, АР ГПП-1 и агонисты рецепторов амилина способствуют снижению массы тела, а ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) в этом отношении нейтральны [1]. Среди эффектов метформина

отмечалось снижение аппетита, уменьшение приема пищи, массы тела, благоприятное действие на спектр липидов крови, отсутствие повышенного риска гипогликемии. Однако не все исследования подтверждают снижение массы тела при долговременном приеме метформина; препарат часто классифицируют как нейтральный в отношении набора веса. У некоторых пациентов прием метформина сопровождается побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [2–5]. Новые препараты метформина пролонгированного действия переносятся лучше [6].

В течение десятилетий используются производные сульфонилмочевины. Среди их недостатков отмечается повышение массы тела и риска гипо-

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для корреспонденции: Яргин Сергей Вадимович, кандидат медицинских наук, доцент, Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, г. Москва, 117198, Россия; e-mail: sjargin@mail.ru; контактный телефон: +7 495 9516788.

For correspondence: Sergei V. Jargin, MD, Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 115184, Russia; e-mail: sjargin@mail.ru; contact phone: +7 495 9516788.

Full list of author information is available at the end of the article.

гликемии, в особенности у пожилых пациентов с коморбидностью. Длительный прием этих препаратов ведет к дисфункции бета-клеток [5, 7]. По сравнению с препаратами сульфонилмочевины глиниды обладают кратковременным действием. Механизм действия и спектр побочных эффектов препаратов обеих групп сходны; в частности, отмечается тенденция к повышению массы тела. Глиниды принимают во время еды, что позволяет соблюдать более либеральный режим питания. Репаглинид можно использовать при хронической болезни почек (ХБП) у больных СД 2-го типа. Согласно российским «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» и некоторым зарубежным публикациям, репаглинид рекомендуется применять на I–IV стадиях ХБП, что соответствует снижению скорости клубочковой фильтрации до 15–20 мл/мин/1,73 м² [8, 9]. Многие авторы считают, что репаглинид можно применять на любой стадии ХБП [10–12], но требуется коррекция дозы [9, 13]. Согласно обзорам [10, 12], корректировка дозы не требуется. Препараты класса тиазолидиндионов (пиоглитазон) снижают инсулинорезистентность; их прием сопровождается низким риском гипогликемии. Недостатком является повышение массы тела и задержка жидкости, что нежелательно, в особенности при сердечной недостаточности [14, 15]. Пиоглитазон можно использовать на I–IV стадиях ХБП [8] или на любой стадии [10, 12, 13, 16], но имеются ограничения в связи с повышенным риском сердечной недостаточности и другими побочными эффектами [9, 12]. Упомянем также препарат для подкожных инъекций прамлинтид (агонист рецепторов амилина), который подавляет синтез глюкагона, тормозит опорожнение желудка, способствует ощущению сытости и уменьшению массы тела [1].

Препараты инкретинового ряда

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 тормозят деградацию глюкагоноподобного пептида 1, который оказывает глюкозозависимое стимулирующее действие на секрецию инсулина и подавляющее — на синтез глюкагона. Препараты иДПП-4 не повышают риск гипогликемии и не оказывают существенного влияния на массу тела. АР ГПП-1 и иДПП-4 можно использовать в качестве монотерапии вместо метформина или сочетать с ним. Особенностью линаглиптина является то, что он не выводится почками и может в обычных дозах назначаться на любой стадии ХБП, тогда как другие иДПП-4 требуют коррекции дозы [8, 9, 13, 15].

Гипогликемический эффект АР ГПП-1 более выражен и продолжителен по сравнению с иДПП-4. При их использовании отмечается снижение смертности больных СД 2-го типа [17]. Недостатками АР ГПП-1 являются подкожное введение и сравнительно высокая стоимость. Препараты эксенатид, ликсизенатид и лираглутид вводят ежедневно.

Форма эксенатида пролонгированного действия требует введения 1 раз в неделю. Дулаглутид, альбиглутид и семаглутид также вводятся раз в неделю. Сообщалось о высокой эффективности дулаглутида по сравнению с препаратами эксенатид, метформин и ситаглиптин, причем эффективность была не ниже или даже выше, чем у инсулина гларгин [18, 19]. Одним из самых эффективных противодиабетических препаратов считается семаглутид, в том числе в плане снижения массы тела. Проходит испытания препарат семаглутида для перорального применения; сообщалось о его успешном использовании [20, 21]. Использование комбинации АР ГПП-1 с метформином эффективно, сопровождается низким риском гипогликемии и способствует уменьшению массы тела. По данным рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) LEADER, частота нефатальных инфарктов миокарда, инсультов и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была ниже в группе лираглутида по сравнению с плацебо, однако различия не были статистически достоверными. В группе лираглутида риск нефатального инфаркта миокарда и инсульта, кардиоваскулярная и общая смертность были ниже по сравнению с плацебо [22]. В исследовании ELIXA отмечена нейтральность ликсизенатида в отношении сердечно-сосудистых рисков [23, 24].

АР ГПП-1 замедляют эвакуацию желудочного содержимого и снижают аппетит, способствуя уменьшению массы тела [1]. Анорексигенный эффект отчасти опосредуется центральными механизмами с воздействием на центры насыщения ЦНС [2, 25, 26]. Среди нежелательных эффектов АР ГПП-1 отмечаются тошнота, отрыжка и метеоризм. Влияние АР ГПП-1 на моторику желудка может быть преходящим; его ослабление связывают с феноменом тахифилаксии. Возможно снижение эффективности вследствие образования антител [27]. Имеются экспериментальные данные в пользу того, что иДПП-4 и АР ГПП-1 способствуют сохранению пула функционирующих бета-клеток, их пролиферации или неогенезу, но прямые доказательства клинически значимого эффекта у человека отсутствуют [28–35]. Напротив, имеются свидетельства, что длительная стимуляция АР ГПП-1 может способствовать истощению бета-клеток [36]. У пациентов с СД 2-го типа долговременный прием лираглутида в 26,7 % случаев сопровождался постепенным ухудшением гликемического контроля [37]. В исследовании продолжительностью 2 года влияние лираглутида на уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) ослабевало [38]. Эффективность гликемического контроля под действием эксенатида при сроках наблюдения до 7 лет постепенно снижалась [39]. У гуманизированных мышей инъекции лираглутида вели к снижению функции бета-клеток [40]. Сообщалось о накоплении амилоида в культивируемых островках Лангерганса у человека и мы-

шей с усилением апоптоза бета-клеток под действием АР ГПП-1 [41]. Дисфункция бета-клеток может маскироваться относительно низким уровнем глюкозы крови вследствие подавления секреции глюкагона. Подобно другим гормональным воздействиям, эффекты АР ГПП-1 многообразны и не всегда благоприятны; например, сообщалось о гиперплазии альфа-клеток и экзокринной паренхимы поджелудочной железы, дисплазии и микроаденомах [42]. Долгосрочная стабильность гликемического контроля с помощью АР ГПП-1 требует дальнейшего изучения [36].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 в сравнении с АР ГПП-1

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 уменьшают почечную реабсорбцию глюкозы; их действие не зависит от инсулинорезистентности и сохранности функции бета-клеток. Помимо дозозависимого сахароснижающего эффекта, усиленный диурез ведет к снижению артериального давления, риска сердечной недостаточности, кардио- и нефропротективному действию. Гликемический контроль поддерживается длительное время, тогда как феномен ускользания является недостатком многих противодиабетических средств [2]. Ввиду инсулиннезависимого механизма иНГЛТ-2 можно комбинировать с другими сахароснижающими средствами. Отмечена эффективность комбинации иНГЛТ-2 с АР ГПП-1, в особенности в условиях инсулинорезистентности и декомпенсации СД 2-го типа, а также в целях снижения массы тела [43–46].

При ретроспективном сравнении эффективности контроля HbA1c не выявлено существенных различий между канаглифлозином и АР ГПП-1, тогда как стоимость последних заметно выше [47]. Эффективность снижения массы тела под действием иНГЛТ-2 и АР ГПП-1 расценивается как примерно одинаковая [48, 49]. Описаны отдельные случаи набора веса в связи с повышением аппетита при переходе с АР ГПП-1 на иНГЛТ-2 [50]. Сообщений о повышении аппетита при переходе с метформина на иНГЛТ-2 не найдено. Следует также отметить отсутствие повышенного риска гипогликемии при приеме иНГЛТ-2 и АР ГПП-1 [2, 51–53]. Исследования LEADER и EMPA-REG OUTCOME доказали эффективность препаратов обоих классов в целях предотвращения кардиоваскулярных событий [1, 54–57]. Метаанализ со сравнением иНГЛТ-2 и АР ГПП-1 подтвердил их эффективность, не выявив между ними существенных различий в отношении профилактики основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако иНГЛТ-2 эффективнее снижали частоту госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью [57]. Отметим, что риск сердечной недостаточности повышен при приеме некоторых сахароснижающих препаратов: тиазолидиндионов и, возможно, иДПП-4 [14, 51,

58, 59]. Что касается АР ГПП-1, то их благоприятное действие на сократимость левого желудочка непостоянно и выражено умеренно [58].

Глюкозурия при приеме иНГЛТ-2 сопровождается риском генитальных инфекций, таких как вульвовагинит и баланит. Сообщалось также о повышении риска инфекций мочевыводящих путей (ИМП), хотя ряд исследований не выявил статистически значимого увеличения риска ИМП по сравнению с плацебо. Обычно эти инфекции выражены умеренно и успешно лечатся обычными средствами [60]. Отдельные публикации могут произвести преувеличенное впечатление о неблагоприятных эффектах иНГЛТ-2, например: «Анализ национальных регистров двух стран показал, что прием иНГЛТ-2 в сравнении с АР ГПП-1 связан с риском ампутаций нижних конечностей и диабетического кетоацидоза» [60]. Число вышеназванных осложнений на 1000 человеко-лет по сравнению с контролем составило соответственно 2,7 против 1,1 и 1,3 против 0,6 [60]. Частота эугликемического кетоацидоза на фоне приема иНГЛТ-2 составляет менее 0,1 %. Это осложнение нужно исключить при появлении тошноты, рвоты, одышки и слабости [44, 61, 62]. Развитию кетоацидоза может способствовать интеркуррентное заболевание, избыточный прием алкоголя или хирургическая операция. Препараты иНГЛТ-2 считают противопоказанными на фоне тяжелых инфекций, дегидратации и кетогенной диеты [62–64]. Что касается ампутаций, то их частота в исследовании [60] оставалась в пределах обычных показателей для СД 2-го типа: 1,5–5,0 на 1000 человеко-лет [65]. Ретроспективное когортное исследование и метаанализ не обнаружили повышенного риска ампутаций у больных СД 2-го типа, принимавших иНГЛТ-2, в частности канаглифлозин [65, 66]. Исследование EMPA-REG OUTCOME не выявило повышенного риска ампутаций для эмпаглифлозина [67]. Предполагаемым механизмом, ведущим к ампутациям, является гиповолемия вследствие усиленного диуреза. В связи с этим пациентам рекомендуется поддерживать адекватную гидратацию. Прочие осложнения, связанные с диабетической стопой, наблюдались на фоне терапии иНГЛТ-2 в целом реже, чем при приеме других сахароснижающих препаратов, хотя уровень достоверности различий снизился после исключения больных, получавших инсулин [68]. Ассоциаций между приемом иНГЛТ-2 и повышением риска тромбоемболических осложнений, острого панкреатита, переломов костей и тяжелых ИМП не выявлено [60].

При сравнении иНГЛТ-2 и АР ГПП-1 не всегда учитываются следующие обстоятельства. Истощение функции бета-клеток является одним из механизмов прогрессирования СД 2-го типа [69, 70]. Сахароснижающий эффект иНГЛТ-2 не связан со стимуляцией секреции инсулина. Предотвращение избыточной стимуляции может защитить бета-клетки от истощения [71, 72]. Снижение нагрузки

на бета-клетки считают одним из принципов терапии СД 2-го типа [36, 73]. Дисфункция и апоптоз бета-клеток нарастают с возрастом [2]. Очевидно, в связи с этим иНГЛТ-2 при прочих равных условиях имеют преимущество по сравнению с препаратами, действие которых связано со стимуляцией бета-клеток [74, 75].

Ингибитор кишечной альфа-глюкозидазы (акарбоза)

Акарбоза тормозит переваривание и всасывание углеводов в тонкой кишке, снижает постпрандиальную гипергликемию и вторично — гиперинсулинемию, не провоцируя при этом гипогликемию. Действие препарата проявляется при употреблении в пищу сложных углеводов. Эффективность расценивается как умеренная. Побочными эффектами являются метеоризм и другие кишечные симптомы [76]. По данным одного метаанализа, препарат не влияет на массу тела [77], по данным другого — отмечается снижение массы тела [78], в особенности у больных СД 2-го типа с ожирением [79]. В эксперименте акарбоза снижает вес животных [76]. Прием акарбозы снижает кардиоваскулярные риски, в том числе инфаркта миокарда [80]. Акарбозу можно использовать в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами [81]. Представляется возможным эпизодическое применение при погрешностях в диете с излишним потреблением сложных углеводов.

Комбинированная терапия

Если монотерапия не достигает целевого уровня контроля гликемии, возникают показания к комбинированной терапии. Предложены соответствующие алгоритмы [3–5, 82]. Комбинированная терапия позволяет одновременно воздействовать на разные патогенетические механизмы гипергликемии [35]. Возможные преимущества и недостатки той или иной терапии желательно обсудить с пациентом. Например, комбинация метформина с препаратами сульфонилмочевины или репаглинидом обладает выраженным гипогликемическим действием; к ее недостаткам относится риск гипогликемии и увеличения массы тела. Комбинированные препараты позволяют повысить комплаентность [83]. Сообщалось о снижении массы тела при использовании комбинации метформина с препаратами орлистат (ингибитор кишечных липаз) или сибутрамин, обладающий анорексигенным действием [84]. При недостаточной эффективности к комбинации из двух препаратов можно добавить третий [3, 15]. Комбинация из трех препаратов (например, метформин, иДПП-4, пиоглитазон) имеет преимущество перед инсулином для водителей транспорта в связи с низким риском гипогликемических состояний. Подобную комбинацию можно рекомендовать больным, которые отказываются от показанных им инъекций инсулина. В таких случаях требуется наблюдение [15].

Интенсивный гликемический контроль и гипертерапия

Не всегда ясно, в какой степени преимущества тех или иных препаратов оправдывают значительную разницу в цене. Этот вопрос связан с проблемой гипертерапии и полипрагмазии, качества научных доказательств и конфликта интересов [85, 86]. На рынках стран бывшего СССР много дорогих лекарств, а некоторые врачи при их назначении руководствуются не только клиническими показаниями [86, 87]. У авторов публикаций встречается конфликт интересов. Препараты инкретинового ряда выдвигают на первый план в некоторых статьях директивного характера, где, например, без ссылок утверждается: «Возможно, инкретины позволят сохранить непрерывно угасающую массу бета-клеток» [88]. При этом иНГЛТ-2 не упоминают, хотя они снижают нагрузку на бета-клетки. Известна тенденция к гипертерапии СД 2-го типа, в особенности для пациентов старшего возраста [1, 89–92]. По-видимому, некоторые авторы без достаточных оснований рекомендовали ранее использование комбинированных трехкомпонентных схем [35, 87]. Назначение сахароснижающей терапии пациентам с СД 2-го типа следует проводить поэтапно в соответствии со степенью декомпенсации углеводного обмена [5].

Известна связь повышенного уровня HbA1c со смертностью, микро- и макроангиопатическими осложнениями СД 2-го типа [93–98], хотя в некоторых исследованиях не исключена роль уклонов (bias) [95]. Вместе с тем интенсивный гликемический контроль (ИГК) сопровождается побочными эффектами [99, 100]. Недавние РКИ продолжительностью 3,5–5,6 года (ACCORD, ADVANCE, VADT) не выявили статистически достоверного снижения риска макроангиопатических осложнений СД 2-го типа и смертности под действием ИГК, а в исследовании ACCORD отмечено достоверное повышение сердечно-сосудистой и общей смертности [24, 91, 92, 101, 102]. Исходный уровень HbA1c составил 7,2 % в ADVANCE, 8,1 % в ACCORD и 9,4 % в VADT; в условиях ИГК средние показатели составили 6,4, 6,4 и 6,9 % соответственно [92]. Отсутствие снижения смертности под действием ИГК подтверждено в метаанализе [103]. При ограничении метаанализа исследованиями высокого качества отмечено повышение риска сердечной недостаточности в условиях ИГК [103].

Снижение смертности под действием ИГК зафиксировано в более раннем исследовании UKPDS [102, 104]. Однако ADVANCE, ACCORD и VADT включали больных в среднем более старшего возраста, с большей длительностью СД 2-го типа, с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в 30–40 % случаев [102], т.е. их контингент больше соответствовал генеральной совокупности больных СД 2-го типа, чем UKPDS. В недавних исследованиях терапия чаще была многокомпонентной [102]. Согласно сообщению [105], «результаты ключе-

вых исследований UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT внесли серьезный вклад в решение проблемы контроля гликемии [106, 107]. Во всех перечисленных исследованиях изначально были определены цели по достижению непрерывного гликемического контроля. Во всех из них, за исключением исследования ACCORD, это позволило в долгосрочной перспективе «снизить смертность» [105]. Однако VADT и смертность в ADVANCE не упоминаются в обзоре [106]. В статье о результатах VADT сказано: «Мы не отметили снижения общей смертности даже после 12 лет наблюдения, что согласуется с результатами исследования ADVANCE» [107]. В анализе данных ADVANCE отмечается, что ИГК не оказывал статистически значимого влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность [108].

Что касается микроангиопатических осложнений, то в исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT отмечено замедление прогрессирования альбуминурии в условиях ИГК (в ACCORD достоверность различий в микроальбуминурии исчезла под конец исследования) [92, 102, 109, 110]. Других достоверных различий между группами ИГК и стандартного гликемического контроля в VADT не выявлено [92]. ИГК снижал частоту нефропатии в ADVANCE, но не влиял на заболеваемость диабетической ретинопатией [94]. Согласно ретроспективному анализу данных ADVANCE, в группе ИГК отмечено снижение частоты ХБП (но не смертности от ХБП) [100, 108, 110]. Однако ввиду малого числа случаев выраженной нефропатии к этим данным предлагалось относиться с осторожностью; различия могли быть связаны с относительно низким артериальным давлением в группе ИГК [110]. В исследовании ACCORD имелись достоверные различия между группами ИГК и стандартного гликемического контроля по частоте периферической нейропатии, снижению остроты зрения и операций по поводу катаракты [109]. Напомним, однако, что смертность в ACCORD была выше в группе ИГК. Известно, что ИГК и полипрагазмия сопровождаются побочными эффектами, снижением качества жизни многих больных и значительными затратами [111]. Имеется обоснованное мнение, что ИГК может быть показан в целях профилактики осложнений у относительно молодых больных СД 2-го типа, однако пациентам старшего возраста с латентной или явной сердечно-сосудистой патологией ИГК может принести больше нежелательных эффектов, чем пользы [91, 92].

Выводы

Для терапии СД 2-го типа у лиц с повышенной массой тела предпочтительны препараты, которые способствуют снижению веса или по крайней мере не повышают его [1, 26]. Наряду с широко используемым метформином следует назвать следующие группы лекарственных средств. АР ГПП-1 стимулируют секрецию инсулина, замедляют опорожнение желудка, подавляют аппетит и способствуют

снижению массы тела. Препараты иНГЛТ-2 тормозят почечную реабсорбцию глюкозы, уменьшают артериальное давление и снижают массу тела. Сахароснижающее действие метформина, иНГЛТ-2, акарбозы и тиазолидиндионов не связано со стимуляцией бета-клеток. Однако тиазолидиндионы способствуют повышению массы тела. Роль дисфункции бета-клеток в патогенезе СД 2-го типа известна, в связи с чем следует избегать их чрезмерной стимуляции. Важно подчеркнуть, что гиперинсулинемия сама по себе способствует увеличению массы тела, дислипидемии и атеросклерозу [51, 72, 112, 113]. С учетом изложенного при прочих равных условиях преимущество имеют препараты, действие которых не связано со стимуляцией бета-клеток. Осложнения СД 2-го типа связаны не только с гипергликемией, но и с дислипидемией, артериальной гипертензией, гиподинамией, курением и другими факторами, что требует индивидуального подхода [114].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1). doi: 10.2337/dc18-Sint01.
2. Dedov II, Shestakova MV. Type 2 diabetes mellitus: from theory to practice. Moscow: MIA; 2016. (in Russian).
3. Dreval AB, Mishnikova IV, Starostina EG, et al. Practice of Diabetology. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (in Russian).
4. Dawed AY, Zhou K, van Leeuwen N, et al. Variation in the Plasma Membrane Monoamine Transporter (PMAT) (Encoded by SLC29A4) and Organic Cation Transporter 1 (OCT1) (Encoded by SLC22A1) and Gastrointestinal Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: An IMI DIRECT Study. *Diabetes Care*. 2019 Jun;42(6):1027-1033. doi: 10.2337/dc18-2182.
5. Korpacheva-Zinych OV, Kushnariova NM, Kovalchuk AV, et al. In tune with the world trends: clinical aspects of liraglutide use in combination with insulin in patients with diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2016;(79):35-43. doi: 10.22141/2224-0721.7.79.2016.86417.
6. Fujita Y, Inagaki N. Metformin: New Preparations and Nonglycemic Benefits. *Curr Diab Rep*. 2017 Jan;17(1):5. doi: 10.1007/s11892-017-0829-8.
7. Hanefeld M. Pioglitazone and sulfonylureas: effectively treating type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl*. 2007 Jun;(153):20-7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01361.x.
8. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care - 8th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(Suppl 1):1-112. doi: 10.14341/DM20171S8. (in Russian).
9. Iglesias P, Heras M, Díez JJ. Diabetes mellitus and kidney disease in the elderly. *Nefrologia*. 2014 May 21;34(3):285-92. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12319.
10. Schernthaner G, Ritz E, Schernthaner GH. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jul;25(7):2044-7. doi: 10.1093/ndt/gfq199.
11. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care*. 2003

- Mar;26(3):886-91. doi: 10.2337/diacare.26.3.886.
12. Ioannidis I. Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough? *World J Diabetes*. 2014 Oct 15;5(5):651-8. doi: 10.4239/wjdv5.i5.651.
 13. Davies M, Chatterjee S, Khunti K. The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. *Clin Pharmacol*. 2016 Jun 23;8:61-81. doi: 10.2147/CPAA.S82008.
 14. Liao HW, Saver JL, Wu YL, Chen TH, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Jan 5;7(1):e013927. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013927.
 15. Pfeiffer AFH, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Jan 31;111(5):69-81; quiz 82. doi: 10.3238/arztebl.2014.0069.
 16. Di Lullo L, Mangano M, Ronco C, et al. The treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease: What to expect from new oral hypoglycemic agents. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Nov;11 Suppl 1:S295-S305. doi: 10.1016/j.dsx.2017.03.005.
 17. Monami M, Dicembrini I, Nreu B, Andreozzi F, Sesti G, Mannucci E. Predictors of response to glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2017 Dec;54(12):1101-1114. doi: 10.1007/s00592-017-1054-2.
 18. Anderson JE, Thieu VT, Boye KS, Hietpas RT, Garcia-Perez LE. Dulaglutide in the treatment of adult type 2 diabetes: a perspective for primary care providers. *Postgrad Med*. 2016 Nov;128(8):810-821. doi: 10.1080/00325481.2016.1218260.
 19. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, Giorgino F, Hietpas RT, Botros FT. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Nov;32(8):776-790. doi: 10.1002/dmrr.2810.
 20. Tuchscherer RM, Thompson AM, Trujillo JM. Semaglutide: the newest once-weekly GLP-1 RA for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2018 Dec;52(12):1224-1232. doi: 10.1177/1060028018784583.
 21. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 16;321(15):1466-1480. doi: 10.1001/jama.2019.2942.
 22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
 23. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
 24. Bosi E. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: last advances and ways of their implementation into clinical practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(12):36-38. (in Russian).
 25. Romantsova TI. Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (Saxenda®): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):3-11. (in Russian).
 26. Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body weight considerations in the management of type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2019 Jan;36(1):44-58. doi: 10.1007/s12325-018-0824-8.
 27. 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 Mar;18(3):203-16. doi: 10.1111/dom.12591.
 28. Garber AJ. Incretin effects on β -cell function, replication, and mass: the human perspective. *Diabetes Care*. 2011 May;34 Suppl 2:S258-63. doi: 10.2337/dc11-s230. doi: 10.2337/dc11-s230.
 29. Talbot J, Joly E, Prentki M, Buteau J. β -Arrestin1-mediated recruitment of c-Src underlies the proliferative action of glucagon-like peptide-1 in pancreatic β INS832/13 cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Nov 25;364(1-2):65-70. doi: 10.1016/j.mce.2012.08.010.
 30. Fleming A, Rosenberg L. Prospects and challenges for islet regeneration as a treatment for diabetes: a review of islet neogenesis associated protein. *J Diabetes Sci Technol*. 2007 Mar;1(2):231-44. doi: 10.1177/193229680700100214.
 31. Inaba W, Mizukami H, Kamata K, Takahashi K, Tsuboi K, Yagihashi S. Effects of long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin on islet endocrine cells in non-obese type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Eur J Pharmacol*. 2012 Sep 15;691(1-3):297-306. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.07.030.
 32. Mu J, Petrov A, Eiermann GJ, et al. Inhibition of DPP-4 with sitagliptin improves glycemic control and restores islet cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2009 Nov 25;623(1-3):148-54. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.09.027.
 33. Furuta Y, Horiguchi M, Sugaru E, et al. Chronic administration of DSP-7238, a novel, potent, specific c and substrate-selective DPP IV inhibitor, improves glycaemic control and beta-cell damage in diabetic mice. *Diabetes Obes Metab*. 2010 May;12(5):421-30. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01180.x.
 34. Shah P, Ardestani A, Dharmadhikari G, et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin restores beta-cell function and survival in human isolated islets through GLP-1 stabilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):E1163-72. doi: 10.1210/jc.2013-1029.
 35. Indovina F, Falcetta P, Del Prato S. Type 2 diabetes mellitus. From the start – combination therapy. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):386-394. doi: 10.14341/DM9867. (in Russian).
 36. van Raalte DH, Verchere CB. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: beta-cell protection or exhaustion? *Trends Endocrinol Metab*. 2016 Jul;27(7):442-445. doi: 10.1016/j.tem.2016.04.009.
 37. Inoue K, Maeda N, Fujishima Y, et al. Long-term impact of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight and glycemic control in Japanese type 2 diabetes: an observational study. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Sep 8;6(1):95. doi: 10.1186/1758-5996-6-95.
 38. Ponzani P. Long-term effectiveness and safety of liraglutide in clinical practice. *Minerva Endocrinol*. 2013 Mar;38(1):103-12.
 39. Philis-Tsimikas A, Wysham CH, Hardy E, Han J, Iqbal N. Efficacy and tolerability of exenatide once weekly over 7 years in patients with type 2 diabetes: An open-label extension of the DURATION-1 study. *J Diabetes Complications*. 2019 Mar;33(3):223-230. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.11.012.
 40. Abdulreda MH, Rodriguez-Diaz R, Caicedo A, Berggren PO. Liraglutide Compromises Pancreatic β Cell Function in a Humanized Mouse Model. *Cell Metab*. 2016 Mar 8;23(3):541-6. doi: 10.1016/j.cmet.2016.01.009.
 41. Aston-Mourney K, Hull RL, Zraika S, Udayasankar J, Subramanian SL, Kahn SE. Exendin-4 increases islet amyloid deposition but offsets the resultant beta cell toxicity in human islet amyloid polypeptide transgenic mouse islets. *Diabetologia*. 2011 Jul;54(7):1756-65. doi: 10.1007/s00125-011-2143-3.
 42. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes*. 2013 Jul;62(7):2595-604. doi: 10.2337/db12-1686.
 43. Scheen AJ. Pharmacological management of type 2 diabetes: what's new in 2017? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Dec;10(12):1383-1394. doi: 10.1080/17512433.2017.1376652.
 44. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017 Feb;60(2):215-225. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3.
 45. Ludvik B, Frias JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-

- blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 May;6(5):370-381. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30023-8.
46. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obes Rev.* 2019 Jun;20(6):816-828. doi: 10.1111/obr.12841.
47. Wysham CH, Pilon D, Ingham M, et al. HbA1c control and cost-effectiveness in patients with type 2 diabetes mellitus initiated on canagliflozin or a glucagon-like peptide 1 receptor agonist in a real-world setting. *Endocr Pract.* 2018 Mar;24(3):273-287. doi: 10.4158/EP-2017-0066.
48. Consoi A, Formoso G, Baldassarre MPA, Febo F. A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Mar;17(3):293-302. doi: 10.1080/14740338.2018.1428305.
49. Imprialos KP, Stavropoulos K, Stavropoulos N, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Impact on body weight and blood pressure compared with other antidiabetic drugs. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2018;18(2):104-113. doi: 10.2174/1871529X18666180206144342.
50. Hamamoto H, Noda M. Body weight gain and hyperphagia after administration of SGLT-2 inhibitor: a case report. *Am J Case Rep.* 2015 Dec 7;16:863-7. doi: 10.12659/ajcr.896233.
51. Dedov II, Shestakov MV, Aleksandrov AA, et al. Complication of diabetes mellitus: treatment and prevention. Moscow: MIA, 2017. (in Russian).
52. Cintra R, Moura FA, Carvalho LSF, et al. Inhibition of the sodium-glucose co-transporter 2 in the elderly: clinical and mechanistic insights into safety and efficacy. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019 Jan;65(1):70-86. doi: 10.1590/1806-9282.65.1.70.
53. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 Apr;18(4):295-311. doi: 10.1080/14740338.2019.1602116.
54. Scheen AJ. The safety of empagliflozin plus metformin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Aug;17(8):837-848. doi: 10.1080/14740338.2018.1497159.
55. Paneni F, Luscher TF. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes. *Am J Med.* 2017 Jun;130(6S):S18-S29. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.008.
56. Verges B, Charbonnel B. After the LEADER trial and SUSTAIN-6, how do we explain the cardiovascular benefits of some GLP-1 receptor agonists? *Diabetes Metab.* 2017 Apr;43 Suppl 1:2S3-2S12. doi: 10.1016/S1262-3636(17)30067-8.
57. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Seidu S, Davies MJ, Gray LJ. Cardiovascular efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Diabet Med.* 2019 Apr;36(4):444-452. doi: 10.1111/dme.13898.
58. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab.* 2017 Apr;43 Suppl 1:2S13-2S19. doi: 10.1016/S1262-3636(17)30068-X.
59. Packer M. Do DPP-4 Inhibitors Cause Heart Failure Events by Promoting Adrenergically Mediated Cardiotoxicity? Clues From Laboratory Models and Clinical Trials. *Circ Res.* 2018 Mar 30;122(7):928-932. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312673.
60. Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 2018;363:k4365. doi: 10.1136/bmj.k4365.
61. Kashiwagi A, Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2017 Jul;8(4):416-427. doi: 10.1111/jdi.12644.
62. Bonikowska K, Magnusson P, Sjöholm Å. Life-threatening ketoacidosis in patients with type 2 diabetes on LCHF diet. *Lakartidningen.* 2018 Jun 29;115. pii: E4AD. (in Swedish).
63. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate – high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr.* 2018 Jun;57(4):1301-1312. doi: 10.1007/s00394-018-1636-y.
64. Yabe D, Iwasaki M, Kuwata H, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and dietary carbohydrate intake in Japanese individuals with type 2 diabetes: A randomized, open-label, 3-arm parallel comparative, exploratory study. *Diabetes Obes Metab.* 2017 May;19(5):739-743. doi: 10.1111/dom.12848.
65. Yuan Z, DeFalco FJ, Ryan PB, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):582-589. doi: 10.1111/dom.13115.
66. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab.* 2018 Nov;20(11):2585-2597. doi: 10.1111/dom.13424.
67. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(1):e4-e5. doi: 10.2337/dc17-1551.
68. Fadini GP, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and amputations in the US FDA Adverse Event Reporting System. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep;5(9):680-681. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30257-7.
69. Morgunova T, Fadeev V. Treatment of type 2 diabetes: the stability of the effectiveness of hypoglycemic medications. *Obesity and metabolism.* 2016;13(3):32-36. doi: 10.14341/omet2016332-36. (in Russian).
70. Levine JA, Kaihara KA, Layden BT, Wicksteed B. Long-term activation of PKA in β -cells provides sustained improvement to glucose control, insulin sensitivity and body weight. *Islets.* 2016 Sep 2;8(5):125-34. doi: 10.1080/19382014.2016.1198457.
71. Nichols CG, Remedi MS. The diabetic β -cell: hyperstimulated vs. hyperexcited. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Oct;14 Suppl 3:129-35. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01655.x.
72. Salvi R, Abderrahmani A. Deкомпensation of β -cells in diabetes: when pancreatic β -cells are on ICE(R). *J Diabetes Res.* 2014;2014:768024. doi: 10.1155/2014/768024.
73. Saisho Y. Importance of beta cell function for the treatment of type 2 diabetes. *J Clin Med.* 2014 Aug 14;3(3):923-43. doi: 10.3390/jcm3030923.
74. Jargin SV. Recent advances in management of type 2 diabetes mellitus with obesity. *Lechashchii Vrach.* 2019;(4):84-86. (in Russian).
75. Jargin SV. Management of type 2 diabetes mellitus with overweight: Focus on SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Eur J Ther.* 2019;25:93-96. doi: 10.5152/EurJTher.2019.18067.
76. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. *Open Heart.* 2015 Oct 19;2(1):e000327. doi: 10.1136/openhrt-2015-000327.
77. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):154-63. doi: 10.2337/diacare.28.1.154.
78. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011 May 17;154(10):672-9. doi: 10.7326/0003-4819-154-10-201105170-00007.
79. Schnell O, Weng J, Sheu WH, et al. Acarbose reduces body weight irrespective of glycemic control in patients with diabetes: re-

- sults of a worldwide, non-interventional, observational study data pool. *J Diabetes Complications*. 2016 May-Jun;30(4):628-37. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.01.023.
81. Gendeleka GF, Gendeleka AN. Preventive diabetology at the turn of the centuries. Prevention of type 2 diabetes mellitus: achievements and prospects. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019;15(2):178-185. doi: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166112. (in Russian).
82. Esquivel MA, Lansang MC. Optimizing diabetes treatment in the presence of obesity. *Cleve Clin J Med*. 2017 Jul;84(7 Suppl 1):S22-S29. doi: 10.3949/ccjm.84.s1.04.
83. Pankiv IV. Step-by-step individual intensification of therapy for type 2 diabetes mellitus: What is further choice after metformin? *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015;(66):89-94. doi: 10.22141/2224-0721.2.66.2015.75447. (in Ukrainian).
84. Zonszein J, Groop PH. Strategies for diabetes management: using newer oral combination therapies early in the disease. *Diabetes Ther*. 2016 Dec;7(4):621-639. doi: 10.1007/s13300-016-0208-5.
85. Ametov AS, Prudnikova MA. The role of drugs for weight reduction in stages management of type 2 diabetes: focus on sibutramine. *Endocrinology*. 2017;(1):52-59. (in Russian).
86. Le Fanu J. Mass medicalisation is an iatrogenic catastrophe. *BMJ*. 2018 Jun 28;361:k2794. doi: 10.1136/bmj.k2794.
87. Jargin SV. Scientific papers and patents on substances with unproven effects. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2019;13(1):37-45. doi: 10.2174/1872211313666190307162041.
88. Gendeleka GF, Gendeleka AN. Typical mistakes in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017;13(3):191-196. doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104118. (in Russian).
89. Dedov II. Diabetes mellitus – a dangerous treat to the mankind. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2012;(1):7-13. (in Russian).
90. Makam AN, Nguyen OK. An evidence-based medicine approach to antihyperglycemic therapy in diabetes mellitus to overcome overtreatment. *Circulation*. 2017 Jan 10;135(2):180-195. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022622.
91. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med*. 2015 Mar;175(3):356-62. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7345.
92. Weiss IA, Valiquette G, Schwarcz MD. Impact of glycaemic treatment choices on cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiol Rev*. 2009 Jul-Aug;17(4):165-75. doi: 10.1097/CRD.0b013e3181a7b34c.
93. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
94. Andersson C, van Gaal L, Caterson ID, et al. Relationship between HbA1c levels and risk of cardiovascular adverse outcomes and all-cause mortality in overweight and obese cardiovascular high-risk women and men with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012 Sep;55(9):2348-55. doi: 10.1007/s00125-012-2584-3.
95. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
96. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100. <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-015-0260-x>
97. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
98. Vaag AA. Glycemic control and prevention of microvascular and macrovascular disease in the Steno 2 study. *Endocr Pract*. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:89-92. doi: 10.4158/EP.12.S1.89.
99. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018; 379:633-644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
100. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Optimizing management of glycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;30(3):397-411. doi: 10.1016/j.beem.2016.06.002.
101. Rodriguez-Gutierrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: Our evolving faith in the face of evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 Sep;9(5):504-12. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002901.
102. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
103. Laakso M, Cederberg H. Glucose control in diabetes: which target level to aim for? *J Intern Med*. 2012 Jul;272(1):1-12. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02528.x.
104. Bousageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 26;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
105. 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 Sep 12;352(9131):854-65.
106. Galstian GR. The conservator's viewpoint. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(12):52-53. (in Russian).
107. Avogaro A, Fadini GP, Sesti G, Bonora E, Del Prato S. Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Aug 11;15(1):111. doi: 10.1186/s12933-016-0431-4.
108. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2197-206. doi: 10.1056/NEJMoa1414266.
109. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):694-700. doi: 10.2337/dc15-2322.
110. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010 Aug 7;376(9739):419-30. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60576-4.
111. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014 Oct 9;371(15):1392-406. doi: 10.1056/NEJMoa1407963.
112. Montori VM, Fernandez-Balsells M. Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med*. 2009 Jun 2;150(11):803-8. doi: 10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00008.
113. Kim KB, Kim MT, Ko JS. Excess insulin and hypoxia, linkages to obesity and type 2 diabetes. *Integr Obesity Diabet*. 2018;4(2):1-6. doi: 10.15761/IOD.1000204.
114. Erion KA, Corkey BE. Hyperinsulinemia: a cause of obesity? *Curr Obes Rep*. 2017 Jun;6(2):178-186. doi: 10.1007/s13679-017-0261-z.
115. Al Mansari A, Obeid Y, Islam N, et al. GOAL study: clinical and non-clinical predictive factors for achieving glycaemic control in people with type 2 diabetes in real clinical practice. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018 Jul 10;6(1):e000519. doi: 10.1136/bmj-drc-2018-000519.

Получено/Received 09.08.2019

Рецензировано/Revised 24.08.2019

Принято в печать/Accepted 02.09.2019 ■

Information about author

Sergei V. Jargin, MD, Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 115184, Russia; e-mail: sjargin@mail.ru; contact phone: +7 495 9516788; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4731-1853>.

Яргін С.В.

Російський університет дружби народів, м. Москва, Російська Федерація

Деякі аспекти медикаментозної терапії цукрового діабету 2-го типу у людей з надмірною масою тіла

Резюме. Надано короткий огляд публікацій останніх років щодо антигіперглікемізуючих препаратів, які можуть застосовуватися при цукровому діабеті 2-го типу в осіб з надмірною масою тіла. Обговорюється вплив ліків на масу тіла та функцію бета-клітин, показання до досягнення інтенсивного глікемічного контролю і вартість лікування. Особливу увагу приділено деяким групам лікарських засобів. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 стимулюють секрецію інсуліну, знижують апетит і моторику шлунково-кишкового тракту, сприяють зменшенню маси тіла. Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 зменшують ниркову реабсорбцію глюкози, виводять глюкозу із сечею, знижують артеріальний тиск і сприяють зменшенню маси тіла. Глікемічний контроль

підтримується протягом тривалого часу. Зменшення маси тіла можна очікувати також від інгібіторів кишкової альфа-глюкозидази, що гальмують перетравлювання і всмоктування вуглеводів у кишечнику. Антигіперглікемічний ефект препаратів двох останніх груп (а також метформіну) не пов'язаний зі стимуляцією інкреторної функції бета-клітин, що може виснажуватися. Ускладнення цукрового діабету обумовлені не тільки гіперглікемією, але й дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, гіподинамією, палінням та іншими факторами, що потребує індивідуального підходу до медикаментозної терапії та модифікації способу життя.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; глікемічний контроль; протидіабетичні препарати; огляд

S. V. Jargin

RUDN University, Moscow, the Russian Federation

Some aspects of the drug therapy of type 2 diabetes mellitus in overweight patients

Abstract. This is a mini-review of recent publications on hypoglycemic drugs applicable to the treatment of type 2 diabetes mellitus in overweight patients. The article discusses the following topics: the influence of medications on body weight, function of pancreatic beta-cells, indications for the intensive glycemic control and medication costs. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists stimulate insulin secretion, slow down gastric emptying, cause satiety and reduce food intake, contributing to the weight loss. The sodium glucose cotransporter 2 inhibitors suppress the renal glucose reabsorption, lower blood pressure and contribute to a reduction of body weight. A body weight reduction should be awaited also from inhibitors of intestinal

alpha-glucosidase. Hypoglycemic effects of the two latter drug classes are unrelated to the stimulation of insulin secretion by beta cells. It is known that the secretory function of pancreatic islets can be exhausted by a prolonged stimulation. In conclusion, the goals of glycemic control need to be individualized based on the age, prognosis, presence of cardiovascular disease, and risk of hypoglycemia. Appropriate management of hypertension, dyslipidemia, and other cardiovascular risk factors are of importance for the prevention of complications in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; glycemic control; anti-diabetic drugs; review