

ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА:

ВОПРОСЫ ВЫБОРА САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ПРЕПАРАТА

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) неуклонно возрастает. В России, как и во многих странах, СД является социально значимым заболеванием, при этом пациенты с СД 2 типа составляют 85–90% от общего количества лиц с диабетом. Выработка тактики лечения больных СД 2 в настоящее время является одной из самых актуальных задач современной медицины.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сахароснижающая терапия, фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 и метформина.

E.V. BIRYUKOVA, MD, Prof.

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS: SELECTING THE RIGHT OF ANTIHYPERGLYCEMIC MEDICATION

The incidence of diabetes mellitus (DM) is steadily increasing. In Russia, as in many countries, diabetes is a socially significant disease, while patients with type 2 diabetes account for 85–90% of the total number of people with diabetes. The development of optimal treatment tactics for diabetes mellitus is now one of the most urgent tasks of modern medicine.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, fixed-dose combination of DPP-4 inhibitor + metformin.

При недостаточно эффективном лечении СД 2 может значительно ограничивать жизнь пациентов, приводить к ранней инвалидизации и преждевременной смертности из-за развития сосудистых осложнений, которые и определяют тяжесть недуга и ущерб, причиняемый обществу. Современная стратегия сахароснижающей терапии направлена на предупреждение прогрессирования заболевания и развития хронических осложнений, ведущей причиной чего является глюкозотоксичность.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 57 лет, обратилась с жалобами на прибавку массы тела, повышенный аппетит.

Анамнез заболевания: росла и развивалась нормально. В юности активно занималась спортом, с 45 лет отмечает постепенное увеличение массы тела. Два года назад при пробе с нагрузкой глюкозой выявлено НТГ, были даны рекомендации по модификации образа жизни. При очередном обследовании выявлено повышение глюкозы крови натощак до 9,0 ммоль/л, при повторном исследовании – 8,9 ммоль/л, был поставлен диагноз СД 2 типа и назначен метформин по 850 мг 2 р/сут, доза которого в дальнейшем была увеличена до 2000 мг/сут.

Анамнез жизни: образование – высшее (преподаватель). Не курит, алкоголь не употребляет; малоподвижный образ жизни. Наследственность отягощена СД, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): отец страдает СД 2, у матери был инфаркт миокарда (в 65 лет). Физиологическая менопауза с 49 лет. Перенесенные заболевания: детские инфекции, холецистэктомия, артериальная гипертензия (с 50 лет), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В настоящее время регулярно принимает метформин (2000 мг/сут), фозиноприл (40 мг/сут), индапамид ретард (1,5 мг/сут), урсодезоксихолевую кислоту (750 мг/сут).

При физикальном осмотре выявлено: рост – 162 см, вес – 85,5 кг, ИМТ – 32,6 кг/м², окружность талии – 91 см. Кожные покровы – обычной окраски и влажности; отеков нет. Аускультация легких – без особенностей; частота дыхания – 17 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2 тона на аорте; частота сердечных сокращений – 70 в 1 мин. АД – 140/82 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный; печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, безболезненна, однородной структуры.

При проведении лабораторных исследований получены следующие результаты:

- клинический анализ крови: в норме; клинический анализ мочи: в норме, за исключением глюкозурии (10,8 ммоль/л);
- биохимический анализ крови: общий белок – 70 г/л, гликемия – 9,4 ммоль/л, мочевины – 5,8 ммоль/л, креатинин – 87 мкмоль/л, АСТ – 38 е/л, АЛТ – 64 е/л, общий холестерин (ХС) – 6,5 ммоль/л, триглицериды – 2,1 ммоль/л; ХС ЛПНП – 3,0 ммоль/л; ХС ЛПВП – 1,2 ммоль/л, общий кальций – 2,3 ммоль/л, натрий – 138,0 ммоль/л; СКФ – 64 мл/мин/1,73 м²;
- HbA1c – 8,3%, постпрандиальная гликемия – 12,0 ммоль/л;
- ТТГ – 2,52 мМЕ/л.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 72 в 1 мин. Гипертрофия левого желудочка.

ЭхоКГ: синусовый ритм, ЧСС 88 в 1 мин, гипертрофия левого желудочка (толщина стенок – 1,4 см), зона локальной гипокинезии не выявлена, ФВ – 62%.

УЗИ органов брюшной полости: эхопризнаки НАЖБП. Консультация окулиста, заключение: ОУ – непролиферативная ретинопатия.

Таким образом, у нашей пациентки СД 2 на фоне ожирения 1 степени, артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии с существенным отличием отдельных

Таблица 1. Целевые показатели контроля липидного обмена (женщины)

Показатели	Целевые значения, ммоль/л
Общий холестерин	< 4,5
Холестерин ЛПНП	< 2,5*
Триглицериды	< 1,7
Холестерин ЛПВП	> 1,3

* – для лиц с ССЗ и/или ХБП С3а и более < 1,8 ммоль/л или снижение уровня холестерина ЛПНП на 50% и более от исходного

показателей от целевых уровней (табл. 1). Также у пациентки выявлены микроальбуминурия (МАУ) и незначительное снижение СКФ.

СД 2 проходит в своем развитии несколько стадий. Начальные нарушения углеводного обмена возникают за 6–8 лет до момента диагностики СД 2. При манифестации СД 2 секреция инсулина в среднем снижается на 50%, а чувствительность тканей к инсулину – на 70%. Именно этот период заболевания представляется наиболее значимым для предотвращения дальнейшей потери инсулиносекреторного потенциала β-клеток, от которой зависит результат терапии.

Окончательный диагноз СД 2 уточняется рядом лабораторных исследований, основанных на диагностических критериях ВОЗ (1999–2006) (табл. 2) [1].

Таблица 2. Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2006)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 ч после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 ч после ПГТТ	≥ 11,1	≥ 11,1
Или случайное определение	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушение толерантности к глюкозе		
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 7,0
Через 2 ч после ПГТТ	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
Через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	< 7,8	< 7,8

Примечание. Натощак – уровень глюкозы утром после предварительного голодания не менее 8 ч и не более 14 ч. Случайное – уровень глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

С 2011 г. для диагностики СД 2 одобрено использование уровня HbA1c – интегрального показателя, который отражает средний уровень гликемии за предшествующие 2–3 мес. (табл. 3).

Таблица 3. Уровень HbA1c в диагностике нарушений углеводного обмена

Уровень HbA1c, %	Характеристика состояния
<5,7	Норма
5,7–6,4	Высокий риск СД
≥6,5	СД

Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

Лечение СД 2 у коморбидной пациентки является сложной клинической задачей, ее решение в первую очередь заключается в персонализированном подходе к пациентке с определением индивидуального целевого уровня HbA1c – основы выбора стратегии фармакотерапии. Выбор индивидуальных целей лечения СД 2 зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии (табл. 4).

Таблица 4. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилый и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни

С учетом клинического профиля индивидуальный целевой уровень HbA1c для нашей пациентки – <7,0%.

Прежде чем переходить к вопросам фармакотерапии СД 2, следует подчеркнуть важность немедикаментозных подходов к лечению и проведения регулярного самоконтроля гликемии (СКГ), без которых любая фармакотерапия будет неэффективна.

Основная цель фармакотерапии СД 2 – снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений посредством достижения целевых параметров гликемического контроля. Сложная патофизиология СД 2 является обоснованием фармакотерапии с воздействием на различные патогенетические нарушения, которая обеспечит

большой сахароснижающий потенциал и поддержание оптимального контроля гликемии по мере прогрессирования заболевания

Согласно Российскому алгоритму специализированной медицинской помощи больным СД, предлагаются старт и интенсификация сахароснижающей терапии в зависимости от исходного уровня HbA1c с поэтапным включением сахароснижающих средств [1]. Современные тенденции фармакотерапии СД 2 заключаются в предпочтении подходов, направленных на замедление и предотвращение нарушения функции β -клеток, широкое применение комбинированной терапии, а также предотвращение клинической инерции [2].

В обсуждаемой клинической ситуации с учетом прогрессирующего характера заболевания, неудовлетворительного контроля гликемии на фоне метформина необходимо интенсифицировать сахароснижающую терапию. Приоритет должен быть отдан препаратам с минимальным риском гипогликемических состояний.

Возможности лечения заболевания значительно расширились с внедрением в клиническую практику фиксированных комбинаций (ФК), поскольку разнонаправленное действие составляющих ФК на патогенетические механизмы развития СД 2 приводит к усилению клинико-фармакологических эффектов и, соответственно, к улучшению клинических исходов [3]. Аргументом в пользу применения ФК является и решение проблемы низкой приверженности больных СД 2 лечению, повышение которой – один из наиболее реальных способов улучшения его результатов. Упрощение схемы фармакотерапии, простой и удобный режим дозирования представляют собой одну из эффективных стратегий лечения СД 2, ибо сокращают возможность отклонений от режима приема и соблюдения конкретных дозировок препаратов.

В этом плане интерес представляет первый масштабный метаанализ S. Han et al. [4], в котором сравнивалась эффективность контроля гликемии при использовании ФК и свободной комбинации. Он был основан на результатах 10 клинических исследований с участием 70 573 пациентов с СД 2. Применение ФК ассоциировалось с более низким уровнем HbA1c; средняя разница по данному показателю между группами составила -0,53% (95% ДИ: -0,78 -0,8; $p < 0,0001$).

В последние годы особое внимание клиницисты уделяют комбинации ингибитора ДПП-4 и метформина [5, 6]. Одновременное воздействие на различные патофизиологические нарушения обеспечивает большой сахароснижающий потенциал: согласно результатам исследований, снижение HbA1c может достигать 1,7% (рис. 1). Основной точкой приложения ингибиторов ДПП-4 является фермент ДПП-4, ингибирование которого замедляет деградацию эндогенных глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП), тем самым пролонгируя их взаимодействие с собственными рецепторами и физиологическое действие. Продлевающие активность эндогенных инкретинов ингибиторы ДПП-4 обладают глюкозозависимым механизмом действия, благодаря чему имеют высокую степень безопасности.

Механизм действия ингибиторов ДПП-4 дополняет основные фармакологические эффекты метформина, которые обусловлены несколькими механизмами, не связанными со стимуляцией секреции инсулина β -клетками. Это результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой тканей, хотя преобладающим является влияние на гепатическую продукцию глюкозы. За антигипергликемический эффект метформина ответственны несколько механизмов, причем основное его действие осуществляется

на уровне митохондрий гепатоцитов [7, 8]. Молекулярной мишенью действия метформина является аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФК), ключевой фермент клеточного метаболизма и энергетического баланса. Опосредованная метформином активация АМФК приводит к восстановлению энергетического гомеостаза путем увеличения поглощения глюкозы в скелетных мышцах и подавления глюконеогенеза в печени. Кроме того, метформин модулирует активность инкретиновой оси и повышает уровень ГПП-1, что выступает как дополнительный довод в пользу применения комбинации метформина и ситаглиптина для лечения СД 2 [9].

Метформин быстрого высвобождения (БВ) требует двукратного приема в сутки. Использование лекарственной формы препарата медлен-

Рисунок 1. Стартовая комбинированная терапия ситаглиптином и метформином обеспечивает снижение уровня HbA1c на протяжении 104 недель

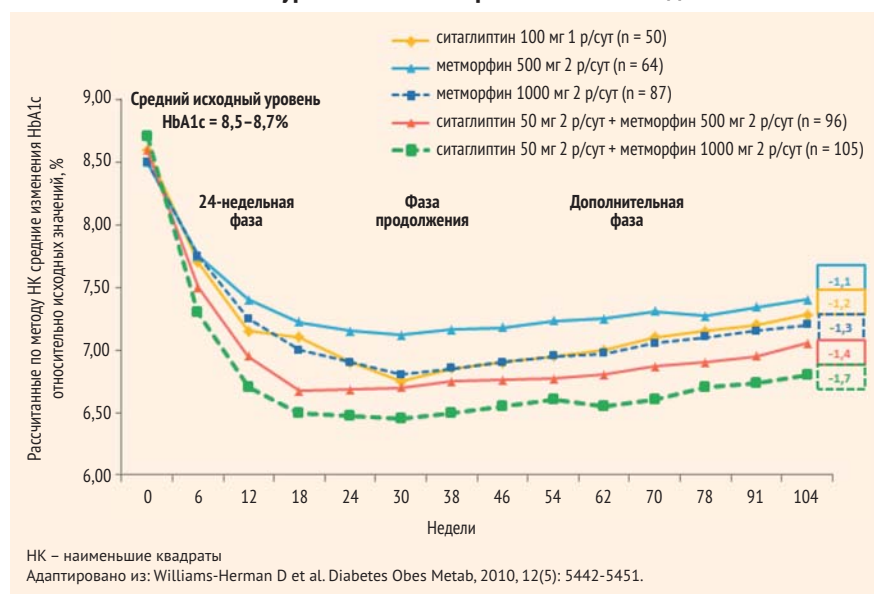
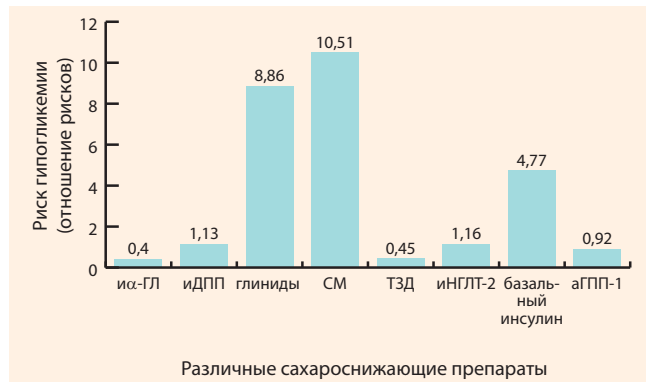


Рисунок 2. Риск гипогликемии по сравнению с плацебо при добавлении к метформину различных сахароснижающих препаратов [10, 11]



ного высвобождения (МВ), или Лонг (принимается один раз в день), позволяет обеспечить такую же эффективность, как и при лечении метформином БВ и важные преимущества в виде уменьшения нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, что в целом способствует улучшению переносимости и повышению приверженности лечению.

Важно, что такая комбинация характеризуется низким риском гипогликемий (рис. 2). Уместно напомнить, что применение метформина непосредственно не вызывает высвобождение инсулина, а в свою очередь иДПП-4

обладают глюкозозависимым сахароснижающим эффектом (т.е. оказывают влияние на β -клетки только при повышенном уровне гликемии). Безусловным преимуществом комбинации ситаглиптина и метформина в качестве сахароснижающей терапии является и нейтральное влияние на массу тела нашей пациентки с СД 2.

Идея сочетания двух сахароснижающих препаратов с наиболее безопасным профилем действия воплотилась в создании инновационной ФК ситаглиптина и метформина МВ – Янумет Лонг (ситаглиптин 50 мг + метформин 1000 мг), что расширяет возможности современной комбинированной терапии СД 2. Препарат применяют всего один раз в сутки, что положительно сказывается на приверженности больных СД 2 лечению. Важно, что каждый из компонентов в составе препарата Янумет Лонг давно используется в клинической практике и имеет большую доказательную базу [7, 8, 12, 13].

Таким образом, в обсуждаемом клиническом случае наиболее целесообразной представляется комбинация метформина и и-ДПП 4, которая обладает всеми преимуществами одновременного назначения препаратов этих 2-х групп – высокой эффективностью, низким риском гипогликемии и нейтральным влиянием на массу тела; а в случае применения ФК дополнительным достоинством – возможностью однократного суточного приема.

Наряду с рекомендациями по немедикаментозной терапии пациентке был назначен Янумет Лонг 50/1000 мг однократно вечером 2 табл., во время ужина. Одновре-

ЖНВЛП
Янувия входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов⁶

Янумет

- ✓ Фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, эффективно снижает уровень HbA1c на 3,6%. Ситаглиптин обладает доказанной безопасностью с 10-летним опытом применения.^{1,2,7}
- ✓ Эффективная фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина. Ситаглиптин в комбинации с метформином не увеличивает риск развития гипогликемий и может приводить к снижению массы тела.^{3,4,5}
- ✓ Препарат выбора для стартовой терапии пациентам с СД 2 типа и уровнем HbA1c от 7,6-9,0%.³

Янувия первый партнер к метформину³

В 2007 году Медалью Галена за лучший фармацевтический продукт награждена компания «Merck&Co.» за препарат Янувия (ситаглиптин)⁸

10-летний опыт применения ситаглиптина⁷

Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУВИЯ® (ситаглиптин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей младше 18 лет.

С осторожностью: почечная недостаточность, панкреатит.

Основные побочные эффекты: гипогликемия, боль в животе, диарея. В постмаркетинговых исследованиях (весь с препаратом не установлен) – реакции гиперчувствительности, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным и без летального исхода. Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУМЕТ® (ситаглиптин + метформин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, сахарный диабет 1 типа, заболевание почек или снижение функции почек, состояние гипоксии, острый или хронический метаболический ацидоз, проведение инсулинотерапии после хирургических операций и травм, печеночная недостаточность, алкоголизм, беременность, лактоацидоз, период грудного вскармливания, применение в течение не менее чем 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радионуклидных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: у пожилых.

Основные побочные эффекты: диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм, рвота, головная боль, гипогликемия, боль в животе.



Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста ознакомьтесь с полной инструкцией применения, предоставленной компанией-производителем.
Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.
Адрес: ООО «МФД Фармасьютикалс», Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1, БЦ «Павловский»
Тел: +7 495 916-71-00; факс: +7 495 916-70-94; www.msd.ru ПАБ-1173008-0008.02.2016

* по сравнению с комбинацией сульфонилмочевина + метформин.

1. Engel SS et al. Endocr Pract. 2013;19:751-757

2. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queries/cfm>

3. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 7-й выпуск, 2015

4. Jechovalet A et al. Diabetes Obes Metab. 2013;15:160-168

5. Valensi P et al. Diabetes & Metabolism 41 (2015) 231-238

6. Перечень ЖНВЛП. Распоряжение правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р, г. Москва, приложение № 1

7. <http://clinicaltrials.gov>

8. <http://galienfoundation.org/en/website/hall-of-fame/prix-galien-usa-winners>

Янумет®
(ситаглиптин/метформин, MSD)

1 раз в день
Янувия®
(ситаглиптин, MSD)

менно рекомендована терапия статинами – розувастатин 10 м/сут, поскольку показатели липидного спектра крови не соответствовали целевым для больных СД 2. Рекомендовано продолжить антигипертензивную терапию (ИАПФ + тиазидоподобный диуретик), т. к. достигнут контроль уровня АД.

Оценка эффективности лечения через 3 мес. показала, что удалось добиться снижения уровня HbA1c до целевого – 6,8%, гликемии натощак и постприандальной – < 7 ммоль/л и 9 ммоль/л соответственно, уровень АД составил 136/80 мм рт. ст., концентрация ХС ЛПНП снизилась до 2,3 ммоль/л. При наблюдении за пациенткой на протяжении 2-х лет сохранялся достигнутый гликемический контроль.

Для нашей пациентки важен вопрос долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающей терапии. С учетом наличия кардиоваскулярных факторов риска (СД 2, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, микроальбуминурия) у нашей пациентки преимущество препарата Янумет Лонг также состоит в хорошем профиле безопасности каждого из компонентов ФК в отношении риска развития ССЗ.


В частности, в масштабном исследовании TECOS ситаглиптин показал высокую кардиоваскулярную безопасность, включая отсутствие повышения риска сердечной недостаточности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности [14].

Собственно инсулинорезистентность (ИР), вне зависимости от других значимых факторов риска ангиопатий, включая гипергликемию, дислипидемию, курение, значимо увеличивает предрасположенность к развитию ССЗ, способствуют развитию их неблагоприятного прогноза [15]. Кроме того, степень ИР является независимым предиктором прогрессирования поражения почек [16].

В отношении метформина еще со времен исследования UKPDS была отмечена способность препарата предот-

вращать макроваскулярные осложнения СД 2, не повышая при этом гипогликемических рисков, не оказывая влияния на массу тела. В дальнейшем и другие исследования показали снижение сердечно-сосудистой и общей смертности среди больных СД 2, получавших метформин в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. В частности, результат Канадского ретроспективного анализа базы данных пациентов (Saskatchewan Health databases, n = 12 272) показал значительное сокращение общей и сердечно-сосудистой смертности на 40% и 36% соответственно [17]. В исследовании PRESTO (Prevention of Restenosis with Trilast and its Outcomes) применение метформина ассоциировалось с улучшением прогноза – снижением риска развития всех клинически значимых событий (28%), инфаркта миокарда (69%) и смертности от всех причин (61%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует возможность эффективного и безопасного контроля уровня глюкозы крови у пациентки с СД 2, начиная со старта сахароснижающей терапии. Сохраняя все известные достоинства ситаглиптина и метформина МВ (эффективный контроль гликемии, низкий риск гипогликемий, нейтральное влияние на массу тела, хороший профиль безопасности), новая форма – Янумет Лонг позволяет улучшить приверженность лечению СД 2. Применение ФК Янумет Лонг на различных этапах терапии заболевания делает достижение и поддержание безопасного долгосрочного гликемического контроля вполне реальной целью и имеет определяющее значение для улучшения прогноза СД 2. 

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 8-й выпуск. М., 2017/ Standards of specialized medical care in diabetes. Edited by Dedov II, Shestakova MV, 8th Issue. M., 2017.
- Bianchi C, Daniele G, Dardano A, Miccoli R, Del Prato S. Early Combination Therapy with Oral Glucose-Lowering Agents in Type 2 Diabetes. *Drugs*, 2017, 77(3): 247-264.
- Scherthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med*, 2010, 27(7): 739-743.
- Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2012, 8(6): 969-977.
- Liu Y, Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(2): 111-117. doi: 10.1111/dom.12128. Epub 2013 Jun 5.
- Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(1): 30-37. doi: 10.1111/dom.12174. Epub 2013 Jul 16.
- Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2013, 5: 6. doi.org/10.1186/1758-5996-5-6.
- Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, Mikiciuk-Olasik E, Sikora J. Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Current Pharmaceutical Design*, 2017, 23: 1-19.
- Shimura K, Negoro T, Shimizu S et al. Metformin modulates GLP-1- and GIP-mediated intracellular signaling under normoglycemic conditions. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, 2013, 3: 263-270.
- Liu S-C et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2012, 14: 810-820.
- Zhang Q et al. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014 Sep, 105(3): 313-321. doi: 10.1016/j.diabres.2014.06.006. Epub 2014.
- Ahrén B. Use of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2010, 3: 31-41.
- Engel SS, Golin GT, Shapiro D et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2013, 12(1): 3. www.cardiab.com/content/12/1/3.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-242.
- Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16(7): 419. doi: 10.1007/s11883-014-0419-z.
- De Cosmo S, Menzaghi C, Prudente S, Trischitta V. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28: 29-36.
- Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea Monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25: 2244-2248.
- Kao J, Tobis J, McClelland RL. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 1347-1350. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.02.028.