



Преимущество ранней патогенетически обоснованной комбинированной терапии для пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые данные исследования VERIFY

В рамках научно-практической конференции с международным участием «Эндокринология: вызовы 21 века», состоявшейся в онлайн-режиме 27 и 28 октября 2020 г., прозвучал доклад заведующей отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Института диабета, профессора кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, д.м.н. Минары Шамхаловны ШАМХАЛОВОЙ о возможностях ранней комбинированной терапии у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Особый акцент был сделан на применении фиксированной комбинации ингибитора дипептидилпептидазы 4 вилдаглиптина и метформина (препарата Галвус Мет, компания «Новартис»).



В последнем консенсусе Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD) особое внимание уделено паци-

ент-ориентированному подходу в достижении целей лечения сахарного диабета (СД) 2 типа. Это означает, что терапия должна быть максимально индивидуализирована. При ее выборе необходимо учитывать особенности и предпочтения больного. Кроме того, пациент должен активно участвовать в решении клинических вопросов, наиболее актуальным из которых остается минимизация риска гипогликемии и увеличения массы тела.

В консенсусе ADA/EASD особое внимание уделено пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью. Это приблизительно 20% всех пациентов. И кажется, мало внимания остальным 80%. Консенсус рекомендует

метформин в качестве препарата первой линии с интенсификацией терапии каждые три – шесть месяцев в случае превышения гликированного гемоглобина (HbA1c) 7%¹.

Однако в реальной клинической практике консервативный подход продолжает доминировать. При несвоевременной интенсификации терапии удерживать контроль над заболеванием становится сложнее².

«Такая сложившаяся практика отдаляет больных от достижения не только целей лечения, но и хорошего качества жизни», – подчеркнула профессор М.Ш. Шамхалова.

Установлено, что при задержке с интенсификацией терапии на год риск сердечно-сосудистых осложнений повышается более чем в два раза³. Это справедливо

¹ Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. № 2. P. 487–493.

² Del Prato S., Felton A.-M., Munro N. et al. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal // Int. J. Clin. Pract. 2005. Vol. 59. № 11. P. 1345–1355.

³ 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. Vol. 14. P. 100.



Научно-практическая конференция «Эндокринология: вызовы 21 века»

в отношении инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности.

В то же время в исследовании UKPDS продемонстрировано, что ранняя (с дебюта заболевания) нацеленность на контроль гликемии ассоциирована со снижением риска развития инфаркта миокарда, микрососудистых осложнений, смерти по любой причине даже через десять лет после старта терапии⁴. Данный подход может быть оправдан с учетом такого феномена, как метаболическая память.

В настоящее время основными звеньями патогенеза СД 2 типа признаны инсулинорезистентность и дисфункция β -клеток поджелудочной железы. К моменту установления диагноза функциональный резерв β -клеток истощен уже наполовину⁵ на фоне оксидативного стресса, стресса эндоплазматического ретикулума, нарушения инкретинового эффекта и др. Поэтому уже на старте лечения пациентов с СД 2 типа стоит задача сохранить β -клеточный резерв.

В силу прогрессирующего характера течения СД со временем гликемический контроль ускользает. Поэтому возникает вопрос о назначении комбинированной терапии.

Для комбинированного лечения, в том числе комбинированных лекарственных препаратов, характерен синергизм сахароснижающего действия за счет влияния сразу на несколько патогенетических звеньев СД 2 типа. Ранняя комбинированная терапия может обеспечить более продолжительный эффект без повышения риска развития нежелательных явлений. Для оценки эффективности комбинированной терапии был про-

веден метаанализ результатов 13 рандомизированных клинических исследований. Общее количество пациентов – 6700⁶. Длительность СД 2 типа у них не превышала трех лет. Участники исследований ранее не получали сахароснижающую терапию.

Исследователи сравнили эффекты разных терапевтических подходов: монотерапии метформином и комбинированной терапии метформином с тиазолидиндионами, секретагогами инсулина, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ИДПП-4) или ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2. Ранняя комбинированная терапия превосходила поэтапную интенсификацию монотерапии в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина и глюкозы плазмы натощак. Кроме того, у применявших комбинированную терапию отмечено более значимое сохранение функции β -клеток по оценке гомеостатической модели (НОМА- β)⁶.

Несмотря на эти обнадеживающие результаты, консенсусное мнение экспертов ADA и EASD

в отношении контроля гипергликемии при СД 2 типа следующее. Доказательств превосходства ранней комбинированной терапии в снижении HbA1c по сравнению с монотерапией метформином перед более поздней комбинированной терапией для поддержания гликемического контроля недостаточно.

Эффективность комбинированной терапии при недавно выявленном СД 2 типа оценивалась в исследовании VERIFY. Это первое исследование долгосрочных преимуществ ранней комбинированной терапии вилдаглиптином с метформином по сравнению со стандартной поэтапной интенсификацией лечения.

Выбор такой комбинации обусловлен комлементарным механизмом действия: вилдаглиптин обеспечивает контроль гликемии за счет глюкозозависимой секреции инсулина и регуляции выработки глюкагона, а метформин снижает продукцию глюкозы печенью, всасывание глюкозы в кишечнике и инсулинорезистентность, что позволяет контролировать не только уровень глюкозы плаз-

мы, но и уровень глюкозы плазмы натощак.

Выбор такой комбинации обусловлен комлементарным механизмом действия: вилдаглиптин обеспечивает контроль гликемии за счет глюкозозависимой секреции инсулина и регуляции выработки глюкагона, а метформин снижает продукцию глюкозы печенью, всасывание глюкозы в кишечнике и инсулинорезистентность, что позволяет контролировать не только уровень глюкозы плаз-

⁴ Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet.1998. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.

⁵ Chon S., Riveline J.-P., Blondeau B., Gautier J.F. Incretin-based therapy and pancreatic beta cells // Diabetes Metab. 2014. Vol. 40. № 6. P. 411–422.

⁶ Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S., Rajpathak S.N. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 5. P. 410–417.

Научно-практическая конференция
«Эндокринология: вызовы 21 века»

мы натошак, но и постприандиальной глюкозы⁷.

Критериями включения пациентов в исследование стали⁸:

- ✓ возраст – 18–70 лет;
- ✓ уровень HbA1c – 48–58 ммоль/моль (6,5–7,5%);
- ✓ индекс массы тела (ИМТ) – 22–40 кг/м²;
- ✓ отсутствие сахароснижающей терапии в анамнезе;
- ✓ постановка диагноза СД 2 типа не ранее 24 месяцев до начала исследования.

Основной причиной не включения было несоответствие уровня HbA1c на скрининге выбранному – 48–58 ммоль/моль (6,5–7,5%). В исследование был включен 2001 пациент из 254 исследовательских центров 34 стран, в том числе из России.

Средний возраст участников – 54 года. Средний ИМТ – 31 кг/м². У 8% больных выявлены микрососудистые осложнения.

Важно отметить, что популяция исследования VERIFY отличалась равномерностью распределения по полу как в целом, так и в каждой возрастной категории.

Исходные характеристики пациентов групп ранней комбиниро-

ванной терапии (РКТ) и поэтапной интенсификации терапии (ПИТ) были аналогичными.

Исходно и в динамике помимо уровня HbA1c оценивали уровень глюкозы в плазме натощак, функцию β -клеток, инсулинорезистентность, липидный спектр и скорость клубочковой фильтрации. Кроме того, определяли частоту нежелательных явлений.

Длительность наблюдения составила пять лет.

Для оценки уровня HbA1c в течение пяти лет пациенты должны были приходить на прием к врачу каждые 13 недель.

В качестве первичной конечной точки выбрано время до первой потери контроля на исходной терапии (РКТ или ПИТ), вторичной – время до второй потери контроля на комбинированной терапии (HbA1c более 7%).

После скрининга в течение вводного периода все участвовавшие в исследовании получали метформин. Далее их рандомизировали на группы, сопоставимые по исходным характеристикам. Первая группа сразу получала комбинированную терапию (вилдаглип-

тин + метформин). Во второй группе (метформин + плацебо) лечение интенсифицировалось последовательно.

Если первоначальная стратегия лечения (группа монотерапии метформином) не позволяла поддерживать уровень HbA1c менее 7%, назначали Галвус Мет до достижения второй контрольной точки. В последнем случае к терапии добавляли базальный инсулин.

В группе поэтапной интенсификации терапии контроль над HbA1c был утерян у 614 (62,1%) пациентов. В этой группе первичная конечная точка была достигнута через 36 месяцев. В группе ранней комбинированной терапии препаратом Галвус Мет утрата контроля зафиксирована у 429 (43,6%) больных через 61 месяц.

Таким образом, гликемический контроль на фоне комбинированной терапии Галвус Мет удерживался на два года дольше, чем на фоне терапии сравнения (рис. 1).

В группе РКТ по сравнению с группой ПИТ зафиксировано значимое снижение относительного риска неудачи терапии (-49%).

Раннее назначение комбинированной терапии также привело к улучшению функции β -клеток, оцениваемой по НОМА- β , по сравнению с монотерапией метформином.

Относительный риск наступления второй неудачи терапии (достижение вторичной конечной точки) в группе РКТ был на 26% ниже, чем в группе ПИТ.

Исследователи отметили, что у получавших РКТ были более низкие показатели HbA1c. Важно и то, что двукратное повышение вероятности удержания гликемии на фоне ранней комбинированной терапии не зависело от исходных характеристик пациентов.

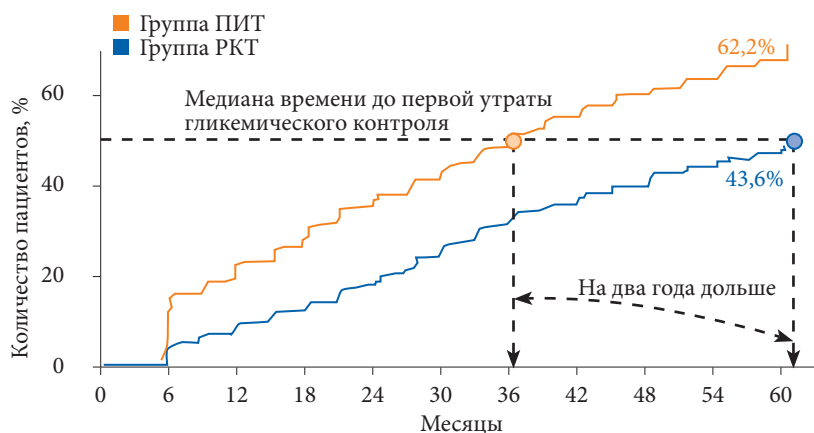


Рис. 1. Время удержания гликемического контроля на исходной терапии (первичная конечная точка)

⁷ Scheen A.J. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials // Diabetes Metab. 2012. Vol. 38. № 2. P. 89–101.

⁸ 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. Vol. 394. № 10208. P. 1519–1529.

Вместе сдержим диабет!



Ранняя патофизиологическая терапия ориентирована на замедление прогрессирования СД2¹:

Галвус Мет® – уверенный контроль по

4 из **4** показателей гликемии^{2,7}

Инкретин-направленная терапия с метформином

10 из **11** звеньев патогенеза СД2¹



Краткое описание Galvus Met®, ГАЛВУС МЕТ®, Вилдаглиптин+метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг. Регистрационный номер. ЛСР-001749/09. Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте инструкцию по медицинскому применению. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином; у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монопрепаратов; в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного контроля гликемии; в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения адекватного контроля гликемии; в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и необходимости улучшения контроля гликемии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени (при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин. Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дыхательная недостаточность. Нарушения функции печени. Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно, являющийся одним из побочных эффектов метформина, препарат Galvus Met® не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз следует корректировать инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе, и в анамнезе). Препарат не назначается за 48 часов перед хирургическими операциями, радиоизотопными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 48 часов после их проведения. Беременность и период лактации. Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Препарат применяют внутрь. Режим дозирования препарата Galvus Met® следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении препарата Galvus Met® не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Galvus Met® принимают во время еды. Начальная доза препарата Galvus Met® при неэффективности монотерапии вилдаглиптином. Лечение препаратом Galvus Met® можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг+500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза препарата Galvus Met® при неэффективности монотерапии метформином. В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение препаратом Galvus Met® можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза препарата Galvus Met® у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде отдельных таблеток. В зависимости от дозы уже принимаемых вилдаглиптина или метформина, лечение препаратом Galvus Met® следует начинать с таблетки максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг, и титровать по эффекту. Стартовая доза препарата Galvus Met® в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений. В качестве стартовой терапии Galvus Met® следует назначать в начальной дозе 50 мг+500 мг однократно в сутки и после оценки терапевтического эффекта постепенно титровать до 50 мг+1000 мг дважды в сутки. Комбинированная терапия препаратом Galvus Met® совместно с производными сульфонилмочевины или инсулином. Доза препарата Galvus Met® рассчитывается из дозы вилдаглиптина 50 мг x 2 раза в день (100 мг в день) и метформина в дозе, равной принимаемому ранее в виде монопрепарата. **Меры предосторожности.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза. Следует проводить оценку почечной функции по началу лечения, а также регулярно во время терапии препаратом Galvus Met®. У пожилых пациентов функцию почек следует контролировать чаще. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных средств, способных оказывать влияние на функцию почек или фармакокинетику метформина. При проведении рентгенологических исследований, требующих внутрисосудистого введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, Galvus Met® следует временно отменить. При возникновении состояний, сопровождающихся гипоксией, препарат следует немедленно отменить. На время хирургических вмешательств Galvus Met® следует отменить. Пациентов следует предупреждать о недопустимости злоупотребления алкоголем на фоне применения препарата Galvus Met®. Перед назначением препарата Galvus Met®, а также регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения препарата Galvus Met® терапию препаратом следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя. Применение препарата Galvus Met® связано с риском снижения суточной концентрации витамина B12, а также развития гипогликемии. Следует временно прекратить терапию препаратом Galvus Met® при невозможности контроля уровня гликемии. При появлении признаков ухудшения функции почек препарат Galvus Met® следует отменить. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Поскольку достаточных данных по применению препарата Galvus Met® у беременных женщин нет, применение препарата при беременности противопоказано. Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, применение препарата Galvus Met® в период грудного вскармливания противопоказано. **Взаимодействие.** Вилдаглиптин. Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, валсартаном, варфаринном), не установлено. Метформин. Установлено взаимодействие со следующими препаратами: флуоремид, нифедипин, органические катионы, препараты, вызывающие гипергликемию, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, бета-2-симпатомиметики, а также алкоголь. **Побочные эффекты.** Вилдаглиптин. Редко отмечались ангионевротический отек и нарушения функции печени (включая гепатит). Вилдаглиптин в качестве монотерапии. Часто: головокружение. Нечасто: головная боль, запоры, периферические отеки. Метформин в качестве монотерапии. Очень часто: потеря аппетита, метеоризм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе. Часто: дисгевзия. Очень редко: лактоацидоз, гепатит, кожные реакции (в частности эритема, зуд, крапивница), снижение всасывания витамина B12, нарушения биохимических показателей функции печени. Комбинация вилдаглиптина и метформина. Часто: тремор, головокружение, головная боль. При применении вилдаглиптина совместно с инсулином. Часто: головная боль, тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс, озноб, гипогликемия. Нечасто: диарея, метеоризм. При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины. Часто: головокружение, тремор, астенция, гипогликемия, гипергидроз. Нечасто: запор. По данным постмаркетинговых исследований: Частота неизвестна: панкреатит, гепатит (обратим при прекращении терапии), повышение активности «печеночных» ферментов, миалгия, крапивница, буллезное и эксфолиативное поражение кожи, включая буллезный пемфигиод, артралгия, в редких случаях выраженная.

1. Ametov, Pathophysiological Approach as a Basis for the Selection of Strategy for the Success Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, Farmateka 2017; 51-84; 2. Adapted from Monnier, L., Colette, C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? Diabetes Care 31 Suppl 2:S150-S154, 2008; 3. Keating GM. Vildagliptin: A review of its Use in type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2014;74(5):587-610; 4. Rizzo MR, Barberi M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute. Diabetes Care. 2012; 5. Chen Xiaoyan et al. Effects of vildagliptin versus saxagliptin on daily acute glucose fluctuations in Chinese patients with T2DM inadequately controlled with a combination of metformin and sulfonylurea. Current Medical Research and Opinion 2016, 32(6), 1131-1136; 6. Vanita R, Aroda, MD. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clinical Therapeutics/Volume 34, Number 6, 2012: 1247-1258; 7. Li C-J, Liu X-J, Bai L, et al. Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents. Diabetol Metab Syndr. 2014;6(1):1-9. N=207

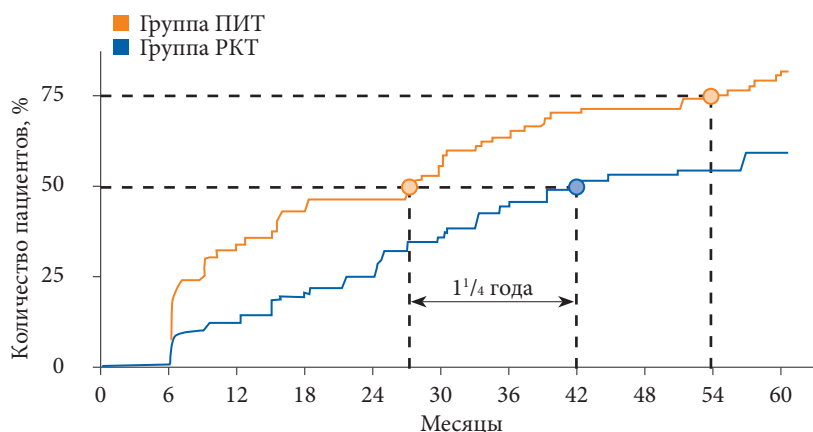
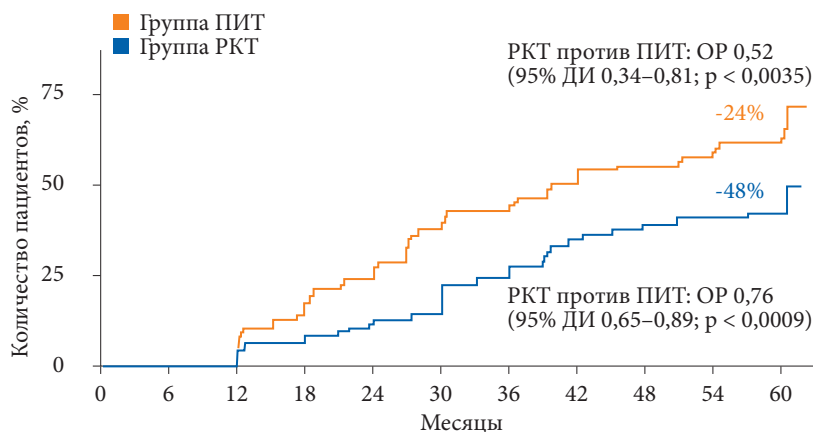
Научно-практическая конференция
«Эндокринология: вызовы 21 века»

Рис. 2. Время удержания гликемического контроля на исходной терапии (первичная конечная точка) в подгруппе пациентов с YOD-диабетом



Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3. Последующее удержание гликемического контроля (вторичная конечная точка) в подгруппе пациентов с YOD-диабетом

По словам профессора М.Ш. Шамхаловой, отличие исследования VERIFY от других исследований определялось более молодым контингентом участников. Каждый десятый пациент был моложе 40 лет (young-onset diabetes – YOD). Их характеристики в целом были сопоставимы с характеристиками всей популяции исследования⁹.

Установлено, что пациенты с YOD-диабетом, сразу получавшие ком-

бинированную терапию, позже достигали первичной неудачи (первичной конечной точки) (рис. 2). Последующее удержание гликемического контроля у больных YOD-диабетом на терапии Галвус Мет также было более длительным. Риск второй неудачи лечения у них снизился на 48% (рис. 3). Разница в риске второй неудачи терапии Галвус Мет между пациентами молодого (менее 40 лет) и старшего (более 40 лет) возра-

ста составила 24% в пользу первых. Преимущество в удержании гликемического контроля может быть обусловлено лучшей сохранностью функции β -клеток в более молодом возрасте. Это подтверждает целесообразность активной лечебной тактики уже в дебюте СД 2 типа.

Оба подхода к терапии продемонстрировали сопоставимую безопасность. Кроме того, 80% пациентов завершили все визиты в течение пяти лет, что свидетельствовало о высокой приверженности лечению.

В исследовании VERIFY показано, что комбинация вилдаглиптина и метформина (препарат Галвус Мет) на старте лечения СД 2 типа обеспечивает более быстрое и эффективное достижение и поддержание контроля гликемии без увеличения риска гипогликемии, набора массы тела и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Полученные результаты стали основанием для внесения изменений в рекомендации ADA. В них указано, что ранний интенсивный контроль имеет преимущества и должен быть рассмотрен при обсуждении тактики лечения пациентов с СД 2 типа. У части больных ранняя комбинированная терапия позволит отсрочить утрату гликемического контроля (класс доказательности A)¹⁰.

Подводя итог, профессор М.Ш. Шамхалова отметила, что Галвус Мет – современный эффективный и безопасный препарат, позволяющий существенно расширить возможности терапии СД 2 типа.

Ранняя комбинированная терапия препаратом Галвус Мет способна обеспечить наиболее физиологичный и патогенетически обоснованный контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа. ●

⁹ Chan J., Paldanius P., Mathieu C. et al. The characteristics and clinical responses of newly-diagnosed adults with young-onset diabetes in the VERIFY study // <https://www.morressier.com/article/characteristics-clinical-responses-newlydiagnosed-adults-youngonset-diabetes-verify-study/5d9b6232ea541d6ca8493b4a>.

¹⁰ Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. Suppl. 1. P. S98–S110.