

Новые перспективы терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Самые опасные последствия глобальной эпидемии сахарного диабета (СД) – его системные сосудистые осложнения, которые являются основной причиной инвалидизации и смертности больных. Стабильное поддержание параметров гликемического контроля в пределах целевых значений в комплексной терапии пациентов с диабетом – залог профилактики развития микро- и макрососудистых осложнений. Традиционные пероральные сахароснижающие препараты нацелены на основные дефекты, лежащие в основе развития СД 2 типа (СД2). Однако они не обеспечивают длительный контроль гликемии даже при комбинированном применении без увеличения массы тела, риска развития гипогликемии, негативного влияния на сердце, почки, печень, сохранения секреторной функции бета-клеток. С поиском оптимальных средств контроля СД2 связана активная разработка нового направления терапии заболевания, основанная на гормонах желудочно-кишечного тракта – инкретинах. Успехи в изучении особенностей действия инкретинов привели к созданию двух групп препаратов: агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Обладая рядом преимуществ (улучшение функции бета-клеток, физиологический механизм секреции инсулина «по потребности» с низким риском гипогликемии, подавление повышенной секреции глюкагона, благоприятные сердечно-сосудистые эффекты, способность контролировать массу тела), они заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, линаглиптин

New prospects in the treatment of diabetes mellitus

Shamkhalova M.Sh., Trubitsyna N.P., Shestakova M.V.
Endocrine Research Centre, Moscow, Russian Federation

Cardiovascular complications, a major cause for disability and morbidity in diabetes mellitus (DM), constitute the greatest threat of the diabetes epidemic.

Glycemic stability within the therapeutic targets is a prerequisite to prevention of micro- and macrovascular complications of DM. Traditional therapies are aimed at cardinal defects determining development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Unfortunately even in combination they fail to deliver long-term glycemic control without stimulation of weight gain and increase in hypoglycemic risks with negative cardiac, renal and hepatic impact. Preservation of β -cell secretion capacity is also hardly attainable.

Incretin-based therapy is a novel, actively developed approach that influences gut hormone physiology for better glycemic control. So far research efforts have yielded two classes of drugs: GLP-1 mimetics and DPP-4 inhibitors. Both are regarded nowadays for a number of important benefits, including β -cell function improvement, adjusted to human physiology (i.e. stimulation of insulin secretion «as needed» by the body, – hence low hypoglycemic risk). They also feature positive cardiovascular and body weight effects, thereby taking an important position in complex DM treatment.

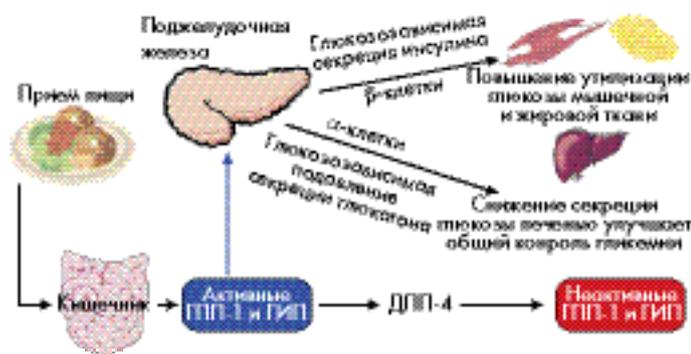
Keywords: diabetes mellitus, incretins, DPP-4 inhibitors, linagliptin

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, сохраняются высокие темпы роста заболеваемости сахарным диабетом (СД), в основном за счет больных СД 2 типа (СД2). По данным Государственного регистра больных СД, за последние 10 лет численность больных СД2 по обращаемости выросла в 2 раза и достигла 3,029 млн человек (январь 2009 г.). Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ Эндокринологический научный центр в период с 2002 по 2009 гг., показали, что приблизительно еще 6 млн россиян имеют СД2, но не знают об этом и, следовательно, не получают лечения [1]. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия,

поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.

Критериями успешного лечения СД2 являются: безопасное снижение параметров гликемии, контроль уровня липидов и АД. Стабильное поддержание указанных параметров в пределах целевых значений – залог профилактики развития микро- и макрососудистых осложнений. Для большинства больных СД2 эта задача трудно достижима. По данным крупного эпидемиологического исследования, только 12,2% пациентов достигают всех целевых показателей терапии [2].

Традиционные пероральные сахароснижающие препараты нацелены на основные дефекты, лежащие в ос-



ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1-го типа
 ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид

Рис. 1. Механизмы влияния гормонов-инкретинов на секрецию инсулина и глюкагона.

нове развития СД2. Однако они не имеют идеального профиля эффективности и безопасности и, следовательно, не обеспечивают длительный контроль гликемии даже при комбинированном применении без увеличения массы тела, риска развития гипогликемии, негативного влияния на сердце, почки, печень, сохранения секреторной функции бета-клеток. Регулярные пересмотры рекомендаций по ведению больных СД2 призваны минимизировать риск развития и прогрессирования осложнений, определяющих общий прогноз [3, 4, 5].

С поиском оптимальных средств контроля диабета связана активная разработка нового направления терапии СД2, основанная на гормонах желудочно-кишечного тракта – инкретинах. Они высвобождаются после приема пищи из L-клеток, находящихся преимущественно в дистальном отделе (подвздошная и ободочная кишка), и K-клеток проксимального отдела (двенадцатиперстная кишка) желудочно-кишечного тракта, усиливая инсулиновый ответ панкреатических бета-клеток и подавляя секрецию глюкагона альфа-клетками на пероральную

гликемическую нагрузку (рис. 1). Гормоны-инкретины быстро разрушаются (2–6 минут) ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4) [6, 7].

Успехи в изучении особенностей действия инкретинов привели к созданию двух групп препаратов: агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и ингибиторов ДПП-4 (ИДПП-4)

Обладая рядом преимуществ (улучшение функции бета-клеток, физиологический механизм секреции инсулина «по потребности» с низким риском гипогликемии, подавление повышенной секреции глюкагона, благоприятные сердечно-сосудистые эффекты, способность контролировать массу тела), они заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД2 (табл. 1) [8].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) – новый класс препаратов этой группы, приобретающий все большую популярность в лечении больных СД2. Опубликованные результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применяемых сегодня ИДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин) при монотерапии и присоединении к текущей сахароснижающей терапии у лиц с СД2 [9, 10, 11].

В 2012 г. в РФ зарегистрирован новый препарат группы ИДПП-4 для лечения больных СД2 – Тражента (линаглиптин). Этот препарат имеет уникальную химическую структуру на основе ксантина, что обеспечивает идеальное соответствие активному центру фермента ДПП-4 (по типу «ключ–замок») и конкурентное, но обратимое ингибирование фермента [12]. Линаглиптин активно и селективно связывается с ферментом ДПП-4, что вызывает устойчивое повышение концентрации инкретинов и длительное сохранение их активности. Такой механизм действия обеспечивает физиологическую глюкозозависимую секрецию инсулина, снижение секреции глюкагона и последующую нормализацию уровня глюкозы в крови.

Таблица 1

Сахароснижающие средства при СД2 [8]

| Класс | Снижение HbA _{1c} | Гипогликемии | Влияние на массу тела | Влияние на факторы сердечно-сосудистого риска | Кратность введения | Противопоказания |
|------------------------------|----------------------------|--------------|-----------------------|---|--------------------|---|
| Метформин | 1,5 | – | Нейтральное. | Минимальное | 2 | Почечная, печеночная, сердечная недостаточность, гипоксия |
| Инсулин | 1,5–2,5 | + | ↑ | Триглицериды | 1–4 | Нет |
| Препараты сульфонилмочевины | 1,5 | + | ↑ | Нет | 1 | Нет |
| Тиазолидинионы | 0,5–1,4 | – | ↑ | Неоднозначно | 1 | Сердечная, печеночная недостаточность |
| Глиниды (репаглинид) | 1–1,5 | + | ↑ | Нет | 3 | Нет |
| Ингибиторы альфа-глюкозидазы | 0,5–0,8 | – | Нейтральное | Минимальное | 3 | Нет |
| Миметики амилина | 0,5–1,0 | – | ↓ | Снижение веса | 3 | Нет |
| α-ГПП-1 | 0,5–1,0 | – | ↓ | Снижение веса | 1–2 | Терминальная почечная недостаточность |
| ИДПП-4 | 0,6–0,8 | – | Нейтральное | Нет | 1–2 | Нет |
| Секвестранты желчных кислот | 0,5 | – | Нейтральное | Липопротеиды низкой плотности | 1–2 | Высокий уровень триглицеридов |
| Бромкриптин | 0,7 | – | Нейтральное | Минимальное | 1 | Нет |

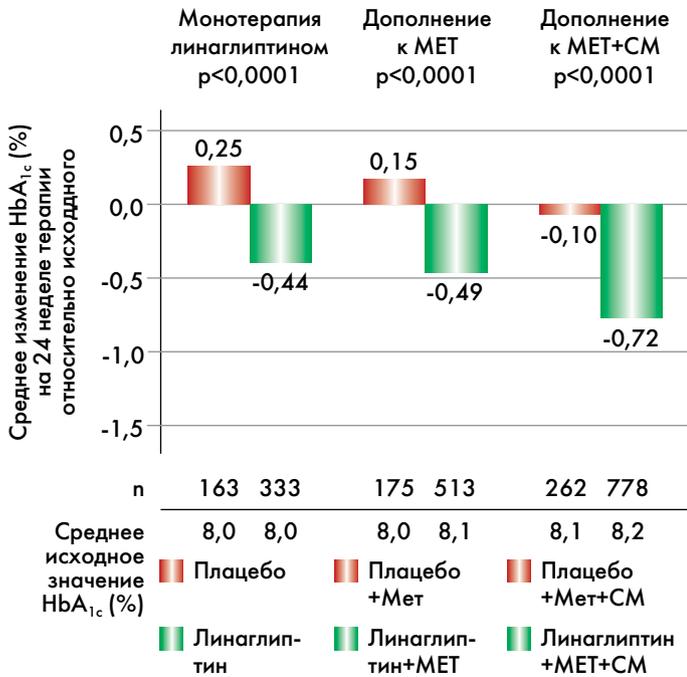


Рис. 2. Динамика HbA_{1c} на фоне лечения линаглиптином в базовых исследованиях монотерапии, двойных и тройных комбинаций [14–16].

Линаглиптин обладает высокой селективностью к ферменту дипептидилпептидаза-4: селективность по отношению к ДПП-4 в 40 000 раз больше по сравнению с ДПП-8 и в 10 000 раз больше по сравнению с ДПП-9. Высокая селективность является важным фактором, поскольку «нецелевое» ингибирование пептидаз (т.е. подавление активности других родственных ферментов, в частности ДПП-8 или ДПП-9), в доклинических исследованиях приводило к развитию тяжелой токсичности [13].

По данным многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследований, линаглиптин в дозе 5 мг 1 раз в день эффективно снижает все три показателя гликемического контроля (гликированный гемоглобин HbA_{1c}, глюкоза крови натощак, постпрандиальная гликемия) как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами – метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами [14–17]. Препарат

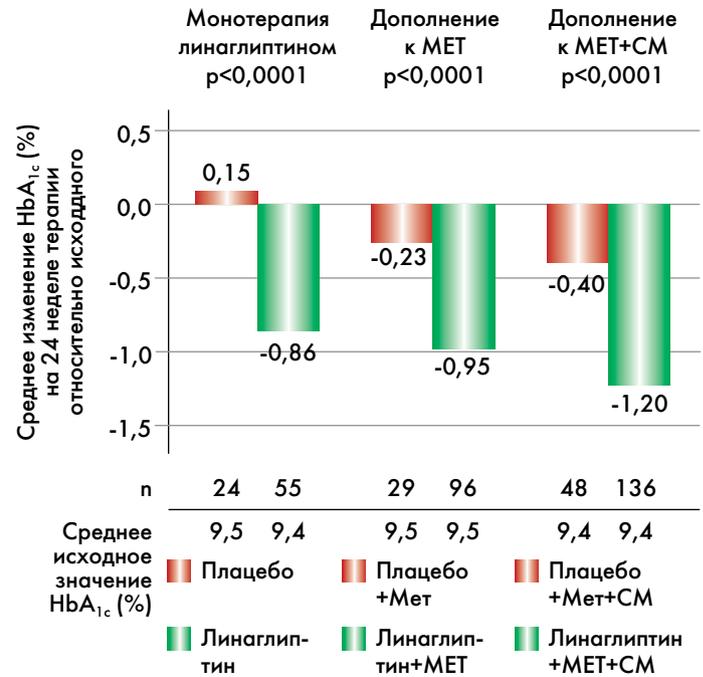


Рис. 3. Динамика уровня HbA_{1c} у пациентов с исходным показателем HbA_{1c} (%) ≥ 9% на фоне лечения линаглиптином в режиме монотерапии, в составе двойной и тройной комбинации [14–16].

обеспечивал значимое снижение HbA_{1c} в крови относительно исходного уровня у больных СД2, ранее не получавших терапии пероральными гипогликемическими средствами или получавших таковую, но не достигших адекватного контроля гликемии. У пациентов с исходным значением HbA_{1c} 8,0–8,2% терапия линаглиптином в режиме монотерапии сопровождалась значимым снижением этого показателя на 0,44%, при двойной комбинации с метформином снижение составило 0,49%, а при его использовании в составе тройной комбинации – 0,72% (рис. 2).

У пациентов с уровнем HbA_{1c} ≥ 9% наблюдалось максимальное улучшение гликемического контроля при комбинированной терапии линаглиптином с метформином и препаратом сульфонилмочевины на -1,20% (рис. 3).

В рамках открытых продленных фаз четырех клинических исследований было показано статистически

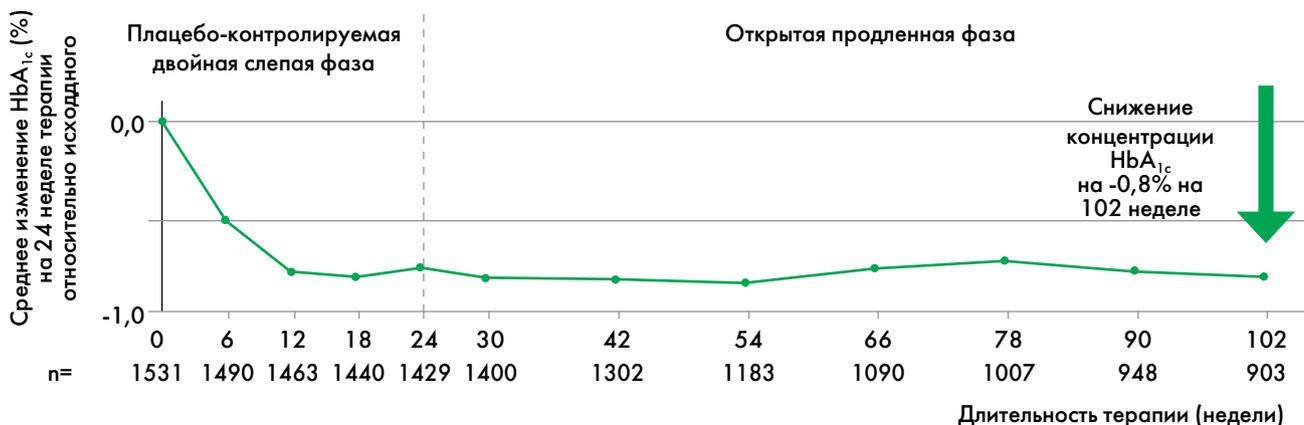


Рис. 4. Динамика уровня HbA_{1c} в течение 2 лет терапии линаглиптином [18].

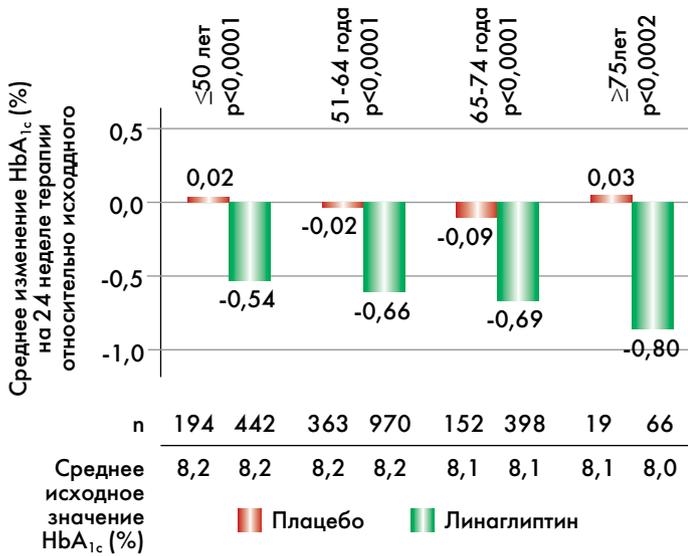


Рис. 5. Динамика уровня HbA_{1c} в различных возрастных группах на фоне лечения линаглиптином в сравнении с плацебо [19].

значимое снижение HbA_{1c} (на 0,8%) на фоне терапии линаглиптином, сохранявшееся в течение периода длительностью не менее 102 недели (примерно 2 года) (рис. 4) [18]. Общее число пациентов, включенных в полный анализ четырех первичных плацебо-контролируемых исследований длительностью 24 недели и рандомизированных для получения линаглиптина, составило 1876 человек. Из них 1531 (82%) были включены в открытую продленную фазу. Применялось четыре режима терапии линаглиптином: монотерапия (n=296), терапия в комбинации с метформином (n=457), терапия в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины (n=544) и в комбинации с пиоглитазоном (n=234). С течением времени число участников сокращалось за счет пациентов, досрочно исключенных из исследования, не завершивших исследование, а также тех, кому в течение исследования потребовалась экстренная терапия; 60% пациентов, завершивших двойную слепую фазу длительностью 24 недели, полностью завершили терапию длительностью 102 недели.

Результаты подгруппового анализа объединенных данных 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований III фазы показали, что терапия линаглиптином сопровождалась значимым снижением уровня HbA_{1c}, независимо от времени, прошедшего с постановки диагноза СД2 и возраста пациента. Снижение HbA_{1c} у пациентов с течением заболевания менее 1 года с момента постановки диагноза составило 0,66%, а у пациентов с продолжительностью СД2 более 5 лет – 0,67%. Терапия линаглиптином ассоциировалась со статистически значимым снижением HbA_{1c} вне зависимости от возраста пациента: -0,54% у пациентов в возрасте 50 лет или моложе и -0,69% у пациентов в возрасте от 65 до 74 лет. Важно отметить, что в число пациентов входили и пожилые люди в возрасте ≥75 лет, у которых снижение составило -0,8% (рис. 5) [19].

Безопасность линаглиптина изучалась более чем у 4000 пациентов с СД2, принимавших участие в клини-

Скорректированное изменение массы тела по отношению к исходному значению кг, за 104 недели

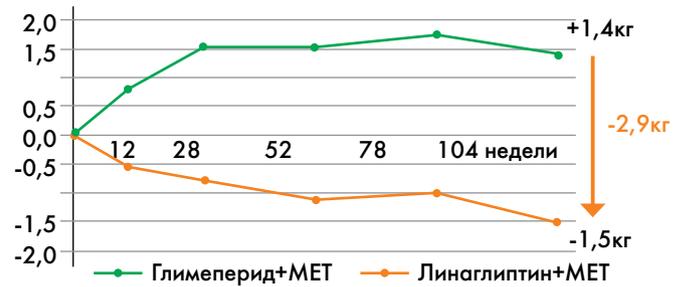


Рис. 6. Изменение массы тела при добавлении линаглиптина и глимепирида к метформину по данным 104-недельного прямого сравнительного исследования [21].

ческих исследованиях. В объединенном анализе данных 8 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых проводилось лечение линаглиптином в дозе 5 мг, принимаемой один раз в день в режиме монотерапии, в дополнение к метформину или в составе тройной комбинации с метформином и сульфонилмочевинной, были определены профили и частота нежелательных явлений (включая серьезные), сопоставимые с плацебо [20]. При этом о нежелательных явлениях у участников исследований не сообщалось в случае режима монотерапии и в комбинации с метформином. Прекращение терапии из-за нежелательных явлений было выше в группе пациентов, получавших плацебо (3,6%), чем в группе получавших линаглиптин в дозе 5 мг (2,3%).

Частота развития легкой симптоматической гипогликемии в объединенном анализе была сопоставима в группах линаглиптина и плацебо (8,2% и 5,1% соответственно). На долю 38% пациентов, получавших базовое лечение препаратами сульфонилмочевины, приходилось 96% гипогликемических событий на фоне применения линаглиптина. У пациентов, не получавших лечение сульфонилмочевинными препаратами, частота гипогликемических событий на фоне лечения линаглиптином была <1%, в том числе у пожилых, лиц с ожирением и у больных с почечной недостаточностью.

Согласно результатам 104-недельного прямого сравнительного исследования с глимепиридом на фоне базово-

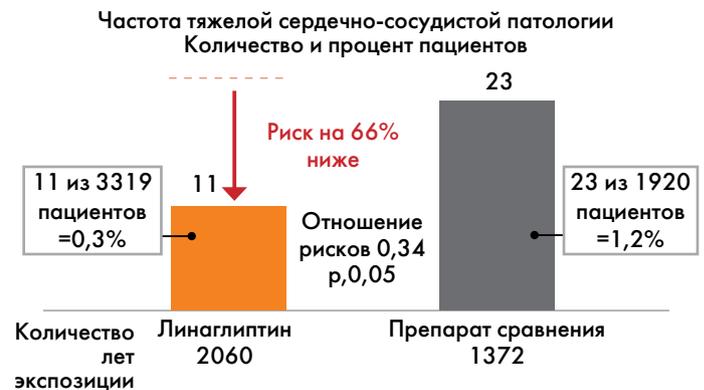


Рис. 7. Результаты мета-анализа рисков развития сердечно-сосудистых событий на фоне терапии линаглиптином и препаратом сравнения.

вой терапии метформином, частота гипогликемий была в 4,8 раз ниже при лечении линаглиптином по сравнению с лечением препаратом сульфонилмочевины [21]. При оценке влияния проводимой терапии на массу тела было продемонстрировано снижение этого параметра в группе линаглиптина (-2,9 кг) в сравнении с группой глимегирида (рис. 6).

Мета-анализ восьми рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований фазы III не показал повышения сердечно-сосудистого риска на фоне лечения линаглиптином [22]. В этих исследованиях 3319 пациентов получали терапию линаглиптином (в режиме монотерапии или в комбинации с метформином) и 1920 пациентов входили в группу сравнения (получали плацебо или глимегирид, или воглибоз) в таком же режиме. Экспертной оценке были подвергнуты нежелательные явления: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. О сердечно-сосудистых событиях сообщалось у 11 из 3319 пациентов, получавших линаглиптин (0,3%), и у 23 из 1 920 пациентов (1,2%), получавших препараты сравнения: плацебо (n=977), глимегирид (n=781) и воглибоз (n=162) (p<0,05). Отношение шансов и относительный риск достижения основной конечной точки на фоне терапии линаглиптином были значимо ниже по сравнению с аналогичными показателями для препарата сравнения (рис. 7).

На основании этих результатов было начато большое проспективное сравнительное исследование CAROLINA (Cardiovascular safety of linagliptin or glimepiride in subjects with type 2 diabetes mellitus at high CV risk), призванное определить влияние линаглиптина и глимегирида на кардиоваскулярные исходы у больных СД2 [23].

Линаглиптин является первым ИДПП-4, который выводится преимущественно с желчью и через кишечник, поэтому коррекции дозы в зависимости от функции почек не требуется. Кроме того, перед началом лечения линаглиптином не нужно проводить дополнительного контроля функции почек и/или печени [24]. В условиях нарастающего числа больных СД2 с патологией почек линаглиптин может стать препаратом выбора для оптимального контроля гликемии в комплексной терапии всех пациентов с риском развития данного осложнения.

Таким образом, высокая эффективность линаглиптина, благоприятный профиль безопасности и переносимости позволяют применять препарат без необходимости коррекции дозы в различных клинических ситуациях. Появление нового препарата в группе ИДПП-4 повысит терапевтические возможности диабетолога в контроле прогрессирующего заболевания, отягощенного серьезными осложнениями, определяющими выбор лечения.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Diabetes mellitus: acute and chronic complications. Ed. by. Dedov II, Shestakova MV. Moscow: MIA; 2011. 480 p. Russian
2. Cheung BM, Ong KI, Cherny SS, Sham PC, Tso AW, Lam KS. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med.* 2009 May;122(5):443-453.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zimman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1963-1972.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferranini E, Holman RR, Sherwin R., Zimman B. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193-203.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetologia.* 2012;55(6):1577-1596
6. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006 Mar;3(3):153-165.
7. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 May;5(5):262-269.
8. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-based therapies for type 2 diabetes: evaluation of the risk and benefits. *Diabetes Care.* 2010 Feb;33(2):428-433.
9. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Sep;9(5):733-745.
10. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effect of vildagliptin versus comparators on the liver, pancreas, the immune system, the skin and patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Jun;12(6):495-509.
11. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care.* 2009 Sep;32(9):1649-1655.
12. Eckhardt M, Langkopf E, Mark M, Tadayyon M, Thomas L, Nar H, Pfrengle W, Guth B, Lotz R, Sieger P, Fuchs H, Himmelsbach F. 8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a highly potent, selective, long-acting,

- and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem.* 2007 Dec 27;50(26):6450-6453.
13. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jan;13(1):7-18.
 14. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on Glycemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Mar;13(3):258-267
 15. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi K.A, Woerle HJ. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jan;13(1):65–74
 16. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24 week randomized study. *Diabet Med.* 2011 Nov;28(11):1352-1361.
 17. Gomis R, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jul;13(7):653-661
 18. Schlosser A, Owens D, Taskinen MR, Prato S del, Gomis R, Patel S, Pivovarov A, Woerle HJ. Longterm safety and efficacy of the DPP4 inhibitor linagliptin: data from a large 2year study in subjects with type 2 diabetes mellitus. Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011. *Diabetologia.* 2011;54(Suppl. 1):S108.. DOI: 10.1007/s001250112276 44.
 19. Patel S, Weber S, Emser A, Eynatten M von, Woerle HJ. Linagliptin improves glycaemic control independently of diabetes duration and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. 47th Ann Mtg of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Lisbon, 12 - 16 Sep 2011 *Diabetologia* 2011;54(1):S339 Abstr 832. [Abstract]
 20. Scherthaner G, Barnett AH, Emser A, Patel S, Troost J, Woerle HJ, von Eynatten M. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012 May;14(5):470-478.
 21. Gallwitz B, Uhlig-Laske B, Battacharaya S, Patel S, Woerle H-J. Linagliptin has Improved Safety and Similar Efficacy to Glimepiride over 2 Years in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin. American Diabetes Association, 71th Scientific Sessions, San Diego, CA, June 24–28, 2011; 39-LB. [Abstract]
 22. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Jan 10;11:3.
 23. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin J, Bluhmki E, Schlosser A, Neubacher D, Patel S, Johansen O-E, Woerle H-J. Rationale and Design of the CAROLINA Trial: An Active Comparator CARdiovascular Outcome Study of the DPP-4 Inhibitor LINAGliptin in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. American Diabetes Association 71st Scientific Sessions, San Diego, CA, June 24-28, 2011; 1103-P. [Abstract]
 24. Инструктија по медицинском применију лекаственог препарата Трајента (линглиптин), Берингер Ингелкхаим. LP-001430- 120112.

Шамхалова Минара Шамхаловна

д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: shamkhalova@mail.ru

Трубицына Наталья Петровна

к.м.н., н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАМН, проф., директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва