

Современные возможности профилактики и коррекции нарушений углеводного обмена

А.В. Зилов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>, avzilov@hotmail.com

Л.З. Болиева², <https://orcid.org/0000-0002-1820-7726>, bolievalz@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия; 362019, Россия, Республика Северная Осетия – Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

Резюме

Сахарный диабет представляет собой реальную угрозу жизни и здоровью населения всего мира. В связи с этим чрезвычайно актуальным представляется вопрос о своевременном выявлении людей из групп риска и профилактике развития заболевания. Увеличение физической активности, снижение массы тела, отказ от курения являются эффективными средствами профилактики сахарного диабета 2-го типа. В случае неэффективности мероприятий по изменению образа жизни назначается медикаментозная сахароснижающая терапия. В арсенале эндокринолога и терапевта преобладают препараты, преимущественно оказывающие влияние на гипергликемию. Метформин служит препаратом 1-й линии терапии нарушений углеводного обмена. Известно, что инсулинорезистентность – основная причина развития и прогрессирования осложнений сахарного диабета. Коррекция инсулинорезистентности является эффективной патогенетической медикаментозной тактикой. Однако выбор препарата для этих целей в настоящее время ограничен. В последнее десятилетие разрабатываются новые перспективные препараты, способные повышать чувствительность тканей к инсулину. Субетта – оригинальный отечественный инсулиносенситайзер, способствующий усилению инсулинзависимого метаболизма глюкозы. Это комбинированный препарат, повышающий чувствительность тканей к инсулину, нормализующий функцию эндотелия сосудов, а также способствующий повышению уровня адипонектина. В клинических исследованиях установлено снижение параметров гликемии, снижение индекса инсулинорезистентности, стабилизации массы тела. Целесообразно проведение всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы изучения эффективности препарата Субетта в условиях реальной клинической практики у пациентов с предиабетом или сахарным диабетом 2-го типа (СИЛА). В программу включаются данные около 2 500 пациентов старше 18 лет. По результатам программы оценивается эффективность комбинированной терапии сахароснижающими препаратами и препаратом Субетта на основании результатов динамики клинических и лабораторных показателей, опросников для оценки качества жизни.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, инсулиносенситайзер, наблюдательная программа

Для цитирования: Зилов АВ, Болиева ЛЗ. Современные возможности профилактики и коррекции нарушений углеводного обмена. *Медицинский совет*. 2024;18(23):144–150. <https://doi.org/10.21518/ms2024-540>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current opportunities for the prevention and treatment of carbohydrate metabolism disorders

Alexey V. Zilov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>, avzilov@hotmail.com

Laura Z. Bolieva², <https://orcid.org/0000-0002-1820-7726>, bolievalz@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² North Ossetian State Medical Academy; 40, Pushkinskaya St., Vladikavkaz, Republic of North Ossetia – Alania, 362019, Russia

Abstract

Diabetes mellitus poses a significant threat to the health and lives of people worldwide. Consequently, the timely identification of individuals at risk and the prevention of disease development are of utmost importance. Increasing physical activity, reducing body weight, and quitting smoking are effective measures for preventing type 2 diabetes. When lifestyle modifications are insufficient, pharmacological glucose-lowering therapy is prescribed. The endocrinologist's arsenal is dominated by drugs that have a predominant effect on hyperglycemia. Metformin is the 1st line of therapy for disorders of carbohydrate metabolism. It is known that insulin resistance is the main cause of the development and progression of complications of diabetes mellitus. Correction of insulin resistance looks like a promising drug tactic. However, the choice of a drug for these purposes is currently limited. Currently, new, promising drugs are being developed that can increase tissue sensitivity to insulin. Subetta is an original insulin sensitizer that helps to enhance insulin-dependent glucose metabolism. This is a complex drug that increases the sensitivity of tissues to insulin, and normalizes the function of the vascular endothelium, as well as helps to increase the level of adiponectin. A decrease in glycemic parameters, a reduction of the insulin resistance index (HOMA-index) and weight stabilization has been shown in the clinical studies. All-Russian observational non-interventional study is planned to assess the effectiveness

of Subetta in real-world clinical practice for patients with prediabetes or type 2 diabetes (SILA). The study includes data from 2,500 patients approximately over the age of 18. The findings of this programme enable a comprehensive evaluation of the effectiveness of combined glucose-lowering therapy in conjunction with Subetta, based on the dynamic assessment of both clinical and laboratory parameters, as well as quality of life questionnaires.

Keywords: pre-diabetes, type 2 diabetes, insulin sensitizer, insulin resistance, observational study

For citation: Zilov AV, Bolieva LZ. Current opportunities for the prevention and treatment of carbohydrate metabolism disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-540>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

От манифестации сахарного диабета (СД) до постановки диагноза проходит длительное время. Как правило, в клинической картине пациента с впервые выявленным СД присутствуют симптомы поздних осложнений. Своевременное выявление предиабета, потенциально обратимого до нормогликемии, существенно снижает риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и сердечно-сосудистых осложнений. В статье рассматриваются актуальные сведения об инсулинорезистентности, разрабатываемых фармакологических агентах, способных влиять на чувствительность тканей к инсулину. Продемонстрированы современные методы профилактики СД 2-го типа. Представлен анонс всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы изучения эффективности препарата Субетта в условиях реальной клинической практики у пациентов с предиабетом или СД 2-го типа (СИЛА).

РАННЯЯ ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Распространенность СД приобретает угрожающие масштабы. По данным Международной диабетической ассоциации, на сегодняшний день до 540 млн людей во всем мире страдают этим заболеванием¹. Бремя диабета как для отдельных людей, их семей, так и целых стран трудно переоценить. Исходя из этого, высокую значимость имеет учет врачами факторов риска развития заболевания среди различных групп населения [1]. Такой подход позволит своевременно выявлять людей из группы риска и профилировать развитие заболевания [2]. Известно, что начальной и потенциально обратимой ступенью в развитии СД 2-го типа является предиабет – состояние, характеризующееся умеренным повышением глюкозы крови после еды и натощак. Нарушения углеводного обмена у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемией натощак (НГН) прогрессируют до развития диабета в течение 5 лет в 50–70% случаев [3, 4].

Еще не достигнув критериев постановки диагноза «СД», пациенты с превышением нормальных значений глюкозы крови (предиабетом) уже имеют повышенный риск развития различных заболеваний (патологических изменений, связанных с повышенным уровнем гликемии). Развитие макро- и микроангиопатий, являющихся

причиной нарушения функционирования практически всех органов и систем, может становиться причиной возникновения нефро- и нейропатии, ретинопатии и неалкогольной жировой болезни печени. Нарушения углеводного обмена на любом этапе развития значимо повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на всех этапах сердечно-сосудистого континуума [5–7].

Несмотря на четкие понятные алгоритмы выявления нарушений углеводного обмена, до сих пор в развитых странах остается проблема поздней диагностики СД 2-го типа [8]. Нередко пациенты узнают о диагнозе случайно, во время госпитализации или в связи с развитием осложнений и неотложных состояний сердечно-сосудистой системы. Запоздавшая диагностика нарушений углеводного обмена увеличивает нагрузку на систему здравоохранения и общество в целом, нивелируя возможности первичной профилактики заболевания и предупреждения развития осложнений.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ – ОДНА ИЗ ВЕДУЩИХ ПРИЧИН РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Многофакторные вмешательства в образ жизни могут предотвратить или существенно замедлить развитие стойкой гипергликемии [9, 10].

Наряду с гипергликемией инсулинорезистентность (ИР) признана одной из ведущих причин развития нарушений углеводного обмена [11]. Установлено, что именно ИР в большей степени ответственна за микро- и макрососудистые осложнения СД [12].

В частности, ИР играет ключевую роль в этиологии атеросклероза как у пациентов с СД, так и у пациентов без него. Это связано с воздействием инсулина на множество путей и конечных мишеней в большинстве типов клеток посредством многочисленных сигнальных механизмов [13].

ИР может по-разному воздействовать на различные типы клеток в одних и тех же органах и тканях. Это обусловлено избирательной потерей чувствительности к действию инсулина определенных путей/процессов в органе или ткани. Установлено, что избирательная (селективная) резистентность к инсулину на уровне конкретного органа или ткани определяет сердечно-сосудистые исходы [14].

В крупных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с СД 2-го типа было доказано, что именно ИР, а не контроль гликемии, ответственна за развитие сердечно-сосудистых осложнений. Исследования

¹ International Diabetes Federation. About diabetes. Facts & figures. Available at: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>.

ACCORD, ADVANCE и VADT не смогли продемонстрировать какого-либо снижения риска смертности или большинства макрососудистых осложнений, несмотря на улучшение контроля уровня глюкозы [15, 16]. Кроме того, недавнее ретроспективное когортное исследование показало, что инсулин и препараты сульфонилмочевины связаны с более высоким сердечно-сосудистым риском при использовании в качестве препаратов 2-й линии у взрослых пациентов с СД 2-го типа [17]. Следовательно, воздействие на ИР, а не на последующую гипергликемию, может иметь наибольший эффект в снижении сердечно-сосудистой смертности/заболеваемости [18]. Даже при СД 1-го типа наиболее прогностичным фактором сердечно-сосудистого риска остается ИР, а не гликированный гемоглобин [19].

Клинические исследования доказывают, что модификация образа жизни способствует снижению ИР у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Как правило, в случае строгого соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни пациентам удается достичь стабилизации массы тела, но лишь на время проведения исследования. Поэтому одной лишь модификации образа жизни недостаточно для предотвращения рисков осложнений [20]. Наряду с диетой и физическими упражнениями фармакологические интервенции могут представлять значимую пользу в борьбе с нарушениями углеводного обмена.

БИГУАНИДЫ В ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Для профилактики СД 2-го типа в случае неэффективности различных мероприятий по изменению образа жизни рекомендуется назначение медикаментозной терапии сахароснижающими препаратами [10, 21]. С этой целью в Российской Федерации в настоящее время применяется метформин (с марта 2021 г. отменена регистрация на территории РФ другого сахароснижающего препарата – акарбоза (Глюкобай, Bayer)). Метформин может применяться либо в виде монотерапии, либо в сочетании с другими сахароснижающими препаратами. Принцип действия препарата заключается в снижении продукции глюкозы печенью и ее всасывания в кишечнике, а также в повышении чувствительности к инсулину клеток мышечной и жировой тканей². Метформин служит препаратом 1-й линии терапии нарушений углеводного обмена. Он относится к группе бигуанидов. Его гипогликемическое действие обусловлено способностью подавлять продукцию глюкозы печенью. Метформин также повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками.

В многоцентровых клинических исследованиях по профилактике диабета было показано снижение заболеваемости в случае интенсивного вмешательства в образ жизни и лечения метформином на 58% и 31% соответственно у людей с высоким риском развития диабета 2-го типа. Кроме того, долгосрочные эффекты метформина включали

снижение микрососудистых осложнений [22, 23]. По данным метаанализа, оценивающего результаты 17 исследований, риск развития СД 2-го типа снижался на 42% у лиц с применением вмешательств и метформина по сравнению с пациентами с коррекцией диеты и физической активности, но без метформина [24]. Программы по профилактике диабета с дальнейшим анализом подгрупп пациентов позволили выделить наиболее чувствительных к терапии метформином пациентов, среди которых пациенты с ожирением (ИМТ ≥ 35 кг/м²), высоким уровнем глюкозы натощак (110–125 мг/дл) и HbA1c ($\geq 6,0\%$), женщины с гестационным диабетом в анамнезе и лица моложе 60 лет [10, 22]. Однако, несмотря на рекомендации международных медицинских сообществ, включая Американскую диабетическую ассоциацию (ADA), препарат не одобрен FDA для пациентов с предиабетом с целью замедления развития диабета [25].

По данным R.B. Goldberg et al., длительный прием метформина, так же как и вмешательства в образ жизни в течение более чем 20 лет, не повлиял на уменьшение риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с НТГ [26]. В Кокрановском обзоре 20 рандомизированных клинических исследований с участием около 7 тыс. пациентов было показано, что метформин по сравнению с плацебо или диетой и физическими упражнениями позволяет отсрочить дебют СД 2-го типа только у людей с повышенным риском его развития, не уменьшая его у других участников с отсутствием предрасполагающих факторов [27].

Нужно отметить, что влияние метформина на чувствительность мышечной и жировой тканей к инсулину значительно ниже, чем в печени, что обусловлено преимущественно влиянием на глюконеогенез, без прямого инсулиносенсибилизирующего действия [21].

ИНСУЛИНОСЕНСИТАЙЗЕРЫ КАК СПОСОБ ВЛИЯНИЯ НА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Современные подходы к терапии предиабета и СД 2-го типа рассматривают ИР как перспективную фармакологическую мишень [28].

К сожалению, в арсенале врача мало препаратов, способных непосредственно влиять на чувствительность тканей к инсулину.

В конце 1990-х гг. появился принципиально новый класс препаратов, влияющих на ИР, – тиазолидиндионы [29]. Препараты данного класса влияют на рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR γ) [30]. Данные рецепторы в основном находятся в жировой и мышечной тканях при очень низкой экспрессии в других тканях. В результате активации рецепторов возрастает экспрессия белков-переносчиков глюкозы, которые позволяют улавливать глюкозу на поверхности клетки и распределять внутрь клетки. Тиазолидиндионы влияют на липидный обмен, уменьшая содержание жировой ткани в печени почти в 2 раза за счет увеличения поглощения свободных жирных кислот, а также отложения преимущественно в подкожной ткани. Дополнительный эффект тиазолидиндионов реализуется через

² Инструкция по медицинскому применению препарата Метформин. Рег. уд. №: ЛП-№(001974)-(РФ-РУ). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad9a225a-914d-4b18-b931-a09e73c6c6d1.

уменьшение апоптоза β -клеток, увеличение проницаемости клеток к молекулам глюкозы, уменьшение воздействия окислительного стресса и воздействия свободных жирных кислот [31]. Некоторые тиазолидиндионы, ранее зарегистрированные как инсулиносенситайзеры, были отозваны с рынка из-за проблем, связанных с безопасностью [32].

На сегодняшний день в арсенале врача остается пиоглитазон, также эффективный препарат в профилактике СД 2-го типа у пациентов с предиабетом. Однако у препарата есть ограничения к применению, в частности у пациентов пожилого и старческого возраста в связи с риском развития отеков, увеличения массы тела, риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [33].

Очевидно, что в современной эндокринологии назрела большая потребность в эффективных и безопасных инсулиносенситайзерах для возможности воздействовать на различные звенья патогенеза в терапии ряда метаболически ассоциированных заболеваний.

В настоящее время разрабатываются новые перспективные препараты, способные повышать чувствительность тканей к инсулину. Среди них индукторы белков теплового шока, активаторы 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, селективные ингибиторы 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (*рисунк*) [28].

Рассматриваются новые перспективные фармакологические мишени, в частности белок адипонектин [34]. В экспериментальных исследованиях пептид 17 изменяет сигнальные пути адипонектина, приводя к стабилизации массы тела, нормализации уровня гликемии, холестерина, триглицеридов, инсулина [35, 36].

В настоящее время в России зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат, инсулиносенситайзер, с принципиально другим механизмом действия³. Препарат Субетта относится к биологическим лекарственным препаратам, полученным на основе градуальной технологии⁴.

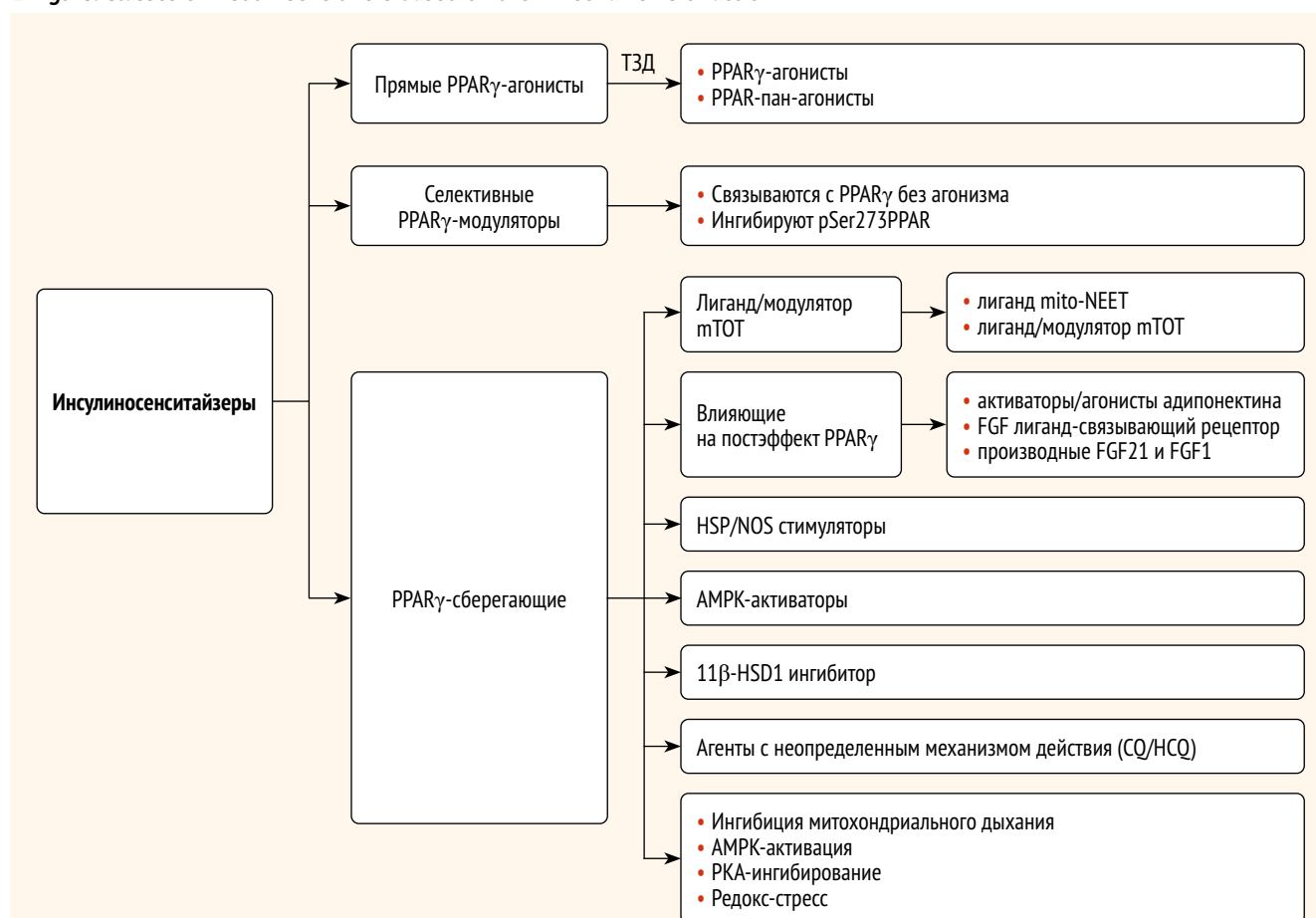
Механизм действия препарата реализуется за счет его влияния на рецептор инсулина. Повышается количество активных форм рецептора и, как следствие, чувствительность к инсулину [37]. В доклинических исследованиях показано увеличение захвата глюкозы мышечными клетками на 47,5% на фоне применения препарата Субетта [38]. Кроме того, за счет повышения чувствительности

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта. Пер. уд. №: ЛП-№(000028)-(PF-RU). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c2e38fc-4204-4e5b-9839-48f134266015.

⁴ Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии: Общая фармакопейная статья Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания № ОФС. 1.7.0001. Утверждена приказом Минздрава России от 20.07.2023 №377. Дата введения: с 01.09.2023. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennye-preparaty-poluchennye-na-osnove-gradualnoy-tehnologii/>.

● **Рисунок.** Классы инсулиносенситайзеров в зависимости от их механизма действия

● **Figure.** Classes of insulin sensitizers based on their mechanisms of action



PPAR (англ. Peroxisome proliferator-activated receptor) – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом; AMPK (англ. 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase) – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; PKA – протеинкиназа A.

жировой ткани к инсулину препарат Субетта способствует увеличению продукции адипонектина – гормона, регулирующего энергетический гомеостаз и обладающего рядом протективных эффектов. Под действием препарата Субетта уровень секреции адипонектина в три раза превысил контрольные показатели и в два раза – показатели в группе розиглитазона [39].

Эффективность и безопасность препарата Субетта подтверждены рядом клинических исследований.

У пациентов с предиабетом в монотерапии препарат Субетта способствует профилактике СД 2-го типа. Применение препарата Субетта в течение 3 мес. у лиц с НТГ приводит к нормализации уровня сахара у 7 из 10 пациентов, а снижение гликированного гемоглобина ниже 5,5% было достигнуто у 25% пациентов. Также клинически доказано положительное влияние препарата на стабилизацию массы тела пациентов [40].

По данным сравнительного анализа, препарат Субетта превосходит препарат метформин в отношении снижения уровня 2-часовой глюкозы (по результатам ПГТТ) и HbA1c [41]. Количество пациентов с НТГ, достигших нормогликемии на фоне монотерапии препаратом Субетта, в 2 раза больше, чем на метформине (отношение шансов развития СД 2-го типа = 3,47; $p < 0,05$).

У пациентов с СД 2-го типа добавление препарата Субетта в комбинированную терапию не только снижает уровень сахара крови, но и уменьшает уровень гликированного гемоглобина на 0,7% через 6 мес. терапии, что значительно снижает риски развития сосудистых осложнений при диабете [42].

Препарат Субетта обладает благоприятным профилем безопасности. За наблюдаемый период не было выявлено отрицательного влияния проводимой терапии на жизненно важные показатели пациентов, а также нежелательных явлений, имеющих определенную причинно-следственную связь с препаратом.

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ НЕИНТЕРВЕНЦИОННАЯ ПРОГРАММА ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА СУБЕТТА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ ИЛИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Предиабет и СД 2-го типа являются неуклонно растущей неинфекционной «эпидемией». Все больше терапевтическое сообщество бьет тревогу по поводу «диабетонастороженности» и призывает выявлять ранние нарушения углеводного обмена [43]. С 2022 г. в России действует приказ, в соответствии с которым врачи первичного звена (терапевты, семейные врачи) должны осуществлять диспансерное наблюдение за пациентами с диагнозами «предиабет» и «инсулинонезависимый СД»⁵.

В соответствии с имеющимися реалиями целесообразно проведение наблюдательных исследований, позволяющих оценить эффективность лекарственного препарата

в условиях реальной клинической практики на широкой выборке пациентов.

Ранее в России было проведено широкомасштабное исследование «ВИТА», позволившее изучить эффективность препарата Субетта в комплексной терапии пациентов с СД 2-го типа [44]. Было показано эффективное снижение параметров углеводного обмена на фоне трехмесячной терапии препаратом Субетта. Более 70% пациентов ответили на терапию. В частности, установлено, что добавление препарата Субетта вторым компонентом способствует дополнительному снижению гликированного гемоглобина на 0,61%.

Отсутствие широкомасштабных наблюдательных исследований по изучению препарата Субетта в терапии предиабета послужило основанием для проведения всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы исследования эффективности препарата Субетта в условиях реальной клинической практики у пациентов с предиабетом или СД 2-го типа (СИЛА). Целью наблюдательной программы является получение дополнительных данных об эффективности и безопасности препарата Субетта у амбулаторных пациентов с подтвержденным диагнозом «предиабет» (R73.0. Нарушенная толерантность к глюкозе; R73.9. Гипергликемия неуточненная) или «СД 2-го типа», наблюдающихся у терапевта или эндокринолога.

В наблюдательную программу «СИЛА» запланировано включить около 2 500 амбулаторных взрослых пациентов в произвольной гендерной и демографической пропорции (1 250 пациентов с предиабетом и 1 250 с СД 2-го типа) из различных регионов РФ с участием около 400 врачей.

В данную программу включаются участники обоего пола старше 18 лет с установленным ранее диагнозом «предиабет» или «СД 2-го типа» (по данным медицинской документации, подтвержденным не менее 6 мес. назад на момент включения пациента в исследование). Программа предполагает включение пациентов с СД 2-го типа с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) не более 9%, получающих моно- или двухкомпонентную пероральную сахароснижающую терапию.

Для включения в программу необходимо принятое лечащим врачом решение о назначении препарата Субетта и согласие пациента на лечение.

Пациенты получают препарат Субетта в соответствии с действующей инструкцией по медицинскому применению. Период терапии составит 12 нед.

Сообщения о возможных нежелательных реакциях на фоне проводимой терапии регистрируются на протяжении всего периода наблюдательной программы и в случае возникновения жалоб будут немедленно переданы врачу.

Первичные критерии эффективности (конечные точки) для всех участников программы: динамика изменений по окончании 3 мес. терапии по сравнению с исходными значениями гликированного гемоглобина HbA1c, глюкозы плазмы натощак, для пациентов с предиабетом – глюкоза плазмы через 2 ч после проведения глюкозотолерантного теста (ПГТТ), для пациентов с СД 2-го типа – доля пациентов, достигших индивидуальных целей лечения (по HbA1c).

⁵ Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми: Приказ Минздрава России от 15 марта 2022 г. № 168н (зарег. в Минюсте России 21 апреля 2022 г. № 68288). Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>.

К вторичным критериям эффективности терапии препаратом Субетта относится динамика изменения по окончании 3 мес. терапии по сравнению с исходными значениями окружности талии, индекса массы тела (ИМТ), артериального давления, показателей липидного спектра (холестерин, триглицериды), уровня микроальбуминурии, креатинина плазмы, качества жизни в соответствии с опросником SF-36.

В ходе программы проводится анализ нежелательных явлений (характер и количество НЯ, степень тяжести, связь с приемом препарата, исход), возникших во время приема препарата Субетта.

Данные, полученные в ходе наблюдательной программы «СИЛА», включая сведения медицинского характера, которые направляются спонсору, защищены уникальным кодом, присвоенным каждому пациенту. Врачами, участвующими в программе, и спонсором приняты специальные меры по защите идентифицирующих и личных данных пациента в соответствии с законами Российской Федерации. Данные, полученные в ходе программы, включая сведения медицинского характера, направленные спонсору, обезличены.

Результаты всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы «СИЛА» планируются к представлению на ведущих российских конгрессах и публикации в научно-практических медицинских журналах для врачей-терапевтов, эндокринологов, врачей общей практики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространение СД, достигающего уровня пандемии, требует новых подходов к лечению и профилактике. Современная диагностика ранних нарушений углеводного обмена позволяет улучшить качество жизни пациентов. Медикаментозная терапия предиабета способствует достижению нормогликемии и, соответственно, дает возможность приостановить развитие и прогрессирование сопутствующих заболеваний. Проведение широкомасштабной наблюдательной программы позволит получить дополнительные данные о современных возможностях лечения нарушений углеводного обмена, в том числе предиабета. 

Поступила / Received 15.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2024

Принята в печать / Accepted 02.12.2024

Список литературы / References

1. Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:1759–1785. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.03.003>.
2. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402(10397):203–234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6).
3. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:5. <https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0>.
4. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, Ozkan B, Echouffo-Tcheugui JB, Boyko EJ et al. Global Prevalence of Prediabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(7):1388–1394. <https://doi.org/10.2337/dc22-2376>.
5. Драпкина ОМ, Дроздова ЛЮ, Шепель РН, Раковская ЮС, Самойлов ТВ, Жидкова ЕА и др. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. *Профилактическая медицина*. 2022;25(12):96–105. <https://doi.org/10.17116/profmed20222512196>.
Drapkina OM, Drozdova LYu, Shepel RN, Rakovskaya YuS, Samoilov TV, Zhidkova EA et al. Analysis of prediabetes prevalence and real-world practice in prescribing drug therapy to prediabetic patients. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(12):96–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20222512196>.
6. Matoori S. Diabetes and its Complications. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2022;5(8):513–515. <https://doi.org/10.1021/acspstsci.2c00122>.
7. Farmaki P, Damaskos C, Garmpis N, Garmpi A, Savvanis S, Diamantis E. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rev*. 2020;16(4):249–251. <https://doi.org/10.2174/1573403X1604201229115531>.
8. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>.
9. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2023;26(25):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepina O et al. Standards of Specialized Diabetes Care. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(25):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
10. Majety P, Lozada Orquera FA, Edem D, Hamdy O. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol*. 2023;14:1118848. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1118848>.
11. Packer M. Potentiation of Insulin Signaling Contributes to Heart Failure in Type 2 Diabetes: A Hypothesis Supported by Both Mechanistic Studies and Clinical Trials. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(3):415–419. <https://doi.org/10.1016/j.jacbst.2018.04.003>.
12. Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1449–1455. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.023>.
13. Venditti EM, Bray GA, Carrion-Petersen ML, Delahanty LM, Edelstein SL, Hamman RF et al. First versus repeat treatment with a lifestyle intervention program: attendance and weight loss outcomes. *Int J Obes*. 2008;32(10):1537–1544. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.134>.
14. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(2):85–96. <https://doi.org/10.1038/nrm1837>.
15. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>.
16. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187–192. <https://doi.org/10.2337/dc08-9026>.
17. O'Brien MJ, Karam SL, Wallia A, Kang RH, Cooper AJ, Lancki N et al. Association of Second-line Antidiabetic Medications With Cardiovascular Events Among Insured Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2018;1(8):e186125. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.6125>.
18. Eddy D, Schlessinger L, Kahn R, Peskin B, Schiebinger R. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease: a mathematical analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(2):361–366. <https://doi.org/10.2337/dc08-0854>.
19. Nyström T, Holzmann MJ, Eliasson B, Svensson AM, Sartipy U. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):556–563. <https://doi.org/10.1111/dom.13110>.
20. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):452–461. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30093-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2).
21. Bahari NI, Ahmad N, Mahmud MH, Baharom M, Amir SM, Peng CS et al. Issues and Challenges in the Primary Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Prev*. 2023;44(1):105–125. <https://doi.org/10.1007/s10935-022-00707-x>.
22. Aroda VR, Ratner RE. Metformin and Type 2 Diabetes Prevention. *Diabetes Spectr*. 2018;31(4):336–342. <https://doi.org/10.2337/ds18-0020>.
23. Hostalek U, Campbell I. Metformin for diabetes prevention: update of the evidence base. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(10):1705–1717. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1955667>.
24. Patel D, Ayesha IE, Monson NR, Klair N, Patel U, Saxena A, Hamid P. The Effectiveness of Metformin in Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(9):e46108. <https://doi.org/10.7759/cureus.46108>.

25. Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, Haque M. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1907–1932. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>.
26. Goldberg RB, Orchard TJ, Crandall JP, Boyko EJ, Budoff M, Dabelea D et al. Effects of Long-term Metformin and Lifestyle Interventions on Cardiovascular Events in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study. *Circulation.* 2022;145(22):1632–1641. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056756>.
27. Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, Richter B, Hemmingsen B. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD008558. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008558.pub2>.
28. Chen Y, Ma H, Zhu D, Zhao G, Wang L, Fu X, Chen W. Discovery of Novel Insulin Sensitizers: Promising Approaches and Targets. *PPAR Res.* 2017;2017:8360919. <https://doi.org/10.1155/2017/8360919>.
29. Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effects of troglitazone: a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care.* 1996;19(2):151–156. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.2.151>.
30. Lebovitz HE, Banerji MA. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:265–294. <https://doi.org/10.1210/rp.56.1.265>.
31. Luna B, Feinglos MN. Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* 2001;63(9):1747–1756. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2001/0501/p1747.html>.
32. Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD. Rosiglitazone – continued uncertainty about safety. *N Engl J Med.* 2007;357(1):63–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMe078118>.
33. Aghamohammadzadeh N, Niafar M, Dalir Abdolahinia E, Najafipour F, Mohammadzadeh Gharebaghi S, Adabi K et al. The effect of pioglitazone on weight, lipid profile and liver enzymes in type 2 diabetic patients. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(2):56–60. <https://doi.org/10.1177/2042018815574229>.
34. Ghadge AA, Khaire AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;39:151–158. <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2018.01.004>.
35. Crombez D, Delcambre S, Nonclercq D, Vander Elst L, Laurent S, Cnop M et al. Modulation of adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2 by phage display-derived peptides in *in vitro* and *in vivo* models. *J Drug Target.* 2020;28(7–8):831–851. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2019.1710840>.
36. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1190. <https://doi.org/10.3390/ijms20051190>.
37. Gorbunov EA, Nicoll J, Kachaeva EV, Tarasov SA, Epstein OI. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr Diabetes.* 2015;5(7):e169. <https://doi.org/10.1038/nutd.2015.20>.
38. Gorbunov EA, Nicoll J, Myslivets AA, Kachaeva EV, Tarasov SA. Subetta Enhances Sensitivity of Human Muscle Cells to Insulin. *Bull Exp Biol Med.* 2015;159(4):463–465. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2992-8>.
39. Nicoll J, Gorbunov EA, Tarasov SA, Epstein OI. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes *in vitro*. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:925874. <https://doi.org/10.1155/2013/925874>.
40. Mkrtumyan A, Ametov A, Demidova T, Volkova A, Dudinskaya E, Vertkin A, Vorobiev S. A New Approach to Overcome Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose Tolerance: The Results of a Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety of Subetta. *J Clin Med.* 2022;11(5):1390. <https://doi.org/10.3390/jcm11051390>.
41. Мкртумян АМ. Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения ранних нарушений углеводного обмена (предиабета). *Терапевтический архив.* 2024;96(4):419–428. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.04.202709>.
42. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Влияние препарата Субетта на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Фарматека.* 2020;27(12):38–48. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
43. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
44. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
45. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
46. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
47. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
48. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
49. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
50. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
51. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
52. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
53. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
54. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
55. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
56. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
57. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
58. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
59. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
60. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
61. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
62. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
63. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
64. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
65. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
66. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
67. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
68. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
69. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
70. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
71. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
72. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
73. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
74. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
75. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
76. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
77. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
78. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
79. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
80. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
81. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
82. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
83. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
84. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
85. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
86. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
87. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
88. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
89. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
90. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
91. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
92. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
93. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
94. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
95. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
96. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
97. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
98. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
99. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Pharmateka.* 2020;27(12):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.38-48>.
100. Мкртумян АМ, Воробьев СВ, Волкова АР, Ворохобина НВ. Effect of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study.