

Гликемический контроль и сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета

И.В. Друк[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8317-7765>, drukinna@yandex.ru

С.С. Сафронова, <https://orcid.org/0000-0001-5852-2782>, svetasafronova1997@gmail.com

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

За последние несколько десятилетий распространенность сахарного диабета (СД) в развитых и развивающихся странах резко возросла, что делает СД ключевым приоритетом здравоохранения во всем мире. Можно предположить, что увеличение продолжительности жизни пациентов с СД существенным образом влияет на показатель распространенности заболевания, поддерживая тенденцию к его увеличению. Пациенты с СД подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний и их неблагоприятных исходов в сравнении с общей популяцией. Патофизиологическая взаимосвязь между гипергликемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями не вызывает сомнений. Контроль гликемии *per se* остается важнейшим условием успешного лечения СД, профилактики хронических осложнений заболевания и смерти. Контроль СД предполагает прежде всего достижение целевых показателей углеводного обмена. Использование гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}), несмотря на известные ограничения чувствительности, стало стандартом оценки гликемического контроля у пациентов с СД. Раннее достижение целевого уровня Hb_{A1c} снижает риск диабетических осложнений, повышает вероятность длительного устойчивого контроля заболевания. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрировано, что более высокий Hb_{A1c} и его большая вариабельность являются управляемыми факторами риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Оптимальная сахароснижающая терапия СД с целью снижения сердечно-сосудистых рисков должна обеспечить достижение целевого уровня гликемического контроля в максимально короткие сроки (первые 3 мес. терапии), удержание целевого уровня гликемии с минимально возможной вариабельностью Hb_{A1c} в последующие годы, должна быть безопасной. Своевременная интенсификация терапии, в том числе с применением инсулина, позволяет предотвратить негативные последствия длительной гипергликемии. Глар-100 имеет высокую эффективность и безопасность в сравнении с другими препаратами инсулина при инициации и интенсификации терапии СД 2-го типа. РинГлар® и Лантус® являются эквивалентными препаратами.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, сердечно-сосудистые заболевания, сахароснижающая терапия, хроническая гипергликемия, биосимиляры инсулина

Для цитирования: Друк И.В., Сафронова С.С. Гликемический контроль и сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2023;17(13):130–140. <https://doi.org/10.21518/ms2023-222>.

Конфликт интересов: И.В. Друк является спикером для Servier, Novo Nordisk, «Берлин-Хеми/А. Менарини», Boehringer Ingelheim. Поиск и анализ материалов для написания данной статьи спонсировались и финансировались компанией «Герофарм», которая не играла никакой роли в анализе или интерпретации данных.

Glycemic control and cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus

Inna V. Druk[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8317-7765>, drukinna@yandex.ru

Svetlana S. Safronova, <https://orcid.org/0000-0001-5852-2782>, svetasafronova1997@gmail.com

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Over the past few decades, the prevalence of diabetes in developed and developing countries has increased dramatically, making diabetes a key health priority worldwide. It can be assumed that an increase in the life expectancy of patients with diabetes significantly affects the prevalence of diabetes, maintaining the trend of its increase. Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) are at higher risk for cardiovascular disease and its adverse outcomes compared to the general population. The pathophysiological relationship between hyperglycemia and cardiovascular disease is beyond doubt. Glycemic control *per se* remains essential for the successful management of diabetes, prevention of chronic complications of the disease and death. Diabetes control involves, first of all, the achievement of target indicators of carbohydrate metabolism. The use of glycosylated hemoglobin (Hb_{A1c}), despite known sensitivity limitations, has become the standard for assessing glycemic control in diabetic patients. Early achievement of the target Hb_{A1c} level reduces the risk of diabetic complications, increases the likelihood of long-term sustainable disease control. Numerous clinical studies have demonstrated that higher Hb_{A1c} and greater Hb_{A1c} variability are manageable risk factors for adverse cardiovascular events. Optimal hypoglycemic therapy for diabetes in order to reduce cardiovascular risks should ensure the achievement of the target level of glycemic control as soon as possible (the first 3 months of therapy), maintaining the target level of glycemia with the lowest possible $HbA1c$ variability in subsequent

years and therapy should be safe. Timely intensification of therapy, including the use of insulin, can prevent the negative consequences of prolonged hyperglycemia. Glar-100 has a high efficacy and safety in comparison with other insulin preparations at the initiation and intensification of DM2 therapy. RingGlar® and Lantus® are equivalent drugs.

Keywords: glycated hemoglobin, cardiovascular diseases, hypoglycemic therapy, chronic hyperglycemia, insulin biosimilars

For citation: Druk I.V., Safronova S.S. Glycemic control and cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):130–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-222>.

Conflict of interest: Inna V. Druk is a speaker for Servier, Novo Nordisk, Berlin-Chemie/A. Menarini, Boehringer Ingelheim. The research and analysis for this article was sponsored and funded by Geropharm, which played no role in the analysis or interpretation of the data.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам во всем мире сахарным диабетом (СД) страдают 537 млн взрослых человек, что составляет 10,5% населения [1]. Только в 2017 г. более 1 млн смертей были связаны с этим заболеванием, что ставит его на 9-е место среди ведущих причин смертности [2].

За последние несколько десятилетий распространенность СД в развитых и развивающихся странах резко возросла, что делает это заболевание ключевым приоритетом здравоохранения во всем мире [3]. Рост глобальной распространенности СД традиционно интерпретируется как результат накопления в популяции факторов риска, что, безусловно, невозможно отрицать [2]. Однако на распространенность заболевания влияет и выживаемость людей с этим заболеванием, а она может увеличиваться по мере старения населения и улучшения медицинского обслуживания. Пациенты с СД по-прежнему подвергаются значительно более высокому риску осложнений по сравнению с людьми без него, но по крайней мере в странах с высоким уровнем дохода (Северной Америке, Европе и Восточной Азии) обнаруживаются положительные тенденции к увеличению продолжительности жизни пациентов с СД. Кроме того, такие показатели, как частота ампутаций нижних конечностей, острые осложнения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сердечно-сосудистая и общая смертность среди пациентов с диабетом, по некоторым данным снижаются. Можно предположить, что увеличение продолжительности жизни пациентов с СД существенным образом влияет на показатель распространенности заболевания, поддерживая тенденцию к его увеличению [4].

В этом контексте заболеваемость СД, а не распространенность заболевания, является лучшим показателем, отражающим уровень популяционного риска развития СД. Недавно опубликованный систематический обзор исследований, оценивавших новые случаи СД у взрослых с 1980 по 2017 г. в 20 странах мира, продемонстрировал, что заболеваемость СД увеличивалась в большинстве групп населения с 1960-х до начала 2000-х гг., после чего появились достоверные тенденции к стабилизации показателя в 30% изученных популяций и даже снижения заболеваемости в 36% зарегистрированных групп населения. Авторы предполагают, что профилактические стратегии, возможно, способствовали снижению заболеваемости СД в последние годы в 66% стран, изученных в этом анализе. В то же время

в странах с низким и средним уровнем дохода абсолютный рост распространенности СД оказался наибольшим, и в итоге в 1/3 изученных популяций (33%) наблюдалась ожидаемая тенденция к увеличению заболеваемости [5].

Обнаруживаемые тенденции к уменьшению количества лет без СД – так называемое омоложение СД и увеличению длительности жизни с СД, вероятно, повлияют и на структуру последствий заболеваний. Может увеличиться доля осложнений, ассоциированных заболеваний и состояний, которые характерны для более старшего возраста, таких как заболевания почек, инфекции, рак, когнитивные расстройства и некоторые другие [6–8].

В свете сказанного эксперты предполагают два варианта развития событий. Если указанные тенденции сохранятся, а подходы к первичной и вторичной профилактике останутся на текущем уровне, можно предположить, что связанные с заболеванием осложнения и расходы на здравоохранение возрастут. Пациенты с СД по-прежнему подвержены более высокому риску ССЗ и их неблагоприятных исходов в сравнении с общей популяцией. Уже сейчас стоимость лечения СД по меньшей мере в 3,2 раза превышает средние расходы на здравоохранение на душу населения, увеличиваясь в 9,4 раза при наличии осложнений [9]. В настоящее время не менее 12% общемировых затрат на здравоохранение (966 млрд долл., повышение на 316% за последние 15 лет) идут на лечение пациентов с СД, его осложнений и сопутствующих ССЗ [1]. Исследование, проведенное И.И. Дедовым и др., продемонстрировало, что в Российской Федерации прямые медицинские затраты на лечение больных СД, его осложнений и сопутствующих заболеваний составили 105 337 руб. на 1 пациента в год; прямые немедицинские затраты – 24 518 руб., непрямые потери – 149 754 руб. Общая средняя стоимость лечения 1 пациента с СД 2-го типа (СД2) в Российской Федерации в 2014 г. достигла 279 609 руб., а стоимость 1 года качественной жизни – 209 417 руб. При этом доля затрат на лекарственную терапию составляла всего 10% от прямых затрат на лечение, тогда как доля затрат на лечение осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний – 67%. Наибольшими косвенными финансовыми потерями государства в общей структуре затрат на оказание медицинской помощи пациентам с СД2 был недополученный в связи с инвалидностью валовой внутренний продукт [10].

Другим вариантом может быть более раннее выявление и более эффективные методы лечения, которые

позволят предотвратить хронические осложнения и таким образом улучшить качество жизни пациентов. Течение заболевания может быть менее тяжелым. Имеющиеся позитивные сдвиги в снижении макрососудистых осложнений СД как основной причины сокращения жизни пациентов большинство экспертов объясняют более широким применением гиполипидемических средств и антагонистов ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы [11, 12]. Действительно, данные нескольких исследований свидетельствуют о том, что риск ССЗ у людей с СД снижается, начиная с 1990-х гг. (табл. 1) [4].

● **Таблица 1.** Динамика риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [4]

● **Table 1.** Changes in risk of adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus [4]

Страна	Годы	Показатель	Изменение, %
Канада	1992–1999	Инфаркт миокарда (пребывания в больнице 3 дня и более)	–16
		Мозговой инсульт	–24
США	1998–2014	Острый коронарный синдром	–51
		Нарушения ритма сердца	–9
		Сердечная недостаточность	–44
		Геморрагический/ишемический мозговой инсульт	–21/–38
Корея	2006–2013	Инфаркт миокарда	–37
		Ишемический/геморрагический мозговой инсульт	–37/–30
		Чрескожные вмешательства	–4
		Аортокоронарное шунтирование	–32
Испания	2004–2010	Инфаркт миокарда	–13
	2003–2012	Аневризма брюшной аорты	+56
	2003–2012	Ишемический мозговой инсульт (первичный диагноз)	–20
Швеция	1996–2003	Инфаркт миокарда / мозговой инсульт (женщины)	–37/–56
		Инфаркт миокарда / мозговой инсульт (мужчины)	–32/–56
Великобритания	2004–2009	Стенокардия	–25
		Инфаркт миокарда (основной или первичный диагноз)	–24
		Мозговой инсульт (основной или первичный диагноз)	–3
		Чрескожные вмешательства	+16
		Аортокоронарное шунтирование	–20
США	1992–2012	Хроническая сердечная недостаточность и (или) инфаркт миокарда	–23
		Мозговой инсульт	–52

В качестве позитивного примера следует рассматривать не только зарубежные данные, но и отечественный опыт. Так, реализация федеральной целевой программы «Сахарный диабет» в 2007–2012 гг. в Российской Федерации привела к увеличению продолжительности жизни больных СД2, снизила среди них смертность на 28,4%, частоту диабетических микрососудистых осложнений, высоких и низких ампутаций [13]. Вполне вероятно, при сохранении таких тенденций в отдаленной перспективе затраты на здравоохранение могут действительно снизиться.

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ, ДОЛГОСРОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Различные патофизиологические механизмы лежат в основе взаимосвязи между СД и ССЗ: инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия. Многочисленные эпидемиологические данные подтверждают патофизиологическую роль гипергликемии, поскольку она оказывает прямое влияние на функцию эндотелия, а также индукцию и прогрессирование атеросклероза. Все эти механизмы ответственны за повреждение сердца и сосудов и представляют собой общие пути развития как макро-, так и микрососудистых осложнений. Важно как можно раньше достичь адекватного управления СД как фактора риска ССЗ, поскольку ранние стадии сердечно-сосудистых осложнений могут присутствовать до выявления заболевания (поздняя диагностика диабета) или формироваться еще на стадии преддиабета.

Контроль заболевания прежде всего предполагает достижение целевых показателей углеводного обмена. Использование гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) стало стандартом оценки гликемического контроля у пациентов с диабетом с тех пор, как Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендовала его использование в 1988 г. Несмотря на известные ограничения чувствительности (табл. 2), определение Hb_{A1c} для характеристики контроля в группах больных СД удобно и продолжает использоваться как в повседневной терапевтической практике, так и в клинических исследованиях.

Два знаковых исследования, DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study), однозначно продемонстрировали преимущество гликемического контроля для отсрочки и снижения частоты осложнений со стороны органов-мишеней. Как известно из результатов исследования UKPDS, положительная динамика гликемического контроля *per se* со снижением Hb_{A1c} на 1% у больных СД2 снижает риск смерти на 21%, острого инфаркта миокарда (ИМ) – на 14%, микрососудистых осложнений – на 37% и заболеваний периферических сосудов – на 43% [14]. Исследование UKPDS показало, что достижение уровня Hb_{A1c} 7,0% при интенсивной терапии с использованием инсулина или сульфонилмочевины (по сравнению с Hb_{A1c} 7,9% в обычной группе) привело к снижению риска микро-, но не макрососудистых исходов на 25% [15].

● **Таблица 2.** Причины ложно низкого или ложно высокого уровня Hb_{A1c}

● **Table 2.** Causes of falsely elevated or lowered Hb_{A1c} levels

Механизм	Ложно низкий уровень Hb_{A1c}	Ложно высокий уровень Hb_{A1c}
Изменение продолжительности жизни или оборота эритроцитов	- Острая и хроническая кровопотеря. - Почечная недостаточность. - Гемолитическая анемия. - Сфероцитоз. - Гиперспленизм. - Беременность. - Введение железа/эритропоэтинстимулирующего агента. - Переливание крови. - Диабет, связанный с муковисцидозом	- Дефицит железа. - Дефицит витамина B_{12}. - Дефицит фолиевой кислоты. - Аспления
Изменение гликирования	Витамин Е в дозах 600–1200 мг в день	Переливание крови
Измененный гемоглобин	Варианты гемоглобина. Гемоглобинопатии	
Артефакты, связанные с анализом	–	- Гипертриглицеридемия. - Гипербилирубинемия. - Уремия. - Ацетилированный гемоглобин, индуцированный аспирином. - Карбоксигемоглобин, связанный с курением

Исследование DCCT выявило, что интенсивная терапия инсулином, приводящая к уровню Hb_{A1c} 7,0% (по сравнению с Hb_{A1c} 9,2% в группе стандартного лечения), снижает риск ретино-, нефро- и нейропатии на 35–70%. На анализе результатов этих двух исследований было сформулировано понятие «метаболическая память» – сохранение эффекта предшествующего гликемического контроля (хорошего или неудовлетворительного) на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений СД вследствие реализации множества по-прежнему не до конца изученных молекулярных механизмов [16–18]. Полагают, что именно феномен метаболической памяти объясняет, почему у пациентов с длительным СД развиваются и прогрессируют осложнения, несмотря на отличный контроль на более поздних стадиях болезни. О важности метаболической памяти в последние годы стали говорить чаще. По некоторым данным, у немалой доли более молодых пациентов уровень гликемии оказывается высоким, даже значительно более высоким, чем у пожилых людей. Неэффективность терапии оказывается более частым феноменом среди людей в возрасте 18–64 лет. Таким образом, в этой обширной категории пациентов трудоспособного возраста создается ситуация упущенных возможностей: не реализуются профилактические эффекты более раннего и более интенсивного лечения, а для системы здравоохранения в целом утрачиваются долгосрочные преимущества управления СД и профилактики его хронических осложнений [19].

Установлено, что раннее интенсивное лечение СД, направленное на достижение жестких целевых показателей гликемии, существенно превосходит эффекты позднего достижения компенсации углеводного обмена после длительного периода неудовлетворительных показателей гликемии в отношении профилактики развития осложнений. В ретроспективном когортном исследовании ($N = 105\,477$ пациентов с впервые выявленным СД2, средний Hb_{A1c} 8,1%) продемонстрировано, что задержка интенсификации терапии при впервые выявленном СД2 в течение года значительно увеличивает ИМ (относительный риск (ОР) 67%; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,39–2,01), сердечной недостаточности (ОР 51%; 95% ДИ 1,25–1,83), мозгового инсульта (МИ) (ОР 51%; 95% ДИ 1,25–1,83) и комбинированной конечной точки (ОР 62%; 95% ДИ 1,46–1,80) [20]. Более того, опубликованные недавно результаты обсервационного проспективного 6,5-летнего наблюдения, показали, что пациенты, достигшие целевого уровня Hb_{A1c} в течение первых 3 мес. лечения, с большей вероятностью сохраняют устойчивый гликемический контроль в течение как минимум двух последующих лет по сравнению с теми, кто не достиг раннего контроля. Основываясь на этих результатах, авторы выдвинули гипотезу, что раннее достижение целевого уровня Hb_{A1c} на момент начала заболевания приведет не только к благоприятным с точки зрения осложнений СД исходам, но и к долгосрочному стойкому контролю гликемии. При этом под долгосрочным устойчивым гликемическим контролем подразумевается поддержание оптимального гликемического контроля (Hb_{A1c} менее 7,0%) от 6 мес. после постановки диагноза до 6 лет без добавления других сахароснижающих средств. В этом исследовании было продемонстрировано, что вариабельность Hb_{A1c} от посещения к посещению была ниже именно среди пациентов с ранним достижением контроля СД [21]. Достигнутый в первые месяцы СД уровень гликемического контроля оказался связанным с вероятностью достижения целевого уровня гликемии при долгосрочном наблюдении. В свою очередь, спустя годы после дебюта диабета плохой или ухудшающийся с течением времени контроль СД значимо связан с развитием хронических осложнений [22].

В этом же контексте интересны результаты *post hoc* анализа исследования ACCELERATE (Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition With Evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes) [23], проведенного, в отличие от UKPDS, уже в эпоху статинов и современных подходов к ведению пациентов повышенного сердечно-сосудистого риска. Исследование ACCELERATE было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым, в котором изучалось применение эвацетрапиба у пациентов с высоким риском ССЗ. Среди 12 092 пациентов, включенных в исследование, у 8236 был СД, из которых у 8145 был проанализирован исходный уровень Hb_{A1c} . В субанализе исследования изучалась связь между исходным показателем Hb_{A1c} и риском сердечно-сосудистых событий на протяжении 30 мес. В качестве первичной конечной точки была выбрана частота основных неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ, нефатальный МИ, реваскуляризацию миокарда или госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии. В итоге было продемонстрировано, что повышение исходного уровня Hb_{A1c} было тесно связано с возникновением первичной конечной точки (оценка Каплана – Майера 12,6–18,2; $p < 0,001$). Повышение исходного уровня Hb_{A1c} также было связано с тройной конечной точкой (смерть, нефатальный ИМ и нефатальный МИ, оценка Каплана – Майера 7,8–11,3; $p = 0,003$), а также с отдельными конечными точками – нефатальным ИМ (оценка Каплана – Майера 3,1–7,0; $p < 0,001$), госпитализацией по поводу нестабильной стенокардии (оценка Каплана – Майера 1,8–5,0; $p = 0,003$) и реваскуляризацией (оценка Каплана – Майера 7,3–11,1; $p = 0,001$), но не с МИ (оценка Каплана – Майера 1,4–2,4; $p = 0,45$). Выводы, к которым пришли авторы анализа: гликемический контроль, измеряемый по Hb_{A1c} , остается прочно и независимо связанным с сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с СД высокого риска, несмотря на использование статинов и близкий к оптимальному уровень холестерина липопротеинов низкой плотности исходно; Hb_{A1c} – независимый предиктор первичной конечной точки (ОР 1,06; 95% ДИ 1,02–1,11; $p = 0,003$) [23].

Маркером важного контроля заболевания при динамическом наблюдении выступает вариабельность гликемии (ВГ), которая в последнее время вызывает все больший интерес как сильный прогностический фактор осложнений СД и смертности. Существует две основные группы показателей, характеризующих вариабельность гликемического контроля: долгосрочная ВГ основана на последовательных определениях в течение более длительного периода времени Hb_{A1c} , уровня глюкозы в плазме крови натощак и постприандально; краткосрочная ВГ – внутри- и межсуточные колебания гликемии [24]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что гликемическая изменчивость, оцененная по уровню глюкозы крови натощак, является потенциальным предиктором избыточного риска ССЗ и смерти, связанных с гипергликемией [25–27]. Долгосрочная вариабельность Hb_{A1c} также связана с риском осложнений СД (табл. 3) [24, 28–34].

Тем не менее нет однозначного мнения, влияет ли вариабельность гликемии на будущий макрососудистый риск после учета раннего периода контроля гликемии (эффект метаболической памяти). Недавно опубликованный ретроспективный когортный анализ более 25 тыс. пациентов с впервые выявленным СД ответил на вопрос о соотношении клинического значения раннего контроля Hb_{A1c} и уровня последующей вариабельности Hb_{A1c} . За клинически значимые абсолютные изменения уровня Hb_{A1c} принимался уровень изменений не менее 0,5%. Было подтверждено, что улучшение гликемического контроля в течение первого года после постановки диагноза СД2 связано со снижением риска последующих MACE (Major Adverse Cardiac Events), тогда как отсутствие контроля Hb_{A1c} в течение длительного периода (4–5 лет) связано либо с отсутствием сердечно-сосудистых преимуществ, либо с худшим прогнозом. При этом наибольшая вариабельность гликемии после первого

года терапии повышала риск развития MACE, что в итоге формировало индивидуальный профиль риска у конкретного пациента. В частности, было показано, что если Hb_{A1c} в течение первого года терапии снижался от уровня 9,5% и больше до менее 7,5%, риск MACE уменьшался на 25% (95% ДИ 0,60–0,94; $p = 0,014$); если показатель вариабельности гликемии после первого года терапии составлял 81–100%, то риск MACE увеличивался на 51% (95% ДИ 1,11–2,06; $p = 0,0096$) [35].

Таким образом, с точки зрения влияния на развитие поражения органов-мишеней важно не только максимально раннее достижение целевого уровня Hb_{A1c} , но и длительное сохранение минимальной вариабельности гликемии, в том числе долгосрочной, определяемой Hb_{A1c} , которая является независимым фактором риска хронических диабетических осложнений. Более того, по результатам вторичного анализа проспективного когортного исследования Look AHEAD вариабельность Hb_{A1c} была оценена как наилучший маркер долгосрочной вариабельности гликемии по сравнению с вариабельностью тощакового уровня глюкозы крови, так как именно вариабельность Hb_{A1c} отражает эффект метаболической памяти и более тесно связана со смертностью от всех причин у пациентов с СД [36]. Действительно, уровни Hb_{A1c} по-прежнему в значительной степени предсказывают будущие сердечно-сосудистые события у пациентов с СД, несмотря на оптимальные показатели липидов, артериального давления и профилактические стратегии, а также недавно обнаруженные эффекты некоторых сахароснижающих препаратов, умеренно или скромно влияющих на Hb_{A1c} , но существенно плеiotропно

● **Таблица 3.** Клиническое значение долгосрочной вариабельности гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа [24, 28–34]

● **Table 3.** Clinical significance of long-term variability in glyce-mic control in type 2 diabetes mellitus [24, 28–34]

Показатель	Основной эффект
Hb_{A1c} , SD	Значительно ассоциируется с прогрессированием диабетической нейропатии, повышенным риском альбуминурии независимо от уровня Hb_{A1c} . Обуславливает самый высокий риск развития альбуминурии, способствуя развитию хронической болезни почек. Связан с повышенным риском смерти от всех причин независимо от основных факторов риска ССЗ и риском макрососудистых событий
Hb_{A1c} , CV	Фактор риска ухудшения функции почек и микроальбуминурии независимо от уровня Hb_{A1c} . Даже при целевом уровне Hb_{A1c} (менее 7%) при высоком CV- Hb_{A1c} наблюдается снижение рСКФ. Связан с риском основных микрососудистых осложнений
Hb_{A1c} , CV и среднее значение Hb_{A1c}	Значимо связаны с риском развития диабетической полинейропатии
Индивидуальное среднее, SD и CV Hb_{A1c}	Сильно ассоциируются со степенью тяжести сердечно-сосудистой автономной нейропатии, тяжестью периферической нейропатии

Примечание. SD – стандартное отклонение; CV – коэффициент вариации; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

влияющих на конечные точки (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа обеспечивают снижение Hb_{A1c} на 0,8–1,8 и 0,8–0,9% соответственно) [37]. Контроль гликемии *per se* остается важнейшим условием успешного лечения СД.

ПРОБЛЕМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Осведомленность об уровнях Hb_{A1c} позволяет клиницистам распознавать дополнительный риск, осуществлять выбор оптимального подхода к лекарственной терапии. Тем не менее многим пациентам не удается достичь целей лечения, несмотря на рекомендации и возможности индивидуального выбора медикаментозной терапии. Одной из важнейших причин этой ситуации является клиническая инертность. Рассматривая проблемы клинической инертности, многочисленные исследования показали, что своевременно неосуществленная коррекция лечения приводит к плохому гликемическому контролю и худшему прогнозу в отношении формирования и прогрессирования осложнений [22, 38, 39].

Метаанализ 26 проспективных когортных исследований с периодом наблюдения от 2,2 до 16 лет, проведенный с целью оценки связи уровня Hb_{A1c} с риском смерти от всех причин и риском других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов среди пациентов с СД2 пытался разрешить противоречивые заключения о связи неудовлетворительного контроля СД с развитием макрососудистых осложнений. В результате было обнаружено, что каждое увеличение Hb_{A1c} на 1% было связано с увеличением риска смерти от всех причин на 15%, повышением смерти от ССЗ – на 25%, риска ССЗ – на 17%, ИБС – на 15%, ИБС со смертельным исходом – на 17%, сердечной недостаточности – на 11%, МИ – на 11%, атеросклероза периферических артерий – на 29% [40]. В частности, данный метаанализ показал линейную зависимость между уровнем Hb_{A1c} и смертностью пациентов с СД, в отличие от целого ряда отдельных проспективных исследований, сообщавших о J- или U-образной зависимости. Наконец, относительно недавно (в 2014 г.) L.W. Arnold et al. был проведен метаанализ наблюдательных исследований, спланированный с учетом неоднозначности имеющихся данных о влиянии Hb_{A1c} на прогноз при СД2 и критики методических подходов ранее опубликованных работ, в том числе и упомянутого исследования Y. Zhang et al. [40]. Указанный метаанализ включил 7 наблюдательных исследований, более 140 тыс. пациентов. Была подтверждена упомянутая ранее J-образная взаимосвязь между значениями Hb_{A1c} и смертностью от всех причин: продемонстрирован повышенный риск смерти от всех причин в группах как с низким, так и с высоким уровнем Hb_{A1c} . На основании анализа авторы указали на необходимость дальнейших исследований, предположив, что своеобразная зона безопасности в терапии СД2 лежит в диапазоне 6–7,5%: наиболее высокие показатели смертности

от всех причин были обнаружены при значениях Hb_{A1c} ниже 6% и выше 7,5% [41].

Непосредственная задача выявления оптимального уровня Hb_{A1c} для предотвращения сердечно-сосудистых событий и (или) смертности была поставлена в последующем систематическом обзоре и метаанализе наблюдательных исследований, опубликованном в 2017 г. Метаанализ установил оптимальный уровень Hb_{A1c} , связанный с наименьшей смертностью от всех причин и сердечно-сосудистой смертностью, в диапазоне от 6,0 до 8,0% в популяции пациентов с СД. В этом исследовании было подтверждено значение Hb_{A1c} как фактора риска смертности и сердечно-сосудистых исходов, а также важность учета не только гипергликемических диапазонов гликемии, но и гипогликемии [42].

Действительно, результаты когортных клинических и эпидемиологических исследований, *post hoc* анализы демонстрируют, что гипогликемия связана с повышенным в 1,5–6 раз риском сердечно-сосудистых событий и смертности (табл. 4) [43].

Гипогликемия – серьезный побочный эффект терапии, в наибольшей степени ассоциированный с применением секретогенов и препаратов инсулина. Следует отметить, что обсуждаемые ранее проблемы обеспечения эффективной и безопасной терапии СД2 стали обсуждаться особенно часто в связи с появлением новых препаратов – биоаналогов (биосимиляров) инсулина. Недавно был опубликован первый систематический обзор 23 исследований восприятия практикующими врачами разных специальностей биоаналогов оригинальных препаратов. Среди различных специальностей увереннее всех использовали биоаналоги гастроэнтерологи (95%), ревматологи (92%), несколько менее активно дерматологи (79%) и диabetологи (75%). При этом отношение врачей к практическому применению биоаналогов существенно разнилось: 54–94% были уверены в назначении биоаналогов, 65–67% испытывали опасения по поводу этих лекарств. Врачи предпочитали оригинальные препараты и назначали биоаналоги в основном пациентам, не знакомым с оригинальным лекарством: переход с оригинального препарата на биоаналог как приемлемый вариант терапии рассматривали менее 51% врачей. Кроме того, исследование показало, что знания врачей о биоаналогах во многих случаях были недостаточными, что могло способствовать редкому назначению препаратов. Так, самооценка знаний оказалась в большом числе случаев (18–66%) завышенной. При этом врачи полагали, что более низкая цена биоаналога по сравнению с оригинальным биологическим препаратом является основным преимуществом, которое никак не связано с их сомнениями в безопасности и эффективности биосимиляра [44].

Между тем по определению биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат – это биологический препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения. Биосимиляры инсулинов – частный пример биоаналоговых препаратов.

- **Таблица 4.** Исследования, проанализировавшие взаимосвязь гипогликемии и сердечно-сосудистых исходов [43]
 ● **Table 4.** Studies that have examined the relationship between hypoglycemia and cardiovascular outcomes [43]

Исследование, год	Гипогликемия	Количество участников, n / медиана длительности наблюдения, лет	Полученные данные
Клинические исследования			
DEVOTE 3, 2018	Тяжелая	7637/2,0	ССЗ: ОР 1,38 (0,96–1,96); смерть от всех причин: ОР 2,51 (1,79–3,50)
EXAMINE, 2017	Тяжелая	5380/1,5	ССЗ: ОР 2,42 (1,27–4,60); ССЗ после тяжелой гипогликемии: ОР 1,60 (0,80–3,20)
ORIGIN, 2013	Тяжелая	12 537/6,2	ССЗ: ОР 1,58 (1,24–2,02); ССС: ОР 1,71 (1,27–2,30); смерть от всех причин: ОР 1,74 (1,39–2,19); смерть от аритмий: ОР 1,77 (1,17–2,67)
ORIGIN, 2013	Легкая	12 537/6,2	Нет ассоциации
VADT, 2011	Тяжелая	1791/5,6	ССЗ: ОР 1,88 (1,03–3,43)
ADVANCE, 2010	Тяжелая	11 140/5,0	ССЗ: ОР 3,53 (2,41–5,17); ССС: ОР 3,79 (2,36–6,08); смерть от всех причин: ОР 3,27 (2,29–4,65)
ACCORD, 2010	Тяжелая	10 194/3,5	Смерть от всех причин: группа интенсивного контроля: ОР 1,41 (1,03–1,93), группа стандартного контроля: 2,30 (1,46–3,65)
Эпидемиологические исследования			
ARIC, 2018	Тяжелая	1209/15,3	ИБС: ОР 2,02 (1,27–3,20); ССС: ОР 1,64 (1,15–2,34); смерть от всех причин: ОР 1,73 (1,38–2,17)
Japanese database, 2016	Тяжелая	58 223/2,3	ССЗ: ОР 3,39 (1,25–9,18)
Vincent Type 2 Diabetes Registry, 2016	Тяжелая	906/10,4	Смерть от всех причин: ОР 2,64 (1,39–5,02); ССС: ОР 6,34 (2,02–19,87)
Joint Asia Diabetes Registry, 2016	Легкая	18 589/3,9	ССЗ: ОР 1,16 (0,94–1,43); смерть от всех причин: ОР 1,03 (0,78–1,36)
CREDIT study, 2016	Тяжелая	2999/4*	ССС: ОР 1,10 (0,34–3,57); смерть от всех причин: ОР 1,22 (0,59–2,53)
UK GP database, 2015	Тяжелая	10 422/4,8	ССЗ вторично: ОР 1,70 (1,09–2,64); ССЗ: ОР 1,50 (1,19–1,88)
Edinburgh Type 2 Diabetes Study, 2014	Тяжелая	1066/4,0	ССЗ: ОР 1,60 (1,13–2,26)
German primary Database, 2013	Тяжелая	25 712/2,0	ССЗ: ОР 2,11 (1,06–4,20)
Taiwan database, 2013	Тяжелая	2500/10,0*	ССЗ: ОР 2,26 (1,93–2,65); ИБС: ОР 1,63 (1,28–2,08); Инсульт: ОР 1,64 (1,29–2,47)
Taiwan database, 2013	Легкая	2500/10,0*	ССЗ: ОР 2,21 (1,98–2,47)
US Veterans Network, 2012	Тяжелая	1522/3,9	ССЗ: ОР 2,00 (1,63–2,44)
Medicare database, 2011	Тяжелая	860 845/1,0	ССЗ: ОР 1,79 (1,69–1,89)

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОР – относительный риск (в скобках указан 95%-й доверительный интервал); СССР – сердечно-сосудистая смерть; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

* Тип описательной статистики не указан.

Доказательство биосимилярности инсулинов – это длительный наукоемкий процесс, обеспечивающий сопоставимость и отсутствие клинически значимых различий между исследуемым и референтным препаратом. Биосимиляр инсулина признается биоэквивалентным, если доказана сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований [45]. Первым примером успешного применения био-

симиляров в диабетологии стал биоаналоговый инсулин гларгин.

Прежде всего следует сказать, что инсулин гларгин 100 Ед/мл (Глар-100) был первым базальным аналоговым инсулином, одобренным в 2000 г. С момента своего утверждения Глар-100 стал одним из наиболее широко используемых и наиболее изученных вариантов базального режима инсулинотерапии во всем мире, эталонным

инсулином, с которым сегодня сравниваются все новые базальные инсулины. Закономерно, что Глар-100 стал первым оригинальным препаратом инсулина, у которого появились биосимиляры. Несмотря на появления базальных инсулинов второго поколения (инсулин деглукдек, Глар-300), демонстрирующих отличительные фармакологические свойства, благодаря накопленной убедительной доказательной базе клинических исследований и двадцатилетней реальной клинической практике Глар-100 занимает существенное место в терапии СД2. Один из последних систематических обзоров, посвященных оценке эффективности и безопасности Глар-100, опубликованный в 2022 г., проанализировал позицию препарата в современной терапии СД2. Обзор включал изучение результатов 63 интервенционных и 16 неинтервенционных сравнительных исследований, опубликованных до 30 сентября 2020 г. и найденных в PubMed (MEDLINE), EMBASE и Кокрейновском реестре контролируемых исследований [46]. В большинстве анализируемых исследований (57 из 79) Глар-100 впервые назначался пациентам, не получавшим инсулин или Глар-100, в 22 исследованиях Глар-100 использовался для интенсификации терапии. Основные выводы, сделанные авторами этого всеобъемлющего систематического обзора, следующие.

1. Начало применения Глар-100 у пациентов с СД2, не получавших инсулин, привело к лучшим результатам в отношении снижения глюкозы крови в сравнении с препаратами предварительно смешанных инсулинов, показало сопоставимые результаты с НПХ-инсулином (нейтральный протамин Хагедорна), базальными инсулинами второго поколения, комбинированными препаратами (инсулин деглукдек/аспарт), а также другими базальными инсулинами первого поколения.
2. Большинство исследований показали, что введение Глар-100 при СД2 связано с более низким риском общих гипогликемических событий по сравнению с другими молекулами инсулина, за исключением базальных инсулинов второго поколения.
3. Большинство исследований по интенсификации Глар-100 показали сопоставимый общий риск гипогликемии со всеми другими режимами приема инсулина, но значительно более низкий риск ночной гипогликемии по сравнению с НПХ-инсулином и предварительно смешанными инсулинами и больший риск по сравнению с базальными инсулинами второго поколения.

Авторы обзора справедливо отмечают, что из 13 анализируемых исследований, в которых имелись сведения о гипогликемии, только в трех сообщалось о существенной разнице между Глар-100 и базальными инсулинами второго поколения. Так, у пациентов, получавших Глар-300, наблюдалась более низкая общая частота гипогликемии по сравнению с Глар-100 (6,4 против 8,5 события в год, $p = 0,042$). Однако в перекрестном исследовании инсулин деглукдек с последующим приемом препарата Глар-100 в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами приводил к меньшим гипогликемическим явлениям, в том числе ночным гипогликемиям, чем у пациентов, получавших Глар-100 с последующим приемом инсулина

деглукдек. Существенной разницы между двумя группами в частоте ночных гипогликемий в остальных исследованиях не наблюдалось. В одном исследовании в группе препарата Глар-100 сообщалось о значительно более низкой частоте тяжелой гипогликемии по сравнению с группой инсулина деглукдек ($p = 0,017$).

Интенсификация инсулинотерапии схемами на основе Глар-100 в большинстве исследований показала значительно лучшие результаты снижения уровня глюкозы по сравнению с инсулином детемир, сопоставимые результаты с НПХ-инсулином, базальными инсулинами второго поколения, комбинированными препаратами (инсулин деглукдек/аспарт) и предварительно смешанными инсулинами.

Авторы систематического обзора подчеркнули эффективность и безопасность Глар-100 по сравнению с другими препаратами инсулина при инициации и интенсификации терапии СД2 [46].

В Российской Федерации зарегистрирован биосимиляр инсулина Глар-100 – препарат РинГлар®. В 2020 г. было проведено двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) тестируемого препарата РинГлар®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл (ООО «Герофарм», Россия) и препарата сравнения Лантус®, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл («Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия). Было продемонстрировано, что препараты РинГлар® и Лантус® имеют сопоставимые ФК- и ФД-профили в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмпа у пациентов с СД1, а также идентичный профиль безопасности. Доверительные интервалы для отношений геометрических средних значений ФК-параметра AUCins.0-τ составил 81,02–120,62%, ФД-параметра AUCGIR0-τ – 85,43–115,64%, что попадает в заданные нормативными документами границы 80–125% для установления сопоставимости между препаратами. Все это позволило сделать вывод о том, что РинГлар® и Лантус® являются эквивалентными [47]. В 2020 г. было завершено сравнительное исследование безопасности (иммуногенности) и эффективности препаратов РинГлар® и Лантус®, продемонстрировавшее сходную безопасность и эффективность [48]. При доказанной биоэквивалентности все показания, противопоказания, нежелательные реакции в особых группах пациентов переносятся на биосимиляр из инструкции по медицинскому применению референтного препарата. Таким образом, полученные результаты позволяют экстраполировать установленную эффективность и безопасность Глар-100 (Лантус®) на РинГлар®, что и определяет его устойчивую позицию в различных вариантах инсулинотерапии СД2.

Принимая во внимание результаты зарубежного исследования по восприятию врачами биосимилярных препаратов, которое мы обсуждали ранее, и отсутствие исследований подобного типа среди российских врачей, вероятно, следует согласиться, что своеобразная образовательная работа важна и для пациентов, и для врачей, и для организаторов здравоохранения. Ожидаемый выход рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина, выполненных

ведущими отечественными экспертами под руководством академика РАН И.И. Дедова, в этом контексте будет своевременным и крайне важным событием. В проекте рекомендаций обсуждаются не только основополагающие положения, касающиеся биосимиляров инсулина (основные понятия, законодательные акты, доказательная база биосимилярности инсулинов, непосредственные рекомендации по клиническому их применению) [44], но и объективно существующие проблемные вопросы (табл. 5).

В частности, указывается на оправданную необходимость в отношении биосимиляров, производимых в странах с низкими регуляторными требованиями [44]. Безусловно, следует согласиться с мнением, что, с одной стороны, биосимиляры демонстрируют снижение затрат на здравоохранение, тем самым повышая доступность лечения для пациентов, с другой стороны, создавая конкуренцию оригинальным препаратам, развитие рынка биосимиляров может косвенно стимулировать разработку фармацевтическими компаниями инновационных препаратов [49]. Все это – признаки совершенно естественного устойчивого процесса развития рынка биологических препаратов, применяемых в диабетологии, имеющего одновременно и очевидные клинические преимущества для конкретных пациентов, и перспективы позитивного влияния на экономику здравоохранения [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тенденции заболеваемости и распространенность СД2 в мире неоднородны, существенным образом различаются между странами с низким уровнем экономического развития, с одной стороны, и высоким и средним уровнем доходов – с другой. Среди последних регистрируется стабилизация или снижение заболеваемости СД2, снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, что может быть примером эффективности профилактических технологий. Установлено, что более высокие Hb_{A1c} и вариабельность Hb_{A1c} являются управляемыми факторами риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Это определяет не утратившие своего значения опосредованные профилактические эффекты сахароснижающих препаратов в отношении развития хронических диабетических осложнений, не зависящие от их возможных побочно-тропных кардио- и нефропротективных свойств. Соответственно, контроль гликемии *per se* остается важнейшим условием успешного лечения СД и профилактики хронических осложнений и смерти. В целом ряде современных исследований подтверждено, что раннее достижение целевого уровня Hb_{A1c} снижает риск диабетических осложнений, повышает вероятность длительного устойчивого контроля заболевания. При этом повышенная долгосрочная вариабельность Hb_{A1c} рассматривается как маркер повышенного риска микро- и макрососудистых осложнений СД2, смерти от всех причин. Кроме того, ятрогенная гипогликемия является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД. Обобщая все вышесказанное, следует констатировать, что оптимальная сахароснижающая

● **Таблица 5.** Биосимиляры инсулина, зарегистрированные в России, и основные требования к их безопасному применению в клинической практике [44]

● **Table 5.** Insulin biosimilars authorized in Russia and key requirements for their safe use in clinical practice [44]

Зарегистрированные в России биосимиляры препаратов инсулина	Основные требования безопасного перевода на биосимильный инсулин
Рекомбинантные человеческие инсулины: - инсулин изофан человеческого генно-инженерный (Ринсулин НПХ, ООО «Герофарм»); - инсулин человеческого генно-инженерный растворимый (Ринсулин Р, ООО «Герофарм»); - инсулин двухфазный человеческого генно-инженерный (Ринсулин Микс 30/70, ООО «Герофарм»)	В случае разных МНН: - перевод с одного препарата инсулина на другой должен осуществляться строго по медицинским показаниям только при участии врача, требует более частого самоконтроля уровня глюкозы, обучения пациента и коррекции дозы вновь назначенного инсулина; - перевод может быть осуществлен с одного препарата инсулина на другой как в рамках одной группы по АТХ-классификации, так и со сменой АТХ-группы
Аналоги инсулинов: - инсулин Лизпро (РинЛиз, ООО «Герофарм»); - инсулин Лизпро двухфазный (РинЛиз Микс 25, ООО «Герофарм»); - инсулин Аспарт (РинФаст, ООО «Герофарм»); - инсулин Гларгин 100 ЕД/мл (РинГлар, ООО «Герофарм», Базаглар, «Эли Лилли»)	В случае одного и того же МНН: - перевод пациентов с одного инсулина на другой с подтвержденной взаимозаменяемостью, как правило, не требует более частого самоконтроля уровня глюкозы, обучения пациента и коррекции дозы вновь назначенного инсулина; - перевод пациентов с одного инсулина на другой в рамках одного МНН, но с разной фармакокинетикой и фармакодинамикой должен осуществляться по правилам, указанным для препаратов с разными МНН. В случае развития нежелательных явлений как при назначении инсулинотерапии, так и при переводе с одного препарата инсулина на другой обязательно сообщение в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; АТХ-группа – анатомо-терапевтическо-химическая группа.

терапия СД2 с целью снижения сердечно-сосудистых рисков должна обеспечить достижение целевого уровня гликемического контроля в максимально короткие сроки (первые месяцы терапии), удержание целевого уровня гликемии с минимально возможной вариабельностью Hb_{A1c} в последующие годы, быть безопасной. Своевременная интенсификация терапии, в том числе с применением препаратов инсулина, позволяет предотвратить указанные негативные последствия длительной гипергликемии. В частности, Глар-100 имеет высокую эффективность и безопасность по сравнению с другими препаратами инсулина при инициации и интенсификации терапии СД2. Доказанная эквивалентность препаратов Лантус® и РинГлар® обосновывает широкое применение последнего в клинической практике с целью создания и безопасного поддержания стойкого контроля гликемией у пациентов с СД2.



Поступила / Received 08.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.06.2023
Принята в печать / Accepted 26.06.2023

Список литературы / References

- Magliano DJ., Boyko EJ., Balkau B., Barengo N., Barr E., Basit A. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. International Diabetes Federation; 2021. 141 p. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107–111. <https://doi.org/10.2991/jegeh.k.191028.001>.
- Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N.H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>.
- Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano DJ., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>.
- Magliano DJ., Islam R.M., Barr E.L.M., Gregg E.W., Pavkov M.E., Harding J.L. et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2019;366:15003. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5003>.
- Muschik D., Tetzlaff J., Lange K., Epping J., Eberhard S., Geyer S. Change in life expectancy with type 2 diabetes: a study using claims data from lower Saxony, Germany. *Popul Health Metr*. 2017;15(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12963-017-0124-6>.
- Carstensen B., Kristensen J.K., Ottesten P., Borch-Johnsen K. The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia*. 2008;51(12):2187–2196. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1156-z>.
- Gregg E.W., Zhuo X., Cheng Y.J., Albright A.L., Narayan K.M., Thompson T.J. Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985–2011: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):867–874. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70161-5).
- Al-Maskari F., El-Sadig M., Nagelkerke N. Assessment of the direct medical costs of diabetes mellitus and its complications in the United Arab Emirates. *BMC Public Health*. 2010;10:679. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-679>.
- Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е. и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):403–419. <https://doi.org/10.14341/DM9278>.
- Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Yu., Kolbin A.S., Rafalskiy V.V., Cheberda A.E. et al. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSIGHT-T2DM). *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):403–419. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9278>.
- Carson A.P., Tanner R.M., Yun H., Glasser S.P., Woolley J.M., Thacker E.L. et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol*. 2014;24(8):581–587. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.05.007>.
- Hewitt J., Castilla Guerra L., Fernández-Moreno Mdel C., Sierra C. Diabetes and stroke prevention: a review. *Stroke Res Treat*. 2012;6:73187. <https://doi.org/10.1155/2012/673187>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Петеркова В.А., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю. и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». *Сахарный диабет*. 2013;16(25):1–48. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Suntsov Yu.I., Peterkova V.A., Galstyan G.R., Mayorov A.Yu. et al. Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(25):1–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>.
- Бирюкова Е.В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2017;(3):48–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-48-53>.
- Biryukova E.V. The role of glycosylated hemoglobin in the diagnosis and improved prognosis of diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(3):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-48-53>.
- Wang M., Hng T.M. Hb_{A1c}: More than just a number. *Aust J Gen Pract*. 2021;50(9):628–632. <https://doi.org/10.31128/AJGP-03-21-5866>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):4–10. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(10):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>.
- Misra A., Bloomgarden Z. Metabolic memory: Evolving concepts. *J Diabetes*. 2018;10(3):186–187. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12622>.
- Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(2):126–134. <https://doi.org/10.14341/7674>.
- Chernikov A.A., Severina A.S., Shamhalova M.S., Shestakova M.V. The Role of "Metabolic Memory" Mechanisms in the Development and Progression of Vascular Complications of Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(2):126–134. <https://doi.org/10.14341/7674>.
- Laiteerapong N., Ham S.A., Gao Y., Moffet H.H., Liu J.Y., Huang E.S., Karter A.J. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42(3):416–426. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>.
- Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L., Wolden M.L., Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0260-x>.
- Kim K.J., Choi J., Bae J.H., Kim K.J., Yoo H.J., Seo J.A. et al. Time to Reach Target Glycosylated Hemoglobin Is Associated with Long-Term Durable Glycemic Control and Risk of Diabetic Complications in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A 6-Year Observational Study. *Diabetes Metab J*. 2021;45(3):368–378. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0046>.
- Pantalone K.M., Misra-Hebert A.D., Hobbs T.M., Wells B.J., Kong S.X., Chagin K. et al. Effect of glycemic control on the Diabetes Complications Severity Index score and development of complications in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2018;10(3):192–199. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12613>.
- Menon V., Kumar A., Patel D.R., John J.S., Wolski K.E., McElean E. et al. Impact of Baseline Glycemic Control on Residual Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes Mellitus and High-Risk Vascular Disease Treated With Statin Therapy. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(1):e014328. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014328>.
- Sun B., Luo Z., Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01200-7>.
- Ceriello A., Monnier L., Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):221–230. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30136-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30136-0).
- Hirsch I.B. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1610–1614. <https://doi.org/10.2337/dc14-2898>.
- Echouffo-Tcheugui J.B., Zhao S., Brock G., Matsouka R.A., Kline D., Joseph J.J. Visit-to-Visit Glycemic Variability and Risks of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: The ALLHAT Study. *Diabetes Care*. 2019;42(3):486–493. <https://doi.org/10.2337/dc18-1430>.
- Takao T., Matsuyama Y., Yanagisawa H., Kikuchi M., Kawazu S. Association between Hb_{A1c} variability and mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):494–499. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.02.006>.
- Sheng C.S., Tian J., Miao Y., Cheng Y., Yang Y., Reaven P.D. et al. Prognostic Significance of Long-term Hb_{A1c} Variability for All-Cause Mortality in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1185–1190. <https://doi.org/10.2337/dc19-2589>.
- Yan Y., Kondo N., Oniki K., Watanabe H., Imafuku T., Sakamoto Y. et al. Predictive Ability of Visit-to-Visit Variability of Hb_{A1c} Measurements for the Development of Diabetic Kidney Disease: A Retrospective Longitudinal Observational Study. *J Diabetes Res*. 2022;6934188. <https://doi.org/10.1155/2022/6934188>.
- Lee C.L., Chen C.H., Wu M.J., Tsai S.F. The variability of glycated hemoglobin is associated with renal function decline in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622319898370. <https://doi.org/10.1177/2040622319898370>.
- Tseng J.Y., Chen H.H., Huang K.C., Hsu S.P., Chen C.C. Effect of mean Hb_{A1c} on the association of Hb_{A1c} variability and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(4):680–687. <https://doi.org/10.1111/dom.13951>.
- Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S., Ninomiya T., Cooper M., Hamet P. et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2359–2365. <https://doi.org/10.2337/dc14-0199>.
- Sun B., Gao Y., He F., Liu Z., Zhou J., Wang X., Zhang W. Association of visit-to-visit Hb_{A1c} variability with cardiovascular diseases in type 2 diabetes within or outside the target range of Hb_{A1c}. *Front Public Health*. 2022;10:1052485. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1052485>.
- Whyte M.B., Joy M., Hinton U., McGovern A., Hoang U., van Vlymen J. et al. Early and ongoing stable glycaemic control is associated with a reduction in major adverse cardiovascular events in people with type 2 diabetes: A primary care cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(7):1310–1318. <https://doi.org/10.1111/dom.14705>.
- Kaze A.D., Santhanam P., Erqou S., Ahima R.S., Echouffo-Tcheugui J.B. Long-term variability of glycemic markers and risk of all-cause mortality

- in type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001753. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001753>.
37. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(15):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
 38. Isajev N., Bjegovic-Mikanovic V., Bukumiric Z., Vrhovac D., Lalic N.M. Predictors of Clinical Inertia and Type 2 Diabetes: Assessment of Primary Care Physicians and Their Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4436. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084436>.
 39. Osataphan S., Chalermchai T., Ngaosuan K. Clinical inertia causing new or progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *J Diabetes*. 2017;9(3):267–274. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12410>.
 40. Zhang Y., Hu G., Yuan Z., Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042551>.
 41. Arnold L.W., Wang Z. The Hb_{A1c} and all-cause mortality relationship in patients with type 2 diabetes is J-shaped: a meta-analysis of observational studies. *Rev Diabet Stud*. 2014;11(2):138–152. <https://doi.org/10.1900/RDS.2014.11.138>.
 42. Cavello-Redondo I., Peleteiro B., Álvarez-Bueno C., Rodríguez-Artalejo F., Martínez-Vizcaíno V. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015949. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015949>.
 43. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):385–396. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2).
 44. Sarnola K., Merikoski M., Jyrkkä J., Hämeen-Anttila K. Physicians' perceptions of the uptake of biosimilars: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(5):e034183. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034183>.
 45. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Вилулова О.К. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):76–79. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Vikulova O.K. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
 46. Sethi B., Unnikrishnan A.G., Ayyar V., Jabbar P.K., Ganguly K.K., Bhandari S. et al. Twenty Years of Insulin Gla-100: A Systematic Evaluation of Its Efficacy and Safety in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2022;13(8):1409–1481. <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01284-2>.
 47. Майоров А.Ю., Драй Р.В., Каронова Т.Л., Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Кокшарова Е.О. и др. Оценка биоподобия препаратов Ринглар® (ООО «Герофарм», Россия) и Лантус® («Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия) с использованием метода эугликемического гиперинсулинемического клэмпа у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование. *Сахарный диабет*. 2020;23(4):304–315. <https://doi.org/10.14341/DM10095>. Mayorov A.Yu., Drai R.V., Karonova T.L., Avdeeva O.I., Makarenko I.E., Koksharova E.O. et al. Evaluation of biosimilarity of RinGlar® (Geropharm LLC, Russia) and Lantus® (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany) using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique in patients with type 1 diabetes: double-blind randomized clinical trial. *Diabetes mellitus*. 2020;23(4):304–315. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10095>.
 48. Karonova T.L., Mosikian A.A., Mayorov A.Y., Makarenko I.E., Zyangirova S.T., Afonkina O.A. et al. Safety and efficacy of GP40061 compared with originator insulin glargine (Lantus®): a randomized open-label clinical trial. *J Comp Eff Res*. 2020;9(4):263–273. <https://doi.org/10.2217/ce-2019-0136>.
 49. Демидова Т.Ю., Титова В.В., Саверская Е.Н. Биосимиляры: новый этап развития фармакологии. Чем интересны инсулиновые биоаналоги? *FOCUS Эндокринология*. 2021;2(3):39–47. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qbirkm>. Demidova T.Yu., Titova V.V., Saverskaya E.N. Biosimilars: new era of pharmacology. What is interesting about insulin biosimilars. *FOCUS Endocrinology*. 2021;2(3):39–47. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/qbirkm>.
 50. Rodbard H.W., Rodbard D. Biosynthetic Human Insulin and Insulin Analogs. *Am J Ther*. 2020;27(1):e42–e51. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001089>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.В. Друк

Написание текста – И.В. Друк, С.С. Сафронова

Анализ материала – И.В. Друк, С.С. Сафронова

Редактирование – И.В. Друк

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Друк

Contribution of authors:

Study concept and design – Inna V. Druk

Text development – Inna V. Druk, Svetlana S. Safronova

Material analysis – Inna V. Druk, Svetlana S. Safronova

Editing – Inna V. Druk

Approval of the final version of the article – Inna V. Druk

Информация об авторах:

Друк Инна Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; drukinn@yandex.ru

Сафронова Светлана Сергеевна, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; svetasafronova1997@gmail.com

Information about the authors:

Inna V. Druk, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; drukinn@yandex.ru

Svetlana S. Safronova, Assistant of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; svetasafronova1997@gmail.com