



Контроль гликемии при сахарном диабете: обзор международных исследований по кардиологической безопасности сахароснижающих препаратов

Ахмедова Э.А.¹, Дудинская Е.Н.¹, Марданов Б.У.¹, Абдалкина Е.Н.², Канорский С.Г.³

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава
России, Москва, Россия

²Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

³ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия

Авторы:

Ахмедова Эсмеральда Биннатовна, младший научный сотрудник лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Дудинская Екатерина Наилевна, к.м.н., отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва, Россия.

Марданов Баходир Умаркулович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Абдалкина Елена Николаевна, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины, заведующий курсом эндокринологии медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия.

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии № 2 ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар, Россия.

Резюме

В обзорной статье приведены данные о социально-медицинской значимости сахарного диабета и прогноз динамики в ближайшее десятилетие. Анализируются современные сахароснижающие препараты, механизмы их действия, эффективность и побочные действия. Большое место занимает обзор клинических исследований по кардиологической безопасности сахароснижающих препаратов. Представлены результаты 5 крупных международных клинических исследований по изучению кардиологических последствий на фоне терапии современными сахароснижающими препаратами. В целом, для широкого применения важна не только эффективность, но и безопасность сахароснижающих средств.

Ключевые слова

Сахарный диабет, кардиологическая безопасность, сахароснижающие препараты.

Glycemic control in diabetes mellitus: review of international studies of glucose-lowering drugs cardiological safety

Akhmedova E.A.¹, Dudinskaya E.N.¹, Mardanov B.U.¹, Abdalkina E.N.², Kanorskii S.G.³

¹ National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Medical university "Reavis", Samara, Russia

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Authors

Esmeralda B. Akhmedova, junior researcher of the Department for Prevention of Comorbid conditions, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Ekaterina N. Dudinskaya, M.D., Ph.D., Department of aging studies and age-related diseases prevention, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Bakhodir U. Mardanov, M.D., PhD, Senior researcher of the Department for Prevention of Comorbid conditions, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Elena N. Abdalkina, M.D., Ph.D., Assistant professor of the Department of clinical medicine, Head of endocrinology course of Medical University "Reavis", Samara, Russia

Sergey G. Kanorskii, MD, Professor, Head of the Department of Therapy № 2 of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Summary

This review article observes the data about social and medical significance and dynamic prognosis for the next decade. It analyzes modern glucose-lowering drugs, their mechanism of action, efficacy and side effects. Big part of this article is concentrated on the review of clinical studies of lipid-lowering drugs cardiological safety. It demonstrates the results of 5 major international clinical studies dedicated to investigation of cardiological consequences of modern glucose-lowering drugs therapy. In general, not only efficacy but also safety of glucose-lowering drugs is important for their wide use

Keywords

Diabetes mellitus, cardiological safety, glucose-lowering drugs

Список сокращений

АМФ-киназа — аденозинмонофосфат-активируемая киназа

ГПП-1 (GLP-1) — глюкагоноподобный пептид-1

ДИ — доверительный интервал

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИМ — инфаркт миокарда

ингибиторы ДПП-4 (DPP-4) — ингибиторы дипептидилпептидазы-4

НТГ — нарушение толерантности к глюкозе

ОР — относительный риск

СД — сахарный диабет

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СН — сердечная недостаточность

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

PPAR α — пероксисомный пролифератор-активируемого рецептора альфа

PPAR γ — гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом

SGLT2-ингибиторы — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Сахарный диабет: основы социально-медицинской значимости

Сахарный диабет (СД) является одной из серьезных медико-социальных проблем в развитых и развивающихся странах мира, что обусловлено его высокой распространенностью, значимостью осложнений и расходов на лечение и реабилитацию.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения в 2014 году во всем мире насчитывалось порядка 387 млн больных СД (8,3% взрослого населения), через 20 лет прогнозируется увеличение числа больных СД до 600 млн человек. Наибольший рост СД ожидается в странах Южной Америки, Африки, Ближнего Востока, Юго-

Восточной Азии, а также в России и некоторых государствах СНГ [1]. Отмечается также увеличение факторов риска (ожирение и метаболический синдром), являющихся предикторами развития СД.

По результатам Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007–2012 годы», в России было зарегистрировано 3,549 млн больных СД. В 2014 г отмечалось увеличение количества больных СД до 3964 889 человек, 91,4% из которых составляли пациенты с СД 2 типа [2]. При этом наиболее высокие показатели заболеваемости СД 2 типа среди взрослых отмечены в Центральном и Приволжском ФО — 224,6 и 227,0 на 100 тыс. взрослого населения. Наиболее низкие — в Северо-Кавказском и Дальневосточном Федеральных округах — 139,9 и 187,8 на 100 тыс. взрослого населения, соответственно.

Согласно данным, приведенным в Атласе Международной Федерации Диабета, расходы на лечение СД и его осложнений в РФ составляют ~ 13% общего бюджета здравоохранения Российской Федерации. В условиях прогнозируемого роста частоты СД в перспективе требуется увеличение и расходов на его лечение [1].

Известно, что прогноз жизни больных, страдающих СД 2 типа, зависит от пола, возраста и наличия осложнений, и коррелирует со степенью контроля заболеванием. Основной причиной инвалидизации и смертности больных СД являются сердечно-сосудистые осложнения. В частности, инфаркт миокарда (ИМ) является причиной смерти ~ 50% пациентов с СД 2 типа [3]. Характерной особенностью течения ИМ при СД является частое развитие атипичных форм: безболевого и синкопальной, что затрудняет его своевременную диагностику и значительно ухудшает прогноз.

Постоянный рост заболеваемости СД и его омоложение при высоком риске развития осложнений, в т.ч. фатальных, подчеркивают значимость проблемы и определяют необходимость многостороннего подхода в лечении и профилактике.

Контроль гликемии: обзор сахароснижающих препаратов

Согласно данным проспективных исследований контроль гликемии является одним из важных методов уменьшения прогрессирования заболевания и его осложнений. За последнее время портфель сахароснижающих препаратов значительно расширился. Препараты для контроля гликемии

можно разделить на четыре группы: 1) препараты, стимулирующие секрецию инсулина — секретогоги (производные сульфонилмочевины и меглитиниды, аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1 — GLP-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4 — DPP-4); 2) повышающие чувствительность к инсулину — сенситайзеры (бигуаниды, тиазолидиндионы); 3) ингибирующие всасывание глюкозы в кишечнике (ингибиторы альфа-глюкозидаз); 4) угнетающие реабсорбцию глюкозы в почках — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2-ингибиторы) [4].

Препараты сульфонилмочевины, меглитиниды и миметики инкретина (агонисты GLP-1 и ингибиторы DPP-4) напрямую или опосредованно увеличивают эндогенную секрецию инсулина. Агонисты рецептора GLP-1 и ингибиторы DPP-4, кроме того, имеют дополнительные эффекты в желудочно-кишечном тракте и головном мозге, что оказывает влияние на чувство насыщения (ингибиторы DPP-4 нейтральны в отношении массы тела, агонисты рецепторов GLP-1 способствуют снижению веса). При этом стимуляция секреции инсулина имеет четкий глюкозозависимый эффект, что, в отличие от препаратов сульфонилмочевины и меглитинидов, не приводит к риску развития гипогликемических состояний [5].

Пиоглитазон, относящийся к группе тиазолидиндионов, является агонистом гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ) с эффектом пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора альфа (PPAR α), который снижает глюкозу путём снижения ее продукции печенью и подавления резистентности к инсулину и, тогда как метформин — это бигуанид, достигающий тех же эффектов за счёт активации аденозинмонофосфат-активируемая киназа (АМФ-киназы).

Акарбоза снижает абсорбцию глюкозы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а ингибиторы SGLT2 снижают абсорбцию глюкозы в извитых канальцах почек.

При СД 2 типа метформин — препарат первой линии, особенно, при ожирении. Основной проблемой при использовании метформина был риск лактацидоза, особенно при нарушении функции почек или заболеваниях печени. Однако, в ряде обзоров соответствующих исследований с тем или иным набором пациентов, лактацидоз встречается сравнительно редко [6]. Тем не менее, метформин не рекомендуется при расчётной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 50 мл/мин [7]. По-прежнему

нет согласия в отношении этой величины, которая считается чрезмерно высокой. Рекомендации Британского национального института клинической эффективности в этом плане более свободные: разрешено использовать метформин до СКФ 30 мл/мин с уменьшением дозы, начиная с 45 мл/мин.

Ожидаемое снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) при применении каждого из пероральных препаратов или подкожного введения агонистов ГПП-1 в качестве монотерапии, находится в интервале 0,5–1,0%, хотя и зависит от длительности СД и других индивидуальных факторов. Двойная и тройная комбинация — метформин плюс один или два препарата на выбор из пиоглитазона, сульфонилмочевины, миметиков инкретина, меглитинида и ингибиторов абсорбции глюкозы — повсеместно рекомендуется при прогрессировании заболевания [8]. Для достижения целевых показателей гликемии, применение комбинации снижающих уровень сахара препаратов рекомендуется вскоре после установки диагноза. Ранняя агрессивная терапия, похоже, играет роль в снижении сердечно-сосудистых исходов, однако пока не исследована в проспективных протоколах.

Сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающих средств

Вопрос касательно сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих средств актуально обсуждается с момента появления информации о побочных действиях розиглитазона, особенно в комбинации с другими средствами. В целом, 10-летнее наблюдение после завершения исследования UKPDS показало, что у пациентов, получавших лечение сульфонилмочевинной и инсулином отмечалось снижение риска в отношении ИМ до 0,85 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–0,97; $p=0,01$) и в отношении смерти до 0,87 (95% ДИ 0,79–0,96; $p<0,007$) [9]. Рекомендуемое снижение рисков по метформину для пациентов с избыточной массой тела было 0,67 (95% ДИ 0,51–0,89; $p=0,005$) и 0,73 (95% ДИ 0,59–0,89; $p=0,002$). Хотя в исследовании UKPDS было показано, что метформин имеет преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов, что привело к признанию этого препарата средством первой линии при ожирении и СД 2 типа, важно отметить недостаточную доказательную базу такого мнения. Существует также предположение, что при сочетании с сульфонилмочевинной возможно развитие тяжёлых последствий, которые внесут вклад и в заболеваемость, и в смертность. Тем не

менее, результаты данного мета-анализа также предполагают преимущества длительного лечения у более молодых пациентов [10].

Пиоглитазон уменьшал частоту вторичной комбинированной конечной точки по общей смертности, фатальному ИМ и инсульту в исследовании PROActive (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72–0,98; $p=0,027$) у больных СД 2 типа и высоким риском макрососудистых осложнений [11]. Поскольку первичные исходы в исследовании PROActive не достигли статистической значимости, интерпретация этих результатов остаётся не совсем верной. Использование пиоглитазона связано с задержкой жидкости ввиду вторичных воздействий на функцию почек, что ведёт к отёкам и ухудшению функционального класса сердечной недостаточности (СН) у предрасположенных лиц. Терапия диуретиками для уменьшения такого влияния возможна.

В исследовании STOP-NIDDM акарбоза, применяемая у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), снижала количество сердечно-сосудистых событий, включая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Меглитинид формально не исследовался при СД 2 типа, но у пациентов высокого риска с НТГ натеглинид не приводил к снижению как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий [12]. До настоящего времени не было данных по исходам в отношении препаратов агонистов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторов DPP-4 или ингибиторов SGLT-2. В таблице 1 приведен сравнительная эффективность и профиль безопасности основных пероральных сахароснижающих средств.

Анализ последних международных клинических исследований по кардиологической безопасности сахароснижающих препаратов

Ранее проведенные крупные исследования ингибиторов дипептидил пептидазы-4 (саксаглиптина и алоглиптина) у больных СД 2 типа показали повышение риска СН, что вызывало озабоченность эндокринологов и кардиологов. В исследовании TECOS [13] оценивалась кардиоваскулярная безопасность другого представителя этого класса препаратов — ситаглиптина ($n=7332$) по сравнению с плацебо ($n=7339$), добавлявшихся к стандартной терапии СД 2 типа и сопутствующих ССЗ. При медиане наблюдения в 2,9 лет ситаглиптин по сравнению с плацебо не повышал частоту комбинированной первичной конечной точки (сердечно-со-

Таблица 1

Эффективность и побочные действия сахароснижающих препаратов

Класс препаратов	Эффекты	Изменение веса	Гипогликемия (на монотерапии)	Комментарии
Метформин	Чувствительность к инсулину	Нет/ потеря	Нет	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, лактат-ацидоз, снижение СКФ, гипоксия, дегидратация
Сульфонилмочевина	Повышение уровня инсулина	Повышение	Да	Аллергия, риск гипогликемии, набора веса
Меглитиниды	Повышение уровня инсулина	Повышение	Да	Частое дозирование, риск гипогликемии
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	Ингибитор абсорбции глюкозы	Нет	Нет	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, частое дозирование
Пиоглитазон	Чувствительность к инсулину	Повышение	Нет	СН, отёки, переломы, рак мочевого пузыря (?)
Агонист GLP-1	Повышение уровня инсулина	Снижение	Нет	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, панкреатит, парентеральный приём
Ингибитор DPP-4	Повышение уровня инсулина	Нет	Нет	Панкреатит
Инсулин	Повышение уровня инсулина	Повышение	Да	Парентеральный приём, риск набора веса и гипогликемии
Ингибиторы SGLT2	Блок реабсорбции глюкозы в проксимальном извитом канальце	Снижение	Нет	Инфекции мочевыводящих путей

судистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) (относительный риск (ОР) 0,98 при 95% ДИ от 0,88 до 1,09; $p < 0,001$ для заключения «не хуже»). Частота госпитализаций по причине СН составляла по 3,1% в группах ситаглиптина и плацебо (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,84 до 1,20; $p = 0,95$), а сумма случаев госпитализаций по причине СН или сердечно-сосудистой смерти — 7,3% и 7,2%, соответственно ($p = 0,81$). При анализе в подгруппе 2643 пациентов с ранее имевшейся СН также не отмечалось повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений при лечении ситаглиптином. Полученные результаты демонстрировали кардиоваскулярную безопасность терапии ситаглиптином у больных СД 2 типа, в т. ч. в отношении СН.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов спиронолактон и эплеренон снижают заболеваемость и смертность пациентов с хронической СН (ХСН), но широкое их применение ограничивается риском гиперкалиемии. Препарат финеренон превосходит спиронолактон в селективности, а эплеренон — в степени сродства к минералокортикоидным рецепторам. В исследовании ARTS-NF участвовали 1055 пациентов с СД 2 типа и/или хронической болезнью почек, госпитализированных в связи с ухудшением течения систолической СН [14]. Больных рандомизировали в шесть групп для лечения с применением эплеренона, титруя его дозу от 25 мг 1 раз в 2 дня до 50 мг/сут., или

пять групп с титрованием доз финеренона от 2,5 до 20 мг/сут., стараясь не допускать гиперкалиемии. Снижение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида на $\geq 30\%$ от исходного за 90 дней лечения (первичная конечная точка) отмечалось со сходной частотой в группе эплеренона и группах использования различных доз финеренона. При этом терапия финереноном сопровождалась существенным уменьшением частоты госпитализации по сердечно-сосудистым причинам ($p = 0,0229$), смерти по любой причине ($p = 0,0262$) и смерти от сердечно-сосудистых осложнений ($p = 0,0108$). Наибольшее снижение суммы неблагоприятных кардиоваскулярных событий достигалось при начальной дозе финеренона 10 мг/сут. с возможным повышением до 20 мг/сут. (ОР 0,56; $p = 0,0157$). Повышение уровня калия в плазме до $\geq 5,6$ ммоль/л регистрировалось только при дозе финеренона 15–20 мг/сут., а при назначении препарата по 2,5–15 мг/сут. он оказался безопаснее эплеренона.

В проект ELIXA включали больных СД 2 типа, перенесших ИМ (83% случаев) или госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией за последние 6 мес. [15]. После рандомизации в дополнение к стандартной терапии применяли ежедневные подкожные инъекции агониста рецепторов глюконоподобного пептида ликсисенатида ($n = 3034$) или плацебо ($n = 3034$). Первичная комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ,

инсульт или нестабильная стенокардия) регистрировалась в 13,4% и 13,2% случаев (ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,89 до 1,17) в группах ликсисенатида и плацебо, соответственно. Ликсисенатид оказался безопасным у выбранной категории больных, в т. ч. в отношении СН, но не снижал риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа.

В исследование SCOT [16] включили 7297 пациентов без ССЗ, получавших селективный ингибитор циклооксигеназы-2 целекоксиб или неселективные нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, ибупрофен) для лечения остеоартроза или ревматоидного артрита. Композитная первичная конечная точка включала госпитализацию по поводу нефатального острого коронарного синдрома с повышенным уровнем биомаркеров некроза миокарда, нефатального инсульта, смерть от сердечно-сосудистых причин и регистрировалась на протяжении в среднем 3,2 года в 1,8% и 2,2% случаев в группах терапии целекоксибом или другими нестероидными противовоспалительными препаратами, соответственно (ОР 1,12; $p=0,50$). Недостоверными оказались и различия в частоте серьезных побочных реакций — 5,2% в группе целекоксиба vs 5,8% в группе других нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако общее число побочных эффектов было выше у получавших целекоксиб — 22% vs 16,1% случаев ($p<0,001$), его отмена также требовалась чаще, чем других нестероидных противовоспалительных препаратов — 50,9% vs 30,2% ($p<0,0001$). В целом у больных без серьезных ССЗ применение нестероидных противовоспалительных препаратов ассоциировалось с невысоким риском кардиоваскулярных осложнений.

В проекте OPTIDUAL [17] участвовали 1799 пациентов, которым имплантировали 1 или более стента с лекарственным покрытием на фоне стабильной ишемической болезни сердца или острого коронарного синдрома. Через 12 мес. двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрел) 1385 больных, не испытывавших тяжелых сердечно-сосудистых/цереброваскулярных осложнений или кровотечений, рандомизировали для продолжения приема клопидогрела по 75 мг/сут. (продленная еще на 36 мес. двойная антитромбоцитарная терапия, $n=695$) или прекращения лечения клопидогрелом (группа аспирина, $n=690$). При медиане наблюдения после стентирования 33,4 мес. первичная композитная конечная точка (смерть, ИМ, инсульт или кровотечение) регистри-

ровалась у 5,8% и 7,5% (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,50 до 1,28; $p=0,17$), смертельный исход у 2,3% и 3,5% (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,34 до 1,22; $p=0,18$), кровотечение в 2,0% и 2,0% случаев ($p=0,95$) в группах продленной двойной антитромбоцитарной терапии и аспирина, соответственно. Несмотря на обнадеживающие тенденции, категорическое заключение об эффективности и безопасности продленной двойной антитромбоцитарной терапии не может быть сформулировано из-за недостаточной статистической мощности исследования.

Заключение

СД является одним из серьезных, социально значимых заболеваний в XXI веке. Первичная и вторичная профилактика СД значительно улучшает качество и продолжительность жизни пациентов. Контроль гликемии является одним из важных аспектов в лечении больных СД. Применение новых сахароснижающих средств в виде монотерапии и комбинации расширяют возможности контроля гликемии. Однако безопасность новых препаратов также является важным аспектом в плане длительного применения у пациентов с СД и коморбидными состояниями. Вместе с тем, существует мнение, что в условиях финансового ограничения контроля гликемии не стоит тратить большие средства на изучение кардиобезопасности новых сахароснижающих средств. На наш взгляд, должен быть некий консенсус в этом вопросе, т.к. для широкого применения важна не только эффективность и безопасность сахароснижающих средств.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition, 2014 update. Online version of IDF Diabetes Atlas. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. The results of the implementation of sub-program «Diabetes» Federal Target Program «Prevention and Control of Social Diseases 2007–2012». Edited by Dedov II., Shestakova MV. Diabetes 2013; Special Issue: 1–48. Russian (Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В. Сахарный диабет 2013; Специальный выпуск: 1–48).
3. IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: estimates for the year 2011. Diabetes Res Clin Pract. 2013; 100 (2): 277–9.

4. Algorithms specialized medical care to patients with diabetes mellitus. Edited by Dedov II, Shestakova MV. 6th edition. Moscow. 2013; 14–23. Russian [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедов И.И., Шестаковой М.В. 6-й выпуск. Москва. 2013; 14–23].
5. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medication for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007; 147 (6): 386–99.
6. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27 (7): 1791–3.
7. Summary of Product Characteristics (SPC) — Glucophage (metformin), Merck Pharmaceuticals, electronic Medicines Compendium. Updated 3rd November 2008.
8. Clifford S, Perez-Nieves M, Skalicky AM, et al. A systematic literature review of methodologies used to assess medication adherence in patients with diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2014;30 (6): 1071–8.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321:405–12.
10. Home P. Cardiovascular disease and oral agent glucose-lowering therapies in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2012; Suppl 1:S33–42.
11. Charbonnel B, John Dormandy J, Erdmann E, et al. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive). Can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? *Diabetes Care.* 2004; 27: 1647–53.
12. Hanefeld M, Pistrosch F, Koehler C, Chiasson JL. Conversion of IGT to type 2 diabetes mellitus is associated with incident cases of hypertension: a post-hoc analysis of the STOP-NIDDM trial. *J Hypertens.* 2012;30 (7): 1440–3.
13. Van der Werf F, Armstrong P. Trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin in patients with type-2 diabetes: TECOS. European Society of Cardiology 2015 Congress; August 31, 2015; London, UK. Abstract 3147.
14. Pitt B, Anker SD, Böhm M. Rationale and design of MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail.* 2015;17 (2): 224–32.
15. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. ELIXA Investigators. *N Engl J Med.* 2015;373 (23): 2247–57.
16. MacDonald T.M. The Standard Care versus Celecoxib Outcome Trial (SCOT): A randomized, trial comparing the cardiovascular safety of celecoxib versus traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. European Society of Cardiology 2015 Congress; August 31, 2015; London, UK. Abstract 3156.
17. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, et al.; OPTImal DUAL Antiplatelet Therapy Trial Investigators. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J* 2015; Sep 12. [Epub ahead of print].