

#### Гиляревский С.Р.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

# Клиническая эффективность и механизмы действия агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний

В статье обсуждаются проблемы снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа при лечении современными гипогликемическими препаратами, в частности агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа.

Ключевые слова Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, семаглутид, сахарный диабет 2-го

типа, осложнения сердечно-сосудистых заболеваний

Для цитирования Gilyarevsky S.R. Clinical Efficacy and Mechanisms of Actions of the Glucagon-Like Peptide-1

Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and High Risk of Cardiovascular Diseases. Kardiologiia. 2021;61(4):66–72. [Russian: Гиляревский С.Р. Клиническая эффективность и механизмы действия агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых

заболеваний. Кардиология. 2021;61(4):66-72]

Автор для переписки Гиляревский Сергей Руджерович. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

## Роль сахарного диабета 2-го типа как одного из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

В 2019 г. число пациентов с сахарным диабетом (СД) в мире достигало 463 млн, что составляло 9,3% взрослых лиц в возрасте от 20 до 79 лет [1]. Предполагается, что к 2030 и 2045 гг. их число в мире достигнет 578 и 700 млн человек соответственно. СД входит в перечень 10 заболеваний, которые служат наиболее частой причиной смерти [2]. Осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) становятся основной причиной развития неблагоприятных исходов у пациентов с СД 2-го типа [3]. Имеются данные о том, что СД представляет собой независимый фактор риска развития коронарной болезни сердца (КБС), инсульта и смерти от осложнений сосудистых заболеваний [4].

Недавно опубликованы результаты обсервационного исследования [5], включавшего данные о 28 024 женщинах в возрасте 45 лет и старше, которые участвовали в крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) по оценке эффективности применения низких доз ацетилсалициловой кислоты и витамина Е с целью первичной профилактики осложнений ССЗ. В ходе выполнения анализа оценивали более 50 факторов риска развития осложнений ССЗ, включая клинические показатели, концентрацию в крови липидов, биомаркеров и так называемых метаболических факторов риска. Результаты анализа свидетельствовали о том, что у женщин из всех клинических факторов риска СД имел наиболее высокое

стандартизованное отношение риска для развития КБС в любом возрасте с диапазоном от 10,71 (95% доверительный интервал – ДИ 5,57–20,60) в возрасте <55 лет до 3,47 (95% ДИ 2,47–4,87) в возрасте ≥75 лет. Следует также отметить, что среди биомаркеров резистентность к инсулину, оцениваемая с помощью концентрации липопротеинов в крови, имела наиболее высокое стандартизованное отношение риска, которое достигало 6,40 (95% ДИ 3,14–13,06) для развития КБС в возрасте 55 лет с уменьшением силы связи с возрастом [5]. Таким образом, результаты крупного когортного исследования свидетельствуют, что СД и резистентность к инсулину в дополнение к артериальной гипертонии, ожирению и курению в настоящее время представляют собой наиболее сильные факторы риска преждевременного развития КБС.

Эти данные могут быть дополнительным основанием для выбора такой гипогликемической терапии, которая не только способствует снижению концентрации глюкозы в крови, но существенно влияет и на патофизиологические звенья развития атеросклероза.

#### Выбор гипогликемического препарата



тера 2-го типа – НГК-2 (эмпаглифлозина, канаглифлозина или дапаглифлозина), как в сочетании с метформином, так и в виде монотерапии [7]. Более того, монотерапия арГПП-1 или ингибиторами НГК-2 рекомендуется в качестве начальной тактики лечения, направленной на профилактику осложнений ССЗ, у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями в тех случаях, когда пациент ранее не принимал метформин [7].

Представление о механизмах действия гипогликемических препаратов как фактор, влияющий на выбор оптимальной терапии у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ

При разработке любого препарата, который может влиять на риск развития осложнений ССЗ, в том числе у пациентов с СД 2-го типа, ориентируются на теоретические предпосылки и результаты экспериментальных исследований, в которых пытаются установить потенциально «полезные» для профилактики осложнений ССЗ механизмы действия. В то же время имеется много примеров, когда теоретические предпосылки к применению лекарственных препаратов и предполагаемые механизмы их действия позволяли выдвигать гипотезу об их высокой эффективности и достаточной безопасности. Однако в клинических исследованиях была отмечена недостаточная эффективность или безопасность применения препаратов, имеющих большое число «полезных» механизмов действия. Так, несмотря на большое число данных о возможном положительном влиянии применения активаторов пролиферации пероксисом-гамма (PPAR $\gamma$ ) [8, 9], в клинических исследованиях выявили ряд нежелательных явлений у пациентов с СД 2-го типа, прежде всего, увеличение риска развития сердечной недостаточности [10, 11]. Можно также вспомнить большие надежды на использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики осложнений ССЗ, в том числе у пациентов с СД 2-го типа, которые основывались на данных о механизмах их действия [12]. Однако в крупных РКИ не удалось подтвердить эффективность применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у пациентов с СД 2-го типа или нарушенной толерантностью к глюкозе [13]. Более того, результаты недавно завершенных крупных клинических исследований свидетельствуют о статистически значимом увеличении риска развития фибрилляции предсердий при применении препаратов, относящихся к этому классу [14, 15].

Такие соображения могут быть особенно важны в отношении препаратов, применяемых в виде инъекций. В 2014 г. было выполнено исследование по оценке внедрения в клиническую практику инъекционных гипогликемических средств в период с 2000 по 2009 г. [16]. В исследование включали пациентов с СД 2-го типа, которые в те-

чение 2 лет принимали 2 пероральных гипогликемических препарата (n=51771). У большинства пациентов в ходе наблюдения в течение 2 лет был добавлен третий гипогликемический препарат, но инъекционные препараты начинали применять лишь у 20.7% пациентов (инсулин и ар $\Gamma\Pi\Pi$ -1 у 13,3 и 7,4% пациентов соответственно). Таким образом, очевидна терапевтическая инертность в применении инъекционных гипогликемических препаратов. Учитывая доказательства эффективности применения ингибиторов НГК-2 дапаглифлозина и эмпаглифлозина для лечения пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка [17, 18], а также дапаглифлозина для лечения пациентов с хронической болезнью почек [19], широкий круг врачей терапевтических специальностей имели возможность познакомиться не только с результатами соответствующих крупных РКИ, но также с предполагаемыми механизмами действия этих препаратов.

На важность применения гипогликемических препаратов, которые также позволяют снизить риск развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, указывают недавно опубликованные результаты крупного обсервационного исследования, включавшего в целом 155 958 пациентов с СД 2-го типа и сопутствующими ССЗ. В ходе выполнения исследования было отмечено, что частота применения высокой дозы статинов, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II, а также современных гипогликемических препаратов (арГПП-1или ингибиторов НГК-2) составляла 24,7, 53,1 и 9,9% соответственно. Следует отметить, что лишь 2,7% пациентов применяли все 3 указанных типа терапии, а 37,4% пациентов не применяли ни один из компонентов такой терапии, 70,6% наблюдались кардиологом и только 18% эндокринологом. Авторы исследования рассчитали, что при использовании у всех участников оптимальной терапии, направленной на снижение риска развития ССЗ, в течение 3 лет у недостаточно эффективно леченных пациентов можно было бы предотвратить около 4500 таких тяжелых осложнений ССЗ, как инфаркт миокарда, инсульт и смерть от осложнений ССЗ [20]. Таким образом, в современной клинической практике имеется существенный разрыв между доказанными возможностями снижения риска развития тяжелых осложнений ССЗ у пациентов с СД 2-го типа и реальной частотой их назначения, что свидетельствует о высокой степени терапевтической инертности.

## Основные данные о клинической эффективности применения арГПП-1 для профилактики осложнений ССЗ

Результаты нескольких крупных РКИ свидетельствовали, что применение лираглутида [21], семаглутида [22] и дулаглутида [23] приводит к статистически значимо-



му снижению риска развития осложнений ССЗ. Следует, однако, отметить, что такие эффекты были не у всех препаратов, относящихся к классу арГПП-1. В частности, не выявлено положительного влияния на риск развития осложнений ССЗ при применении ликсисенатида [24] и эксенатида [25]. Результаты анализа данных РКИ по оценке эффективности применения арГПП-1 позволяют предположить более выраженное влияние семаглутида по сравнению с плацебо на риск развития трехкомпонентного показателя частоты развития тяжелых осложнений заболевания сердца (смертность от ССЗ, частота развития несмертельного инфаркта миокарда или несмертельного инсульта) [26]. Применение семаглутида (оземпик, компания NovoNordisk, Дания) по сравнению с плацебо в РКИ SUSTAIN 6 [22] приводило к снижению относительного риска (ОР) развития неблагоприятных исходов, включенных в трехкомпонентный показатель частоты развития тяжелых заболеваний сердца, на 26% (отношение риска 0,74; 95% ДИ 0,58-0,95; р=0,02 для проверки гипотезы о его более высокой эффективности) [22]. Применение дулаглутида в исследовании REWIND [23] обусловливало снижение ОР лишь на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79-0,99; р=0,026 для проверки гипотезы о более высокой эффективности дулаглутида по сравнению с плацебо), а применение эксенатида в РКИ EXSCEL не приводило к статистически значимому снижению риска развития трехкомпонентного показателя частоты развития тяжелых осложнений заболевания сердца (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00; p=0,06) [25].

Кроме того, семаглутид остается единственным арГПП-1, который, по данным РКИ, был эффективен при пероральном приеме. О такой эффективности свидетельствуют результаты РКИ Ша фазы PIONEER 6. Кроме того, результаты такого исследования подтверждают безопасность приема семаглутида по сравнению с плацебо по влиянию на риск развития осложнений ССЗ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,57–1,11; р<0,001 для проверки гипотезы о не менее высокой безопасности семаглутида по сравнению с плацебо).

Таким образом, вкратце представленные доказательные основания для применения арГПП-1 позволяют считать обоснованным напоминание практикующим врачам о механизмах положительного влияния этих препаратов на сердечно-сосудистую систему, что, как указывалось ранее, может способствовать их более широкому использованию при лечении пациентов с СД 2-го типа с целью дополнительного снижения риска развития осложнений ССЗ. Далее будут представлены имеющиеся данные о влиянии применения семаглутида как наиболее эффективного и изученного представителя класса арГПП-1, и некоторых других арГПП-1 на сердечно-сосудистую систему.

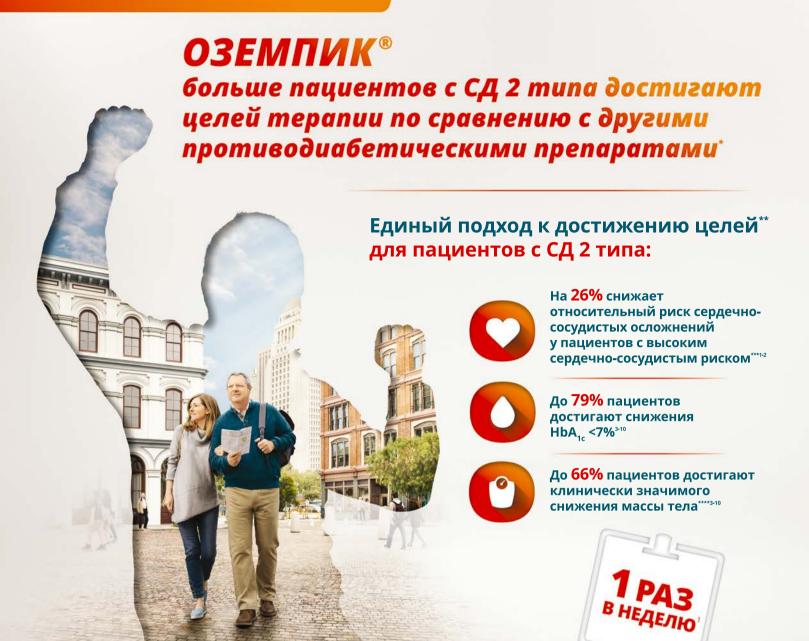
Следует также отметить, что в отличие от лираглутида, период полувыведения которого составляет 13 ч (что определяет необходимость ежедневных инъекций препарата), семаглутид представляет собой усовершенствованный мощный арГПП-1, который защищен от расщепления дипептидилпептидазой 4-го типа и оптимизирован для обеспечения высокоаффинной связи с альбумином крови, что обусловливает увеличение периода полувыведения до 160 ч и обеспечивает возможность введения 1 раз в неделю [27].

#### Механизмы влияния арГПП-1 на сердечно-сосудистую систему

Снижение риска развития тяжелых осложнений заболевания сердца за счет семаглутида и некоторых других арГПП-1 связывают с их антиатеросклеротическим действием, которое, в первую очередь, по-видимому, обусловлено противовоспалительным эффектом [28]. Системная и локальная воспалительная реакция относится к важным патофизиологическим звеньям развития осложнений СД, ожирения и ССЗ [29]. Имеются данные о том, что воздействие на кишечник и его иммунную систему, а также на сеть энтероэндокринных клеток может быть эффективным подходом к уменьшению уровня воспаления, который будет влиять как локально на слизистую оболочку кишечника, так и на другие органы, включая печень, жировую ткань, сердце, сосуды и островковые клетки поджелудочной железы [30]. Известно, что применение противовоспалительных средств, которые влияют на специфичные медиаторы воспалительной ответной реакции, может быть эффективно для профилактики развития осложнений у пациентов с СД 2-го типа [31]. Более того, появляется все больше данных, свидетельствующих, что воспалительные стимулы приводят к увеличению выделения глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), который влияет на выраженность воспаления различной локализации, включая сердце и сосуды.

## Экспериментальные подтверждения эффективности применения арГПП-1 для профилактики атеросклероза

Результаты известного экспериментального исследования, которые убедительно свидетельствуют об антиатеросклеротическом действии двух арГПП-1 лираглутида и семаглутида, были опубликованы в 2018 г. [28]. Применение каждого из указанных арГПП-1 приводило к замедлению развития атеросклеротических бляшек у мышей с дефицитом аполипопротеина  $E\left(AnoE-/-\right)$  и мышей с дефицитом рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНПр-/-), т.е. в экспериментальной модели атеросклероза. Такое замедление развития атеросклероза было относительно независимо от снижения



СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа. Оземпик® не показан для лечения ожирения и снижения массы тела. Изменение массы тела было вторичной конечной точкой в клинических исследованиях.

Оземпик\* не показан для лечения ожирения и снижения массы тела. Изменение массы тела было вторичной конечной точкой в клинических исследованиях.

"Снижение НЬА, и массы тела по сравнению с другими противодиабетическим препаратами такими, как Янувия\*, Баета\* лонг, Трулисити\*, Лантус\*, Виктоза\*, Инвокана\*. "Оземпик\* позволяет пациентам с СД 2 типа и высоким СС риском достичь целей терапии в снижении НЬА, массы тела и снижает относительный риск сердечно-сосудистых осложнений. ""По сравнению с плацебо. """Клинически значимое снижение веса на >5% от исходного (Michael D. Jensen et al. 2013 АНА/АСС/ПОЅ Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. Circulation. 2014;129:5102-5138]

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оземпик\* в http://grls.rosminzdravr.u/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=29f94d2f-19e7-43b8-8768-0a31dadbcede&t=, вход 09.03.2021.

2. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844. (SUSTAIN 6). 3. Sorli C et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355-366. (SUSTAIN 1). 4. Ahrén B et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355-366. (SUSTAIN 1). 4. Ahrén B et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355-366. (SUSTAIN 1). 4. Ahrén B et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355-366. (SUSTAIN 1). 4. Ahrén B et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355-366. (SUSTAIN 1). 4. Ahrén B et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355-366. (SUSTAIN 1). 7. Helena W. Rodbard et al. Semaglutide to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5). A Randomized, Controlled Trial. 8. Pratley Ret et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):235-366. (SUSTAIN 1). 7. 9. Lingvay I., et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-weekly semaglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes Metab (2019). https://doi.org/10.1016/j.diabete.2019.101117.

canagifiozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAN 8), а double-blind, phase 3b, randomised controlled trial, Lancet Diabetes Endocrinol 2019, https://doi.org/10.1016/j.glabet.2019.https://doi.or №1. Срок годности. З года. Условия отпуска. По рецепту. Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения, за полной информацией обращайтесь к инструкции лекарственного препарата Оземпик®

RU200ZM00038







массы тела и концентрации холестерина в крови. В тканях аорты при кормлении животных пищей, сходной с так называемой западной диетой, изменялась экспрессия генов, которые включены в патофизиологический процесс развития атеросклероза, включая привлечение лейкоцитов, их роллинг («прокатывание» лейкоцитов вдоль эндотелия, при котором они обратимо связываются с клетками эндотелия), адгезию и перемещение за пределы сосуда, а также влияние на метаболизм холестерина; сигнальные пути, опосредуемые липидами; внеклеточный обмен матричных белков и кровоизлияния в атеросклеротические бляшки. Применение семаглутида по сравнению с имитацией введения препарата в этом исследовании приводило к статистически значимому нивелированию таких изменений. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что прием арГПП-1, и в частности, семаглутида, положительно влияет на течение атеросклероза за счет противовоспалительных механизмов.

В специальной части такого исследования были получены результаты, свидетельствующие, что применение семаглутида частично предотвращает вызванную «западной диетой» экспрессию генов [28]. Такие эффекты отмечены в обеих экспериментальных моделях атеросклероза. Поскольку получены данные об уменьшении выраженности экспрессии соответствующих генов, кодирующих синтез маркеров воспаления в участках аорты, пораженной атеросклерозом, в дальнейшем выполняли эксперимент в модели острого воспаления. В ходе такого эксперимента мышам вводили одну дозу липополисахарида и оценивали уровень маркеров системного воспаления (измеряли концентрацию таких цитокинов, как α-фактор некроза опухолей –  $\alpha$ -ФНО, а также интерферон- $\gamma$ ). Назначение семаглутида (по 60 мг/кг) по сравнению с контролем до введения липополисахарида приводило к статистически значимому уменьшению выраженности выделения α-ΦΗО как через 1 ч, так и через 4 ч после введения липополисахарида (p=0,0024 и p=0,048 соответственно). Выделение интерферона-γ по сравнению с контролем статистически значимо уменьшалось через 4 ч после введения семаглутида (p=0,005). Кроме того, было отмечено статистически значимое снижение привлечения иммунных клеток в зону воспаления за счет введения семаглутида через 4 ч по сравнению с контролем после введения липополисахарида, которое оценивали с помощью измерения концентрации хемоаттрактанта остеопонтина (р=0,0014).

Следует отметить, что противовоспалительный эффект, обусловленный приемом семаглутида, превышал таковой при применении ингибитора НГК-2 эмпаглифлозина, по данным прямого сравнения двух препаратов в ходе выполнения РКИ PIONEER 2 [32]. В этом РКИ семаглутид в виде таблеток по 14 мг 1 раз в сутки или эмпаглифлозин по 25 мг 1 раз в сутки добавляли к применяе-

мой терапии пациентам с СД 2-го типа, у которых прием метформина был недостаточно эффективен. Полученные результаты свидетельствовали о более выраженном снижении концентрации С-реактивного белка в группе применения семаглутида по сравнению с группой эмпаглифлозина через 52 нед наблюдения (p<0,0001).

### Данные о влиянии применения арГПП-1 на коронарные артерии после их стентирования

Риск развития осложнений ССЗ в ранние и отдаленные сроки после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) существенно выше при наличии СД 2-го типа. Так, по данным недавно опубликованных результатов мета-анализа рандомизированных и обсервационных исследований [33], в которые в целом были включены 139774 пациента, авторы свидетельствовали о статистически значимо более высокой смертности в отдаленные сроки наблюдения после ЧКВ при наличии СД 2-го типа по сравнению с его отсутствием (ОР 1,64; 95% ДИ 1,45-1,86; p<0,00001). Кроме того, у пациентов с С $\Delta$  2-го типа отмечалась статистически значимо более высокая частота развития ИМ и тяжелых осложнений заболевания сердца: увеличение ОР развития таких исходов при СД 2-го типа увеличивалось на 30 и 79% (р=0,0004 и р<0,0001 соответственно). Более того, у пациентов с СД 2-го типа высоко статистически значимо на 38% (р<0,0001) увеличивалась частота повторной реваскуляризации с ЧКВ как в той же самой коронарной артерии, в которой было исходное вмешательство, так и в том же самом участке поражения [33]. Такие данные могут быть основанием для выбора гипогликемической терапии, которая за счет плейотропных эффектов может влиять на скорость негативных изменений в коронарных артериях после ЧКВ, а также на риск развития неблагоприятных исходов после стентирования коронарных артерий.

В ходе выполнения экспериментального исследования на животных с индуцированным стрептозотоцином СД оценивали эффективность применения арГПП-1 лираглутида по сравнению с контролем по влиянию на гиперплазию интимы коронарных артерий после имплантации стента за счет регуляции вариабельности уровня глюкозы в крови, а также за счет влияния на уровень инфламмасома NLRP3, который участвует в активации каспаз 1-го и 5-го типов, и соответственно, в образовании интерлейкина- $1\beta$ и интерлейкина-18, т.е. цитокинов, регулирующих уровень воспаления в сосудистой стенке [34]. Кроме того, оценивали влияние применения лираглутида на концентрацию противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 в крови. Через 3 нед после начала терапии животным в переднюю нисходящую или правую коронарные артерии были имплантированы стенты, покрытые эверолимусом. Через 22 нед после начала исследования в группе



лираглутида были статистически значимо меньше толщина неоинтимы и площадь неоинтимы в стентированном участке коронарной артерии. Кроме того, при применении лираглутида отмечалось уменьшение значений по шкале воспаления и шкале повреждения сосудов, а также были меньше концентрации  $\alpha$ -ФНО, интерлейкина-6, NLRP3, интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-18, а также более выраженная экспрессия противовоспалительного интерлейкина-10 (p<0,05 для всех показателей).

В настоящее время продолжается РКИ по оценке эффективности применения семаглутида в виде подкожных инъекций 1 раз в неделю по сравнению с плацебо в течение 12 мес для оценки прогрессирования атеросклероза коронарных артерий у пациентов с СД 2-го типа (n=140) [35]. Оценивать прогрессирование атеросклероза коронарных артерий будут с помощью компьютерной томографической ангиографии. Завершение исследования предполагается в 2021 г. Результаты такого исследования расширят представления о клинической эффективности применения семаглутида для профилактики прогрессирования КБС после стентирования коронарных артерий.

#### Заключение

Очевидно, что современные гипогликемические препараты, относящиеся к классу агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2-го типа, становятся препаратами первого ряда для лечения широкого круга пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Такая роль новых гипогликемических средств, в первую очередь, связана с их влиянием на риск развития осложнений сердечнососудистых заболеваний, которые являются наиболее частой причиной смерти пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Тактика применения препаратов, относящихся к таким классам, определяется результатами крупных рандомизированных клинических исследований, в ходе выполнения которых отмечено снижение риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Статья подготовлена при поддержке компании Novo Nordisk.

Статья поступила 30.01.2021

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice. 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- 2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
- 3. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes–2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S103–23. DOI: 10.2337/dc19-S010
- 4. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. The Lancet. 2010;375(9733):2215–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
- Dugani SB, Moorthy MV, Li C, Demler OV, Alsheikh-Ali AA, Ridker PM et al. Association of Lipid, Inflammatory, and Metabolic Biomarkers With Age at Onset for Incident Coronary Heart Disease in Women. JAMA Cardiology. 2021; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7073
- 6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. 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. 2018;41(12):2669–701. DOI: 10.2337/dci18-0033
- 7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
- Verma NK, Singh J, Dey CS. PPAR-γ expression modulates insulin sensitivity in C2C12 skeletal muscle cells. British Journal of Pharmacology. 2004;143(8):1006–13. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706002
- Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. Frontiers in Bioscience. 2008;13(13):1813–26. DOI: 10.2741/2802

- Abbas A, Blandon J, Rude J, Elfar A, Mukherjee D. PPAR-γ Agonist in Treatment of Diabetes: Cardiovascular Safety Considerations. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry. 2012;10(2):124–34. DOI: 10.2174/187152512800388948
- Kung J, Henry RR. Thiazolidinedione safety. Expert Opinion on Drug Safety. 2012;11(4):565–79. DOI: 10.1517/14740338.2012.691963
- 12. Flachs P, Rossmeisl M, Bryhn M, Kopecky J. Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism. Clinical Science. 2009;116(1):1-16. DOI: 10.1042/CS20070456
- The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. New England Journal of Medicine. 2012;367(4):319–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1203858
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. The New England Journal of Medicine. 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(22):2268–80. DOI: 10.1001/jama.2020.22258
- 16. Levin PA, Wei W, Zhou S, Xie L, Baser O. Outcomes and Treatment Patterns of Adding a Third Agent to 2 OADs in Patients with Type 2 Diabetes. Journal of Managed Care Pharmacy. 2014;20(5):501–12. DOI: 10.18553/jmcp.2014.20.5.501
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2020;383(15):1413–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine. 2020;383(15):1436–46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816



- Nelson AJ, Ardissino M, Haynes K, Shambhu S, Eapen ZJ, Mc-Guire DK et al. Gaps in Evidence-Based Therapy Use in Insured Patients in the United States With Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Journal of the American Heart Association. 2021;10(2):e016835. DOI: 10.1161/JAHA.120.016835
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
- 22. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
- 23. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2019;394(10193):121–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine. 2015;373(23):2247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;377(13):1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
- Goldman JD. Cardiovascular safety outcomes of once-weekly GLP-1 receptor agonists in people with type 2 diabetes. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2020;45(S1):61–72. DOI: 10.1111/ jcpt.13226
- Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB, Axelsen MB, Flint A. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetologia. 2017;60(8):1390–9. DOI: 10.1007/s00125-017-4289-0

- Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE-/- and LDLr-/- Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. JACC: Basic to Translational Science. 2018;3(6):844–57. DOI: 10.1016/j.jacbts.2018.09.004
- Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. Journal of Internal Medicine. 2015;278(5):483–93. DOI: 10.1111/joim.12406
- Libby P, Hansson GK. Inflammation and Immunity in Diseases of the Arterial Tree: Players and Layers. Circulation Research. 2015;116(2):307–11. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.301313
- Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. Nature Reviews Drug Discovery. 2014;13(6):465

  76. DOI: 10.1038/nrd4275
- Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin:
   The PIONEER 2 Trial. Diabetes Care. 2019;42(12):2272–81. DOI: 10.2337/dc19-0883
- 33. Zhuo X, Zhang C, Feng J, Ouyang S, Niu P, Dai Z. In-hospital, short-term and long-term adverse clinical outcomes observed in patients with type 2 diabetes mellitus vs non-diabetes mellitus following percutaneous coronary intervention: A meta-analysis including 139,774 patients. Medicine. 2019;98(8):e14669. DOI: 10.1097/MD.000000000014669
- 34. Xia J, Li Q, Liu Y, Ren Q, Gao J, Tian Y et al. A GLP-1 Analog Liraglutide Reduces Intimal Hyperplasia After Coronary Stent Implantation via Regulation of Glycemic Variability and NLRP3 Inflammasome/IL-10 Signaling in Diabetic Swine. Frontiers in Pharmacology. 2020;11:372. DOI: 10.3389/fphar.2020.00372
- 35. Hamal S, Cherukuri L, Shaikh K, Kinninger A, Doshi J, Birudaraju D et al. Effect of semaglutide on coronary atherosclerosis progression in patients with type II diabetes: rationale and design of the semaglutide treatment on coronary progression trial. Coronary Artery Disease. 2020;31(3):306–14. DOI: 10.1097/MCA.000000000000830