



Место инкретиннаправленной терапии в алгоритмах ведения пациентов с сахарным диабетом

В рамках XIII Ежегодной научно-практической конференции «Сахарный диабет 2 типа в практике врача терапевта и эндокринолога» прозвучал доклад к.м.н., доцента кафедры эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Нарине Степановны МАРТИРОСЯН, посвященный актуальным вопросам применения инкретиннаправленной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Диабетология – одна из наиболее динамично развивающихся отраслей медицины.

Последние годы ознаменовались празднованием юбилеев ряда открытий в области диабетологии. Так, в 2021 г. весь мир отмечал 100-летие открытия инсулина, в 2024 г. – 70-летие применения метформина. Начало XXI в. можно назвать эрой инкретинов и инкретиннаправленной терапии.

История инкретинов началась в 1905 г. с открытия британским ученым E. Starling гормона желудочно-кишечного тракта – секретина, стимулирующего внешнюю секрецию поджелудочной железы. В 1906 г. В. Мооре и соавт. опубликовали данные о том, что экстракт слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки может секретировать гормональное вещество – химический возбудитель внутренней секреции поджелудочной железы. В экспериментальных исследованиях 1920–1930 гг. было продемонстрировано, что этот экстракт оказывает сахароснижающий эффект и стимулирует секрецию инсулина. Данный

экстракт было предложено называть инкретином. В 1960-х гг. был описан инкретиновый эффект: пероральное введение глюкозы способствовало большей секреции инсулина, чем внутривенное введение, при одинаковой гликемии. В 1970–1980-е гг. были открыты гастроинтестинальный полипептид и глюкагоноподобный пептид (ГПП) 1 и 2^{1, 2}. В 2005 г. одобрен к применению первый препарат из класса агонистов рецепторов ГПП-1 – эксенатид. А в 2006 г. для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа в клиническую практику введен первый ингибитор дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) – ситаглиптин.

На сегодняшний день класс препаратов инкретинового ряда считается одним из самых динамично развивающихся. Эффективность инкретиннаправленной терапии СД 2 типа подтверждена не только в клинических исследованиях, но и в клинической практике. Кроме того, активно внедряются инновационные терапевтические стратегии, предусматривающие применение двойных агонистов рецепторов

ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) тирзепатида, двойных агонистов рецепторов ГПП-1/глюкагона, а также тройных агонистов, нацеленных на три вида рецепторов (ГПП-1/ГИП/глюкагон)³.

«Современные подходы к лечению расширяют возможности ведения пациентов с СД 2 типа», – подчеркнула эксперт.

Хроническая гипергликемия – ведущая причина развития сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа. Как следствие, гликемический контроль остается приоритетной целью лечения СД 2 типа. Кроме того, у пациентов с СД 2 типа важно своевременно выявлять и корректировать основные управляемые факторы сердечно-сосудистого риска, в частности артериальное давление (АД) и уровень липидов. Такое комплексное воздействие способствует снижению риска развития осложнений⁴. Однако данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что только каждый второй больной СД 2 типа достигает целевых показателей гликемии, АД и липидов. При этом только

¹ Rehfeld J.F. The origin and understanding of the incretin concept. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018; 9: 387.

² Holst J.J. From the Incretin concept and the discovery of GLP-1 to today's diabetes therapy. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019; 10: 260.

³ Liu S., Hu J., Zhao C., et al. Comparative efficacy of incretin drugs on glycemic control, body weight, and blood pressure in adults with overweight or obesity and with/without type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2025; 16: 1513641.

⁴ American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes – 2024. Diabetes Care. 2024; 47 (Suppl. 1): S179–S218.



XIII Ежегодная научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа в практике врача терапевта и эндокринолога»

у 22,2% наблюдается полный контроль основных факторов сердечно-сосудистого риска⁵.

Установлено также, что на момент манифестации СД 2 типа у 50% пациентов уже имеют место хронические микро- и макрососудистые осложнения, в связи с этим важной задачей становится выявление нарушений углеводного обмена на этапе предиабета и ранняя профилактика развития осложнений⁶. К сожалению, на сегодняшний день отмечается повышение заболеваемости и предиабетом, и СД 2 типа среди подростков и лиц молодого возраста, при этом одновременно с ростом превалентности ожирения.

Сегодня каждый десятый больной СД 2 типа, приходящий на первичный прием, моложе 40–45 лет. У молодых пациентов по сравнению с более возрастными пациентами на старте заболевания отмечаются более высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), выраженная секреторная недостаточность и дисфункция β-клеток. Кроме того, в группе больных молодого возраста нередко наблюдается слабый ответ на сахароснижающую терапию, что диктует необходимость ранней ее интенсификации. У большинства детей и подростков с СД 2 типа риск развития микро- и макрососудистых осложнений значительно повышен⁷.

Как следствие, ведущие эндокринологические и диабетологические

ассоциации предлагают рассматривать молодых пациентов с СД 2 типа как группу очень высокого риска развития осложнений и лечить их определенным образом, в частности рассматривать возможность раннего применения комбинированной терапии с учетом необходимости более жесткого контроля гликемии и своевременно ее интенсифицировать⁸. Согласно российским алгоритмам специализированной медицинской помощи пациентам с СД, у лиц молодого и среднего возраста без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний целевой уровень HbA1c должен составлять менее 6,5 и 7,0% соответственно⁹.

При этом для большинства пациентов с СД 2 типа молодого возраста характерна низкая приверженность к лечению. Из-за необходимости выполнять свои профессиональные обязанности им сложно регулярно посещать врача для своевременного контроля и коррекции терапии.

За прошедшие десятилетия накоплены обширные данные о влиянии динамики уровня HbA1c на снижение риска развития осложнений СД 2 типа. Так, согласно результатам исследования UKPDS, интенсивная сахароснижающая терапия позволяла уменьшить риск возникновения макрососудистых осложнений. Анализ данных 44-летних наблюдений в рамках исследования UKPDS

показал, что достижение на старте терапии целевых показателей HbA1c обеспечивало устойчивое снижение гликемии и сохранение более низкого риска возникновения осложнений в последующие десятилетия. В отдаленной перспективе ранний гликемический контроль способствовал снижению риска развития макрососудистых осложнений, инфаркта, инсульта и смерти от любых причин через десять лет и более¹⁰. В исследованиях последних лет установлено, что задержка с интенсификацией терапии на один год после постановки диагноза СД 2 типа ассоциировалась с увеличением риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, у пациентов с уровнями HbA1c более 7,0% отсутствие интенсификации лечения в течение одного года повышало риск развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности по сравнению с пациентами с уровнем HbA1c менее 7,0% и временем до интенсификации лечения менее 12 месяцев¹¹.

Установлено также, что независимо от класса сахароснижающего препарата на фоне монотерапии гликемический контроль со временем ускользает. В среднем это происходит в течение двух-трех лет от начала лечения. При этом прогрессирующая потеря гликемического контроля коррелирует со снижением функции β-клеток¹².

⁵ Fang M., Wang D., Coresh J., Selvin E. Trends in diabetes treatment and control in U.S. Adults, 1999–2018. N. Engl. J. Med. 2021; 384 (23): 2219–2228.

⁶ ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur. Heart J. 2013; 34 (39): 3035–3087.

⁷ Lack of durable improvements in β-cell function following withdrawal of pharmacological interventions in adults with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2019; 42 (9): 1742–1751.

⁸ Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022; 45 (11): 2753–2786.

⁹ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023.

¹⁰ 44-year UKPDS Legacy Effects Presented at EASD 2022 meeting.

¹¹ Paul S.K., Klein K., Thorsted B.L., et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc. Diabetol. 2015; 14: 100.

¹² Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N. Engl. J. Med. 2006; 355 (23): 2427–2443.



XIII Ежегодная научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа в практике врача терапевта и эндокринолога»

На сегодняшний день собрана убедительная доказательная база в отношении эффективности ранней комбинированной терапии. В исследовании VERIFY были получены долгосрочные результаты эффективности ранней комбинированной терапии ингибитором ДПП-4 вилдаглиптином и метформином. Стартовая комбинированная терапия у лиц с впервые выявленным СД 2 типа и уровнем HbA1c от 6,5 до 7,5% продемонстрировала наилучший эффект в отношении удержания гликемического контроля в последующие пять лет наблюдения по сравнению с монотерапией метформином. Риск первичной и вторичной неэффективности лечения (достижение целевого уровня HbA1c) оказался меньше при назначении на начальном этапе комбинации вилдаглиптина и метформина по сравнению с назначением монотерапии или последующим добавлением метформина и ингибитора ДПП-4¹³.

Кроме того, в исследовании VERIFY показано, что ранняя комбинированная терапия метформином и ингибитором ДПП-4 у молодых пациентов с впервые выявленным СД 2 типа ассоциировалась с более длительной отсрочкой интенсификации лечения по сравнению с монотерапией метформином. По сравнению с лицами, у которых проводилась ступенчатая интенсификация терапии, пациенты, получавшие раннюю комбинированную терапию ингибитором ДПП-4 и метформином,

в два раза реже нуждались в интенсификации таковой¹⁴.

В клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов указано, что назначение комбинированной сахароснижающей терапии возможно в дебюте СД 2 типа. Выбор предпочтительного сахароснижающего препарата и формы терапии зависит от клинического портрета пациента, доминирующей клинической проблемы и показателей гликемического контроля⁹. У пациентов с высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезнью почек, хронической сердечной недостаточностью необходимо инициировать органопротективную терапию.

В реальной клинической практике на старте лечения наиболее частым остается режим монотерапии. Согласно Федеральному регистру больных СД, пероральные сахароснижающие препараты в качестве монотерапии получают 44,0% пациентов с СД 2 типа, комбинацию двух сахароснижающих препаратов – 28,9%, комбинацию трех сахароснижающих препаратов – 3,2% больных. Наиболее популярными классами препаратов как для моно-, так и для комбинированной терапии являются бигуаниды (метформин), производные сульфонилмочевины и ингибиторы ДПП-4¹⁵.

Инкретиннаправленная терапия позволяет воздействовать на большинство известных патогенетических звеньев СД 2 типа, прежде всего на дисфункцию β -клеток.

Комбинация ингибитора ДПП-4 с метформином рассматривается как наиболее перспективная, поскольку влияет на инсулинорезистентность, функцию β -клеток и продукцию глюкозы¹⁶.

На сегодняшний день механизм действия инкретинных гормонов хорошо изучен. Так, ГПП-1 стимулирует глюкозозависимую секрецию и синтез инсулина, угнетает секрецию глюкагона и снижает глюкагонолиз, а также скорость поступления пищи из желудка в кишечник, подавляет аппетит, увеличивает периферическую утилизацию глюкозы. Таким образом, действие ГПП-1 не ограничивается улучшением гликемического контроля, а сопровождается положительным влиянием на целый ряд органов и систем, а также массу тела¹⁷.

В свою очередь метформин действует как синергист и потенцирует глюкозозависимый инсулинотропный эффект ГПП-1 и ГИП. Доказано, что метформин повышает экспрессию генов, кодирующих рецепторы ГПП-1 и ГИП на β -клетках.

Комбинация метформина с препаратами, обладающими инкретиновой активностью, в частности с ингибитором ДПП-4, рассматривается как перспективная для потенцирования инкретинового эффекта¹⁸.

Известно, что ингибиторы ДПП-4 в отличие от агонистов рецепторов ГПП-1 двояко влияют на эффекты глюкагона: при повышении уровня глюкозы в крови глюкозозависимо снижают секрецию глюкагона, при снижении уровня

¹³ Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019; 394 (10208): 1519–1529.

¹⁴ Chan J.C.N., Paldanius P.M., Mathieu C., et al. Early combination therapy delayed treatment escalation in newly diagnosed young-onset type 2 diabetes: a subanalysis of the VERIFY study. *Diabetes Obes. Metab.* 2021; 23 (1): 245–251.

¹⁵ Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (3): 204–221.

¹⁶ Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the beta-cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016; 39 (2): 179–186.

¹⁷ Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020; 16 (11): 642–653.

¹⁸ Cho Y.M., Kieffer T.J. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitiser. *Diabetologia*. 2011; 54 (2): 219–222.



XIII Ежегодная научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа в практике врача терапевта и эндокринолога»

глюкозы – повышают секрецию глюкагона. Особенности механизма действия ингибиторов ДПП-4 обуславливают уменьшение тощачной и постпрандиальной гликемии при низком риске развития гипогликемии и нейтральности в отношении массы тела¹⁷.

Современная стратегия сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа в качестве первой линии подразумевает назначение метформина, за исключением больных с непереносимостью или наличием противопоказаний к его применению. Метформин рассматривается как сахароснижающий препарат с высокой эффективностью, низким риском гипогликемии, нейтральным эффектом на массу тела и хорошим профилем безопасности⁸.

В ряде исследований показаны потенциальные преимущества метформина в отношении снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нейтрального влияния на хроническую сердечную недостаточность, прогрессирования хронической болезни почек.

В исследовании UKPDS отдельная группа пациентов с СД 2 типа получала в качестве интенсивной сахароснижающей терапии метформин. Анализ данных продемонстрировал снижение риска возникновения микрососудистых осложнений в течение десяти лет от начала терапии и снижение риска смерти от всех причин. Более того, низкий риск микрососудистых осложнений и смерти в группе пациентов, получавших

метформин, сохранялся в последующие 44 года наблюдения¹⁰.

Европейское общество кардиологов также рассматривает метформин как сахароснижающий препарат с потенциальным благоприятным эффектом на сердечно-сосудистые заболевания. При этом метформин рекомендован независимо от степени сердечно-сосудистого риска¹⁹.

В российских клинических рекомендациях отмечено, что ингибиторы ДПП-4 являются эффективными и безопасными препаратами для инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа с сердечно-сосудистым риском, ожирением, поскольку обладают сопоставимой сахароснижающей активностью и низким риском гипогликемий⁹.

Первый и наиболее изученный ингибитор ДПП-4 – ситаглиптин. Ситаглиптин доказал свою эффективность и безопасность у широкого круга пациентов с СД 2 типа. В клинических исследованиях установлена сопоставимая сахароснижающая эффективность ситаглиптина и метформина²⁰.

Продemonстрировано также, что терапия с использованием комбинации «метформин + ситаглиптин» обладала высоким сахароснижающим эффектом, сопоставимым с таковым комбинации «производные сульфонилмочевины + метформин». Применение комбинации «метформин + ситаглиптин» у пациентов с СД 2 типа позволяло не только снизить гликемию, но и удерживать гликемический контроль в долгосрочной перспективе. При этом данная

комбинация характеризовалась лучшим профилем безопасности, меньшим риском гипогликемических состояний и набора массы тела²¹.

Результаты исследований реальной клинической практики подтверждают высокую эффективность комбинации ситаглиптина с метформином в снижении гликемии и удержании гликемического контроля. В исследовании ODYSSEE сравнивался эффект терапии ситаглиптином или производными сульфонилмочевины, применяемыми в комбинации с метформином, у пациентов с СД 2 типа. Показано, что ситаглиптин в сочетании с метформином обладал лучшим профилем безопасности в отношении частоты эпизодов гипогликемии и изменения массы тела²².

Долгосрочная эффективность комбинации ситаглиптина с метформином подтверждена в длительных наблюдательных исследованиях. Так, у пациентов с СД 2 типа начальная комбинированная терапия ситаглиптином и метформином обеспечивала существенное и устойчивое улучшение гликемии и хорошо переносилась в течение 104 недель²³.

На данный момент времени накоплены доказательства наличияплейотропных эффектов ситаглиптина, в том числе в комбинации с метформином. В частности, установлено положительное влияние ситаглиптина на метаболические показатели. На фоне терапии ситаглиптином отмечено снижение воспалительного ответа, окислительного стресса и аккумуляции

¹⁹ Marx N., Federici M., Schütt K., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur. Heart J. 2023; 44 (39): 4043–4140.

²⁰ Aschner P., Katzeff H.L., Guo H., et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2010; 12 (3): 252–261.

²¹ Archavaleta R., Seck T., Chen Y., et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes. Metab. 2011; 13 (2): 160–168.

²² Valensi P., de Pouvourville G., Benard N., et al. A treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: the ODYSSEE observational study. Late Breaking Abstracts, 2014. Abstr. 136-LB.

²³ Williams-Herman D., Johnson J., Teng R., et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2010; 12 (5): 442–451.



XIII Ежегодная научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2 типа в практике врача терапевта и эндокринолога»

липидов. Кроме того, обнаружены потенциальный антиапоптотический и регенеративный в отношении β -клеток эффекты ситаглиптина^{24, 25}.

В исследовании TECOS оценивали сердечно-сосудистые исходы при приеме ситаглиптина. Его результаты позволили охарактеризовать профиль безопасности препарата как благоприятный с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии). Был сделан вывод, что ситаглиптин является безопасным у пациентов с СД 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями²⁶. В исследовании TECOS также была доказана безопасность ситаглиптина и его комбинации с метформином у пациентов с умеренно сниженной функцией почек²⁷.

Таким образом, ранняя комбинированная терапия является эффективным стратегическим подходом к ведению пациентов с СД 2 типа, так как ни один из классов сахароснижающих препаратов при проведении монотерапии не позволяет воздействовать на все патогенетические звенья. Оптимальный вариант – если комбинация сахароснижающих препаратов будет воздействовать на разные патофизиологические механизмы, оказывать дополнительное и синергическое влияние на множество звеньев патогенеза, не увеличивая при этом

Ингибиторы ДПП-4, в частности ситаглиптин, являются эффективными и безопасными для лечения СД 2 типа. Они оказывают выраженное глюкозозависимое действие, имеют преимущества в виде возможности перорального приема, низкого риска развития гипогликемии, отсутствия влияния на массу тела. Данные препараты безопасны для пациентов со сниженной почечной функцией и с сердечно-сосудистыми заболеваниями

риск развития нежелательных явлений. Стратегия ранней комбинированной терапии с применением препаратов с инкретиннаправленным воздействием позволяет предотвратить и замедлить снижение функциональной активности β -клеток, а также сохранить их пул. Контроль гликемии на старте комбинированной терапии обеспечивает не только профилактику симптоматической гипергликемии и декомпенсации углеводного обмена, но и снижение риска возникновения микро- и макрососудистых осложнений.

При ведении пациентов с СД 2 типа необходимо помнить о потенциальном риске осложнений, ассоциированных с гипогликемией, и подбирать наиболее безопасные комбинации сахароснижающих препаратов.

Ингибиторы ДПП-4, в частности ситаглиптин, являются эффективными и безопасными препаратами для лечения СД 2 типа. Они оказывают выраженное глюкозозависимое действие, имеют преимущества в виде возможности перорального приема, низкого риска развития гипогликемии,

отсутствия влияния на массу тела. Доказано, что ингибиторы ДПП-4 безопасны для пациентов со сниженной почечной функцией и с сердечно-сосудистыми заболеваниями^{28, 29}. Ингибитор ДПП-4 ситаглиптин может быть подходящим вариантом терапии СД 2 типа для пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции почек, ожирением и избыточной массой тела, а также с высоким риском развития гипогликемии. Ситаглиптин (Кселевия®) эффективен как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, включая метформин.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлена комбинация двух эффективных сахароснижающих препаратов (метформина и ситаглиптина) с взаимодополняющим механизмом действия. Это препарат Велметия®. Данный препарат отличается рядом преимуществ, реализующихся через инкретиннаправленное воздействие, благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость. ☼

Подготовила А. Горчакова

²⁴ Zhou Y., Guo Z., Yan W., Wang W. Cardiovascular effects of sitagliptin – an anti-diabetes medicine. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2018; 45 (7): 628–635.

²⁵ Esposito G., Cappetta D., Russo R., et al. Sitagliptin reduces inflammation, fibrosis and preserves diastolic function in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction. Br. J. Pharmacol. 2017; 174 (22): 4070–4086.

²⁶ Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Suppl. 1): S144–S174.

²⁷ Cornel J.H., Bakris G.L., Stevens S.R., et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: outcomes from TECOS. Diabetes Care. 2016; 39 (12): 2304–2310.

²⁸ Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015; 38 (1): 140–149.

²⁹ Pollack M.F., Purayidathil F.W., Bolge S.C., Williams S.A. Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life. Diabetes Res. Clin. Pract. 2010; 87 (2): 204–210.