

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2021.4.101>

Ю. М. Громова, А. А. Бова

## АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 – ЛИДЕРЫ В СНИЖЕНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Военно-медицинский институт  
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Разрабатываемый в последние 15 лет новый класс сахароснижающих препаратов – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – стал одним из лидеров в лечении сахарного диабета 2-го типа, предиабета и ожирения. В многочисленных исследованиях доказана кардиоваскулярная безопасность препаратов данного класса, их кардиопротективные и нефропротективные эффекты, что послужило основанием для внесения изменений в клинические рекомендации по тактике ведения больных с сахарным диабетом 2-го типа.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, кардиоваскулярная безопасность.

Yu. M. Gromova, A. A. Bova

## GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS ARE LEADERS IN REDUCING CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

*Developed in the last 15 years, a new class of sugar-lowering drugs – glucagon-like peptide-1 receptor agonists – has become one of the leaders in the treatment of type 2 diabetes mellitus, prediabetes and obesity. Numerous studies have proven the cardiovascular safety of this medicine class, their cardioprotective and nephroprotective effects. That served as the basis for making changes to clinical recommendations on the management of patients with type 2 diabetes mellitus.*

**Key words:** diabetes mellitus, cardiovascular risk, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, cardiovascular safety.

Эксперты ВОЗ называют сахарный диабет (СД) одной из наиболее опасных неинфекционных эпидемий XXI века, а эксперты Международной диабетической федерации (IDF) – «общемировой социальной катастрофой» [8]. Численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2017 года превысила 425 млн. человек, при этом большинство из них – лица в возрасте наибольшей социальной и трудовой активности (20–64 года). В Республике Беларусь также отмечается драматический рост распространенности СД: количество больных СД к 1 января 2018 г. достигло 320 тыс. человек, 93% из которых страдают сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Каждый год к этому количеству добавляется 22 тыс. пациентов с впервые установленным диагнозом диабета.

СД2 – доказанный фактор риска развития и быстрого прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, по влиянию на прогноз сопоставимый с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. Растущая распространенность СД обусловила необходимость разработки новых стратегий снижения кардиоваскулярного риска у данной категории пациентов.

Профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД требует комплексной фармакотерапии, включающей лекарственные средства с доказанным положительным эффектом на сердечно-сосудистый риск и не ухудшающие течение диабета.

В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), а в 2012 г. – Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency, EMA) пересмотрели процесс утверждения новых противодиабетических средств [4, 7]. Перед регистрацией сахароснижающих препаратов (СП) по результатам международных многоцентровых исследований должна быть продемонстрирована их сердечно-сосудистая безопасность. При оценке сердечно-сосудистой безопасности медикаментозных препаратов используется показатель MACE (risk of **m**ajor **a**dverse **c**ardio**v**ascular **e**vents, риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий), позволяющий говорить о состоянии сердечно-сосудистых заболеваний в конкретной популяции людей. 3-MACE, учитывающий сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и нефатальный инсульт, является наиболее распрост-

раненным маркером эффективности влияния препарата на частоту сердечно-сосудистых событий. 4-MACE включает в себя, помимо этого, госпитализации по поводу сердечной недостаточности. 5-MACE учитывает также госпитализации в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Новые требования к утверждению противодиабетических препаратов послужили стимулом к проведению многочисленных клинических исследований по определению сердечно-сосудистой безопасности СП, по результатам которых были обновлены американские, европейские и российские рекомендации по лечению сахарного диабета 2-го типа.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) представляют собой новый класс СП, разрабатываемых в течение последних 15 лет. Более 40 лет назад физиологи установили, что инсулин не является единственным субстратом, стимулирующим выброс инсулина в порталный кровоток. Более выраженная секреция инсулина в ответ на пероральный прием глюкозы (в сравнении с ответом на внутривенное введение эквивалентного количества глюкозы) опосредуется секретируемыми в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) гормонами – инкретинами: глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1) и глюкозозависимым инсулиноотропным пептидом (ГИП), оказывающими прямое стимулирующее действие на I фазу инсулиновой секреции [2, 3]. Под воздействием инкретинов после приема пищи у здорового человека вырабатывается до 50% секретируемого в кровяное русло объема инсулина. ГИП вырабатывается К-клетками слизистой кишечника (в основном двенадцатиперстной и тощей кишки), ГПП-1 – в эндокринных L-клетках слизистой подвздошной кишки. ГПП-1 секретируется в ответ на прием пищи, особенно глюкозы, других углеводов и жиров и модулируется гормонами, включая ГИП, а также блуждающим нервом. Рецепторы к ГИП находятся на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, рецепторы к ГПП-1 есть в разных органах, поэтому кроме стимуляции выработки инсулина, активация рецепторов к ГПП-1 приводит к проявлению экстрапанкреатических эффектов гормона. Основным эффектом ГПП-1 является глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. В доклинических исследованиях показано, что ГПП-1 также может увеличивать массу  $\beta$ -клеток за счет стимуляции их регенерации, пролиферации и угнетения апоптоза. Воздействуя на  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы, ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона как натощак, так и после приема пищи, что приводит к угнетению печеночного глюконеогенеза и снижению концентрации глюкозы в крови натощак. Инкретин угнетает моторику ЖКТ и замедляет скорость опорожнения желудка посредством холинергических механизмов с участием блуж-

дающего нерва, что способствует уменьшению колебаний постпрандиальной гликемии. Прямое действие гормона на центры гипоталамуса, регулирующие потребление пищи и усиливающие чувство насыщения, позволяют использовать препараты группы арГПП-1 для лечения ожирения без нарушений углеводного обмена.

В исследованиях было установлено, что ГПП-1 оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, включая мягкое снижение систолического артериального давления, улучшение функции желудочков сердца после острой ишемии миокарда или при дилатационной кардиомиопатии [6]. Часть кардиопротективных эффектов инкретина опосредована модуляцией жировой ткани внутри и вокруг сердца и его сосудов, при которой этот жир приобретает фенотип бурой жировой ткани, которая ослабляет местное воспаление и атерогенез. ГПП-1 мягко влияет на липидный спектр, снижая продукцию свободных жирных кислот, уровень триглицеридов и атерогенных липопротеидов, повышая уровень антиатерогенных фракций липопротеидов. Доказана способность ГПП-1 ослаблять проявления системного воспаления и иммунные реакции. В клинических исследованиях и экспериментальных работах показано снижение на фоне применения арГПП-1 плазменных концентраций интерлейкина-6, СРБ и повышение уровня адипонектина. Исследования последнего десятилетия выявили у ГПП-1 антиатеросклеротическую активность за счет плейотропного действия на эндотелий сосудов и кардиомиоциты [3, 6]. Изучается действие ГПП-1 на когнитивные функции [3].

В крови инкретины быстро (ГПП-1 в течение 1–2 мин., ГИП – в течение 6 мин.) расщепляются с участием дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) и других эндопептидаз. Ингибиторы ДПП-4, обратимо связываясь с активным центром фермента, увеличивают время действия эндогенного ГПП-1, благодаря чему данная группа СП нашла широкое применение в клинической практике. Несмотря на ряд преимуществ препаратов класса ингибиторов ДПП-4 в сравнении с производными сульфанилмочевины (прежде всего низкий риск гипогликемии, обусловленный глюкозозависимым механизмом стимуляции секреции инсулина), по влиянию на MACE ингибиторы ДПП-4 показали себя нейтрально, а риск госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН при приеме одного из представителей класса – саксаглиптина даже увеличился, в связи с чем применение препарата не рекомендуется при наличии ХСН или высокого риска ее развития.

При СД2 имеет место относительное снижение функционального потенциала инкретинов и, соответственно, замедленная и недостаточная по силе и по времени инсулиновая секреция, что влияет на уровень постпрандиальной глюкозы, глюкозотоксичность

в отношении поджелудочной железы и других органов с развитием микро-и макрососудистых осложнений диабета. Применение аргПП-1 позволяет компенсировать снижение «инкретинового эффекта» при СД2. Добавление аргПП-1 к терапии пероральными СП (как правило, к метформину в комбинации с другими пероральными СП) обеспечивает лучший гликемический контроль, чем интенсификация сахароснижающей терапии с помощью препаратов сульфонилмочевины, тиазолидиндионов, глинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы и ингибиторов ДПП-4, сопоставимый с контролем гликемии на терапии базальным инсулином или готовыми смесями инсулина. Риск гипогликемии при применении аргПП-1 значительно ниже, чем при применении производных сульфонилмочевины, глинидов, базального инсулина и готовых смесей инсулинов. Препараты класса аргПП-1 также оказывают другие эффекты, типичные для ГПП-1: глюкозозависимое снижение секреции глюкагона, задержку скорости опорожнения желудка, снижение потребления пищи, улучшение функции левого желудочка и снижение артериального давления (АД). Терапия аргПП-1 также обладает преимуществом в виде большего снижения массы тела, чем в случае использования других пероральных сахароснижающих препаратов.

В зависимости от устойчивости препаратов к действию ДПП-4 и, соответственно, их периода полувыведения, выделяют аргПП-1 короткого и длительного действия (таблица). Первым представителем класса был эксенатид, созданный на основе открытого в 90-е гг. вещества экзендин-4. Препарат надо было водить подкожно 2 раза в сутки, за 40–60 мин. до приема пищи. Созданная в дальнейшем пролонгированная форма эксенатида требовала введения 1 раз в неделю. Эксенатид короткого действия сменил ликсисенатид, позиционируемый как прандиальный регулятор и вводимый 1 раз в день. Все производные экзендина-4 характеризуются низкой гомологичностью эн-

догенному ГПП-1. Первым представителем аналогов человеческого ГПП-1 стал практически полностью гомологичный нативному ГПП-1 человека лираглутид – препарат суточного действия, который сегодня широко используется не только для лечения СД2, но и в дозе 3 мг (препарат «Саксенда») для лечения ожирения. Для улучшения желудочно-кишечной переносимости начальная доза лираглутида составляет 0,6 мг с постепенным ее увеличением на 0,6 мг 1 раз в неделю. В соответствии с инструкцией, применение препарата рекомендовано для длительного применения в качестве дополнения к низкокалорийной диете и усиленной физической нагрузке с целью коррекции массы тела у взрослых пациентов с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> (ожирение) или  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> и  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела) при наличии хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания/состояния (такого как предиабет, СД2, артериальная гипертензия, дислипидемия или синдром обструктивного апноэ сна).

Затем в клиническую практику пришли препараты пролонгированного действия – дулаглутид, семаглутид (зарегистрирован в РФ с августа 2019 г.) и албиглутид.

В январе 2020 г. в Европейском Союзе был зарегистрирован еще один аналог человеческого ГПП-1 длительного действия – семаглутид, требующий введения 1 раз в неделю в удобное для пациента время и доступный в виде шприц-ручки для многократных инъекций, основанной на технологии FlexTouch® в дозировках 0,25 mg, 0.5 mg и 1 mg. Семаглутид стал первым в мире препаратом из группы аргПП-1, для которого была создана пероральная форма препарата (препарат Rybelsus компании «Novo Nordisk», дозировка 7 и 14 мг), одобренная FDA 20 сентября 2019 г. Следует отметить, что для пероральной формы семаглутида в рандомизированных клинических исследованиях была установлена сердечно-сосудистая без-

Таблица. Препараты аргПП-1 с различной продолжительностью действия

Фармакологическое название	Оригинальный препарат, производитель	Режим введения
<i>арГПП-1 короткого действия</i>		
Эксенатид	Баета, «АстраЗенека», Великобритания	п/к, 20 мкг 2 раза в сутки утром и вечером перед едой
Ликсисенатид	Ликсумия, «Санофи-Авентис», Франция	п/к, 20 мкг 1 раз в сутки до еды
<i>арГПП-1 длительного действия</i>		
Эксенатид пролонгированного действия	Баета Лонг, «АстраЗенека», Великобритания	п/к, 2 мг 1 раз в неделю
Лираглутид	Виктоза Саксенда «Ново Нордиск», Дания	обычно 1,2 мг (до 1,8 мг) 3 мг п/к, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи
Дулаглутид	Трулисити, «Эли Лилли энд Компани», США	п/к, обычно 1,5 мг 1 раз в неделю
Албиглутид	Эперзан, «Глаксо Смит Кляйн», Великобритания	п/к, 30 мг 1 раз в неделю
Семаглутид	Оземпик, «Ново Нордиск», Дания Рибелсус, «Ново Нордиск»	– п/к, обычно 0,5 мг 1 раз в неделю – per os, 14 мг

опасность, но не продемонстрирована способность уменьшать сердечно-сосудистый риск. Однако, удобство оральной формы семаглутида и выраженность его эффекта может в перспективе гарантировать ему лидерство среди СП данного класса. Предполагается, что за счет большей, чем у лираглутида, липофильности и распространенности накопления семаглутида в центральной нервной системе, препарат будет более эффективен в контроле аппетита и снижении массы тела, что позволит внести ожирение и избыточную массу тела в число показаний к его назначению.

Применение арГПП-1, как правило, хорошо переносится, хотя часто бывает сопряжено с тошнотой и другими побочными эффектами со стороны ЖКТ. Данные побочные эффекты, как правило, являются легкими и преходящими и обусловлены прямым и косвенным действием арГПП-1 на ЖКТ.

При назначении препаратов класса арГПП-1 необходимо учитывать функциональное состояние почек у пациента. Данных о применении лираглутида и эксенатида у пациентов с почечной недостаточностью очень мало. В соответствии с актуальными инструкциями по применению препаратов назначение лираглутида, дулаглутида и семаглутида не рекомендуется при терминальной почечной недостаточности (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), эксенатида и ликсисенатида – при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Возможно, в ближайшее время эти ограничения будут пересмотрены.

С учетом результатов многочисленных многоцентровых международных исследований эффективности и кардиоваскулярной безопасности арГПП-1 в российские клинические рекомендации 2019 г. «**Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом**» [1] была внесена информация о том, что в ряде клинических ситуаций (наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и их факторов риска, ХСН, хронической болезни почек (ХБП), ожирения, риск развития гипогликемии) определенные классы СП (или отдельные препараты) имеют доказанные преимущества. Агонисты рецепторов ГПП-1 доказали свои преимущества при использовании их у пациентов с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Причем, наиболее эффективными они оказались в снижении рисков, ассоциированных с атеросклерозом. Назначение арГПП-1 рекомендовано при АССЗ, для снижения риска или прогрессирования ХБП, а также у пациентов с высоким риском гипогликемии.

С учетом рекомендаций по персонализированному выбору сахароснижающего препарата следует отдавать предпочтение арГПП-1 в следующих клинических ситуациях [1]:

1. У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском для первичной профилактики АССЗ (наряду

с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2)).

2. При наличии АССЗ: ИБС (ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой) (наряду с иНГЛТ-2). У пациентов с сердечной недостаточностью преимущество принадлежит препаратам группы иНГЛТ-2, эффекты арГПП-1 являются нейтральными.

3. При наличии ХБП стадии 1-3б (СКФ ≥ 30 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>) для замедления прогрессирования нефросклероза. Лираглутид, дулаглутид и семаглутид могут быть использованы и при ХБП стадии С4.

4. При ожирении (наряду с иНГЛТ-2 и метформином) все арГПП-1 способны оптимизировать пищевое поведение и способствуют снижению веса.

5. Препараты обладают глюкозозависимым действием в отношении инсулиновой секреции и продукции глюкагона, обладают крайне низким риском развития гипогликемических состояний, поэтому безопасны у пациентов с повышенным риском гипогликемии.

6. При ХСН все арГПП-1 нейтральны, не ухудшают прогноз, что делает возможным их назначение вместе или вместо инсулина даже на завершающем этапе сердечно-сосудистого континуума.

Комбинация арГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 считается нерациональной и не рекомендуется к применению.

В соответствии с рекомендациями **Европейской ассоциации изучения диабета и Европейского общества кардиологов** 2019 г. [10] арГПП-1 (наряду с иНГЛТ-2) являются препаратами первой линии терапии в случае наличия у пациента АССЗ или высокого/очень высокого кардиоваскулярного риска. Метформин назначается таким пациентам дополнительно при недостижении целевого уровня HbA1c на монотерапии препаратом одного из перечисленных классов. СП препараты других классов рассматриваются, как препараты третьей линии. При отсутствии у пациента АССЗ или факторов высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска, терапию начинают с метформина, а арГПП-1 рассматриваются, как препараты второй линии (наряду с иНГЛТ2, иДПП-4 и тиазолидионами).

Согласно обновленным в 2020 г. рекомендациям **Американской диабетической ассоциации** [9], метформин – препарат первой линии медикаментозной терапии при СД2. При недостижении целевого уровня HbA1c терапия должна быть дополнена препаратами, имеющими доказанные преимущества в определенных клинических ситуациях. Агонисты рецепторов ГПП-1 рекомендуются:

1. При наличии АССЗ или высокого риска его развития (возраст ≥ 55 лет и стеноз коронарных, каротидных или периферических артерий > 50% диаметра сосуда, или гипертрофия левого желудочка). Предпочте-

ние отдается аргПП-1 с доказанным положительным влиянием на сердечно-сосудистые риски.

2. У пациентов с ХСН или ХБП аргПП-1 с доказанными преимуществами при сердечно-сосудистых заболеваниях относятся к третьей линии терапии (после метформина и инГЛТ-2) или второй линии (после метформина) при непереносимости инГЛТ-2, противопоказаниях к их использованию или недостаточной для их назначения почечной функции.

3. При повышенном риске гипогликемии как препараты второй/третьей линии терапии (наряду с инГЛТ-2, ингибиторами ДПП-4, тиазолидиндиолами).

### Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019.

2. Бова А. А., Громова Ю. М., Рудой А. С., Курлянская Е. К. Кардиоваскулярные риски у пациентов с сахарным диабетом: Руководство для врачей / А. А. Бова [и др.]. – Минск: НиктаГрафиксПлюс. – 2020. – 188 с.

3. Галстян Г. Р., Каратаева Е. А., Юдович Е. А. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2017;20(4):286-298.

4. Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Мищенко Н. К. Анализ сердечно-сосудистой безопасности современных сахароснижающих препаратов / Кардиология. – М: 2019; 7 (59): 76-83.

### References

1. *Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным diabetom* / Pod redakciej I. I. Dedova, M. V. Shestakovej, A. Yu. Majorova. – 9-j vypusk (dopolnenyj). – M.; 2019.

2. Bova A. A., Gromova Yu. M., Rudoj A. S., Kurljanskaya E. K. Kardiovaskulyarnye riski u pacientov s saharным diabetom: Rukovodstvo dlya vrachej / A. A. Bova [i dr.]. – Minsk: Nikta-GrafiksPlyus. – 2020. – 188 s.

3. Galstyan G. R., Karataeva E. A., Yudovich E. A. Evolyuciya agonistov receptorov glyukagonopodobnogo peptida-1 v terapii saharного diabeta 2 tipa // Saharnyj diabet. 2017;20(4):286-298.

4. Mkrtyunyan A. M., Markova T. N., Mishchenko N. K. Analiz serdechno-sosudistoj bezopasnosti sovremennyh saharosnizhayushchih preparatov / Kardiologiya. – M: 2019; 7 (59): 76-83.

4. Для снижения веса как препараты второй линии (наряду с инГЛТ2). Предпочтение отдается препаратам с хорошей эффективностью в отношении контроля веса.

Таким образом, представители уникального класса СП аргПП-1 обладают выраженным глюкозозависимым сахароснижающим эффектом, имеют доказанное кардио- и нефропротективное действие, эффективны в контроле массы тела у пациентов ожирением. Применение препаратов данного класса имеет перспективы в гепатологии (уменьшение выраженности стеатоза печени), в профилактике развития СД2 и в лечении вторичных форм сахарного диабета.

5. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца – опасный коктейль. А. Ю. Федоров / Современная Кардиология: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», № 3 (13), 2019. – С. 4–5.

6. Тюренков И. Н., Бакулин Д. А., Д. В. Куркин, Е. В. Волотова Кардиоваскулярные эффекты инкретиномиметиков и их терапевтический потенциал / ВЕСТНИК РАМН /2017/ 72 (1). – С. 66–75.

7. FDA. Guidance for industry diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring: FDA. 2008; 1-8

8. IDF Diabetes Atlas 8th edition 2017

9. Standards of medical care in diabetes – 2020: American Diabetes Association / Diabetes Care (2020); 43 (Suppl. 1): 224 s.

10. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / European Heart Journal (2019) 00, 1-69.

5. *Saharnyj diabet i ishemicheskaya bolezny' serdca – opasnyj koktejl'*. A. Yu. Fedorov / Sovremennaya Kardiologiya: ООО «Izdatel'skij dom «ABV-press», № 3 (13), 2019. – S. 4–5.

6. Tyurenkov I. N., Bakulin D. A., D. V. Kurkin, E. V. Volotova Kardiovaskulyarnye efekty inkretinomimetikov i ih terapevticheskij potencial / VESTNIK RAMN /2017/ 72 (1). – S. 66–75.

7. FDA. Guidance for industry diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring: FDA. 2008; 1-8

8. IDF Diabetes Atlas 8th edition 2017

9. Standards of medical care in diabetes – 2020: American Diabetes Association / Diabetes Care (2020); 43 (Suppl. 1): 224 s.

10. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / European Heart Journal (2019) 00, 1-69.

Поступила 06.05.2021