МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Сахарный диабет 2 типа у взрослых

МКБ 10:**E11.2; E11.3; E11.4; E11.5; E11.6; E11.7; E11.8, E11.9**
Год утверждения (частота пересмотра):**2019**

ID:**290**
URL

Профессиональные ассоциации

- **Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- **Ключевые слова**
- **Список сокращений**
- **Термины и определения**
- **1. Краткая информация**
- **2. Диагностика**
- **3. Лечение**
- **4. Реабилитация**
- **5. Профилактика**
- **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**
- **Критерии оценки качества медицинской помощи**
- **Список литературы**
- **Приложение А1. Состав рабочей группы**
- **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**
- **Приложение А3. Связанные документы**
- **Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**
- **Приложение В. Информация для пациентов**
- **Приложение Г.**

Ключевые слова

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

арГПП-1 – агонист рецепторов ГПП-1

АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДМО – диабетический макулярный отек

ДН – диабетическая нефропатия

ДНП – диабетическая нейропатия

ДОАП – диабетическая остеоартропатия

ДР – диабетическая ретинопатия

ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа

ИКД – инсулин короткого действия

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

ИРП – индивидуальная разгрузочная повязка

ИУКД – инсулин ультракороткого действия

КИНК – критическая ишемия нижней конечности

ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

МВ - модифицированное высвобождение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НГН – нарушенная гликемия натощак

НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы

НПХ – нейтральный протамин Хагедорна

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

ОКС – острый коронарный синдром

ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПСМ – препараты сульфонилмочевины

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СД 1 – сахарный диабет 1 типа

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТЗД – тиазолидиндионы

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ФА – физическая активность

ФМГ – флеш-мониторирование глюкозы

ХБП – хроническая болезнь почек

ХЕ – хлебная единица

ХЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма

ЭХО-КГ - эхокардиография

3P–MACE – комбинированая трехкомпонентная точка основных сердечно-сосудистых событий

HbA1c – гликированный гемоглобин

PCSK-9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9

** - препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения

Термины и определения

Аналоги инсулина - форма инсулина, в которой произведены некоторые изменения в молекуле человеческого инсулина. Аналог действует так же, как инсулин, но с фармакокинетическими/ фармакодинамическими различиями, которые могут иметь преимущества.

Артериальная гипертензия – это синдром повышения систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. при гипертонической болезни и симптоматических АГ, приводящего к поражению органов-мишеней

Базальный (пролонгированный) инсулин – инсулин средней продолжительности действия, длительного или сверхдлительного действия

Базальный режим инсулинотерапии – введение пролонгированного инсулина.

Болюсы инсулина – введение инсулина короткого (ультракороткого) действия, необходимое для поддержания целевой гликемии после еды и для коррекции гипергликемии

Вариабельность гликемии - частые колебания уровня глюкозы в крови, от очень высоких до очень низких показателей

Гипергликемия – уровень глюкозы в крови выше нормальных значений

Гипогликемия – уровень глюкозы в крови ниже нормальных значений

Гликемия – концентрация глюкозы в крови

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) - показатель, который отражает средний уровень глюкозы в крови за последние 2-3 месяца

Диабетическая нейропатия – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате сахарного диабета

Диабетическая нефропатия – специфическое поражение почек при сахарном диабете, сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация)

Диабетическая остеоартропатия - безболевая, прогрессирующая деструкция одного или нескольких суставов стопы на фоне нейропатии

Диабетическая ретинопатия — специфичное позднее нейромикрососудистое осложнение сахарного диабета, развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов до появления новообразованных сосудов и фиброглиальной ткани

Диабетический макулярный отек — утолщение сетчатки, связанное с накоплением жидкости в межклеточном пространстве нейроэпителия вследствие нарушения гематоретинальных барьеров и несоответствия между транссудацией жидкости и способности к ее реабсорбции клетками пигментного эпителия. Диабетический макулярный отек может развиться при любой стадии диабетической ретинопатии

Инкретины — гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина

Инсулин – гормон, регулирующий уровень глюкозы в крови, стимулируя поглощение глюкозы тканями

Инсулинорезистентность - нарушение биологического ответа на экзогенный или эндогенный инсулин

Интенсифицированная (базис-болюсная) инсулинотерапия – режим инсулинотерапии путем многократных инъекций инсулина короткого (ультракороткого) действия и базального инсулина либо путем постоянной подкожной инфузии инсулина ультракороткого действия посредством инсулиновой помпы***

Ишемическая болезнь сердца - термин, объединяющий группу заболеваний в основе патологического процесса которого лежит несоответствие между потребностью сердца в кровоснабжении и его реальным осуществлением вследствие быстропрогрессирующего коронарного атеросклероза

Критическая ишемия нижних конечностей - состояние, при котором имеет место выраженное снижение кровотока по магистральным артериям нижних конечностей, приводящее к гипоксии мягких тканей и угрожающее их жизнеспособности

Липодистрофия: патологическое изменение жировой ткани в местах инъекций инсулина

Непрерывное мониторирование глюкозы - *измерение уровня глюкозы в интерстициальной жидкости непрерывно с помощью устанавливаемых подкожно сенсоров с последующим переводом в значения уровня глюкозы плазмы*

Обучение пациентов – комплекс мероприятий, направленных на подготовку управлению заболеванием

Предиабет – это нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии сахарного диабета, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает любое из нарушений: нарушенную гликемию натощак и нарушенную толерантность к глюкозе)

Самоконтроль гликемии – самостоятельное определение глюкозы крови пациентами в домашних условиях с помощью глюкометра

Сахарный диабет 2 типа – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее

Старческая астения - ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются повышенная утомляемость, непреднамеренная потеря веса, снижение мобильности и мышечной силы. В основе развития старческой астении лежит саркопения - возраст-ассоциированная мышечная атрофия

Функционально зависимые пациенты пожилого возраста – лица, регулярно нуждающиеся в посторонней помощи в ежедневной активности по причине ухудшения их функционального статуса. Для них характерна более низкая ожидаемая продолжительность жизни и более высокий риск госпитализаций

Функционально независимые пациенты пожилого возраста - лица, которые не нуждаются в помощи при выполнении мероприятий повседневной активности, или нуждаются в ней в минимальном объеме (например, при необходимости добраться до мест, расположенных вне привычной дистанции)

Хлебная единица – количество продукта, содержащего 10-12 граммов углеводов

Хроническая болезнь почек – наднозологическое понятие, обобщающее повреждение почек или снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$, персистирующее в течение более 3 мес, независимо от первичного диагноза

Хроническая сердечная недостаточность - клинический синдром, характеризующийся типичными жалобами (одышка, отеки лодыжек, усталость и другие), которые могут сопровождаться повышенным давлением в яремных венах, застойными хрипами в легких, периферическими отеками, вызванными нарушением структуры и/или функцией сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки

Целевой уровень глюкозы плазмы – индивидуально определяемый уровень глюкозы плазмы натощак, перед едой, через 2 часа после еды, на ночь, ночью.

Шприц-ручка -- устройство для инъекций инсулина

3P–MACE – комбинированая трехкомпонентная точка основных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт)

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [1–3].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

СД 2 является заболеванием со сложным многофакторным патогенезом.

Основными патогенетическими механизмами считаются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность, однако количество новых дефектов, вызывающих хроническую гипергликемию при СД 2, постоянно увеличивается [4]:

- Нарушение секреции инсулина;
- Инсулинорезистентность (наибольшее значение имеет инсулинорезистентность мышц, печени, жировой ткань);
- Сниженный инкретиновый эффект (инкретины — гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина, наибольшее значение имеют глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид);
- Нарушение секреции глюкагона - гормона, синтезируемого в α-клетках поджелудочной железы и противостоящего своими

эффектами действию инсулина;
- Повышенная реабсорбция глюкозы в почках (вследствие повышенной активности натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа (НГЛТ-2), локализованных преимущественно в проксимальных отделах почечных канальцев).

В последние годы также обсуждается роль в патогенезе иммунной дисрегуляции/ хронического воспаления, изменений микробиоты кишечника и других факторов [5].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Во всем мире происходит увеличение распространенности СД. По данным Международной Диабетической Федерации численность пациентов с СД в возрасте 20-79 лет в мире на 1 января 2018 г. превысила 425 млн [6]. В Российской Федерации (РФ) по данным регистра больных СД на 1 января 2019 г. состояло на диспансерном учете 4,58 млн. человек (3,1% населения), из них 92% (4,2 млн.) – СД 2, 6% (256 тыс.) – СД 1 и 2% (90 тыс.) - другие типы СД, в том числе 8006 человек с гестационным СД [3].

Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что по обращаемости в рутинной клинической практике диагностируется лишь 54% СД 2 и у 46% пациентов СД выявляется только посредством активного скрининга [7]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн. человек (около 6% населения.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E11.2 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражением почек

E11.3 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражениями глаз

E11.4 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями

E11.5 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с нарушениями периферического кровоснабжения

E11.6 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с другими уточненными осложнениями

E11.7 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с множественными осложнениями

E11.8 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с неуточненными осложнениями

E11.9 - Инсулиннезависимый сахарный диабет без осложнений

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В РФ используется классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1999г с дополнениями (см. табл. 1)

Таблица 1. Классификация сахарного диабета (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999, с дополнениями) [1,2,8]**.**

СД 1 типа • Иммуноопосредованный • Идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	• с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или • с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	• Генетические дефекты функции β-клеток • Генетические дефекты действия инсулина • Заболевания экзокринной части поджелудочной железы • Эндокринопатии • СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами • Инфекции • Необычные формы иммунологически опосредованного СД • Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности[1]

[1]Кроме манифестного СД

Комментарии: *в отличие от классификации МКБ 10 в отечественной и зарубежной практике используются термины СД 1 типа (вместо инсулинзависимый СД) и СД 2 типа (вместо инсулиннезависимый СД).*

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

СД 2 чаще развивается у лиц старше 40 лет с избыточной массой тела или ожирением (особенно абдоминальным его типом), но может развиваться и в более молодом возрасте, и у лиц с нормальной массой тела.

Особенностью заболевания является длительное бессимптомное течение. Выявление чаще всего происходит либо случайно, либо в ходе диспансерного обследования пациентов с заболеваниями, часто сочетающимися с СД 2: ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), подагра, поликистоз яичников. При отсутствии скрининга установление диагноза может отдаляться на 7-9 лет от начала заболевания.

Факторы риска развития СД 2 перечислены в табл. 2.

Таблица 2. Факторы риска развития сахарного диабета 2 типа [3,9].

- Возраст ≥ 45 лет;
- Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м^2 для европеоидной расы (23 кг/м^2 для азиатской популяции);
- Семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2);
- Привычно низкая физическая активность;
- Нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе;
- Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- Артериальная гипертензия (≥ 140/90 мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия);
- Холестерин ЛВП ≤ 0,9 ммоль/л и/или уровень триглицеридов ≥ 2,82 ммоль/л;
- Синдром поликистозных яичников;
- Наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Абдоминальное ожирение служит основным фактором риска СД 2 и во многом причиной, наблюдаемой инсулинорезистентности. Однако клиническая манифестация СД 2 возникает тогда, когда к существующей инсулинорезистентности присоединяется дисфункция β-клеток. Аутоантитела к β-клетке при СД 2 отсутствуют. Инсулинорезистентность при СД 2 проявляется как в отношении эндогенного, так и экзогенного инсулина. Эндогенный инсулин, как правило, вырабатывается в нормальном или повышенном количестве. Обычно этого хватает для предотвращения диабетического кетоацидоза и пациенты с

СД 2 не подвержены ему, за исключением случаев острых состояний, сопровождающихся повышенной потребностью в инсулине (острые воспалительные состояния, оперативные вмешательства, острый инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и др.). Для пациентов с СД 2 характерен хороший ответ на пероральные сахароснижающие препараты (ПССП).

Как правило, у пациентов с СД 2 наряду с избыточной массой тела (или ожирением) имеются различные проявления так называемого метаболического синдрома: АГ, атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, микроальбуминурия, нарушение свертываемости крови.

У 20–30% пациентов первым проявлением СД 2 могут быть ИМ, инсульт, потеря зрения и другие осложнения.

Неблагоприятный прогноз у пациентов с СД 2 определяется развитием макро- и микрососудистых осложнений.

Основная причина смерти пациентов с СД 2 — это ССЗ, распространенность которых среди пациентов СД 2 в 2–4 раза превышает таковую среди лиц без СД [4].

2. Диагностика

Критерии установления диагноза

ВОЗ утверждены следующие критерии диагностики СД и других нарушений гликемии: см. табл. 3 [1,2,8].

Таблица 3. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999–2013)

Время определения	***Концентрация глюкозы, ммоль/л[1]***	
	Цельная капиллярная кровь	***Венозная плазма[2]***
НОРМА		
Натощак и *Через 2 часа после ПГТТ*	*< 5,6*	*< 6,1*
	< 7,8	*< 7,8*
Сахарный диабет[3]		
Натощак *или Через 2 часа после ПГТТ* *или Случайное определение[4]*	*³ 6,1*	*³ 7,0*
	³ 11,1	*³ 11,1*
	³ 11,1	*³ 11,1*
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) *и Через 2 часа после ПГТТ*	*< 6,1*	*< 7,0*
	³ 7,8 < 11,1	*³ 7,8 < 11,1*
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и *Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)*	*³ 5,6 < 6,1*	*³ 6,1 < 7,0*
	< 7,8	*< 7,8*
Норма у беременных		
Натощак и *Через 1 час после ПГТТ и* *Через 2 часа после ПГТТ*		*< 5,1*
		< 10,0
		< 8,5
Гестационный сахарный диабет		
Натощак или *Через 1 час после ПГТТ или* *Через 2 часа после ПГТТ*		*³ 5,1 < 7,0*
		³ 10,0
		³ 8,5 < 11,1

[1] *Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня гликемии.*

[2] *Возможно использование сыворотки.*

[3] *Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами. Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.*

[4] *При наличии классических симптомов гипергликемии.*

Перевод глюкозы крови из ммоль/л в мг/дл*: ммоль/л × 18,02 = мг/дл*

Натощак *– означает уровень глюкозы крови утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов.*

Случайное *– означает уровень глюкозы крови в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.*

ПГТТ *– пероральный глюкозотолерантный тест. Проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза.*

Правила проведения ПГТТ:

ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды. В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови.

Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0–4°С, или быть взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия).

ПГТТ не проводится:

- *на фоне острого заболевания;*

- *на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, бета-адреноблокаторы и др.)*

ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД. Нормальным считается уровень HbA_{1c} до 6,0 % (42 ммоль/моль). *Диагноз СД устанавливается при уровне* HbA_{1c} *более или равно 6,5% Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, уровень* HbA_{1c} *6,0-6,4% (42-47 ммоль/моль) сам по себе не позволяет устанавливать какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови. В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный* HbA_{1c} *или однократное определение* HbA_{1c} *+ однократное определение уровня глюкозы крови.*

2.1 Жалобы и анамнез

СД 2 как правило длительно остается нераспознанным вследствие отсутствия каких-либо видимых проявлений. Могут быть неспецифические жалобы на слабость, быструю утомляемость, снижение памяти. При хронической гипергликемии при СД 2 могут иметь место: жажда (до 3–5 л/сут); кожный зуд; полиурия; никтурия; снижение массы тела; фурункулез, грибковые инфекции; плохое заживление ран. Причиной первого обращения пациента к врачу могут стать различные проявления микро- и макроангиопатий, боли в ногах, эректильная дисфункция.

Заболевание чаще развивается в среднем и пожилом возрасте, очень часто имеется отягощенная наследственность по СД 2. Факторы риска СД 2, которые следует учитывать при сборе анамнеза, перечислены в табл. 2.

2.2 Физикальное обследование

Специфических признаков *СД 2, которые можно было бы выявить при физикальном осмотре, не существует. Необходимо соблюдать общие пропедевтические принципы обследования*

пациентов.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** определение глюкозы плазмы всем лицам с жалобами на жажду (до 3–5 л/сут); кожный зуд; никтурию; полиурию; плохое заживление ран; фурункулез, кандидоз; резкое и значительное снижение массы тела для уточнения наличия заболевания [2].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *рекомендации по выявлению СД 2 у бессимптомных пациентов см. в разделах «Лабораторная диагностика» и «Профилактика и диспансерное наблюдение».*

- **Рекомендуется** проведение одного из следующих исследований: определение уровня глюкозы плазмы натощак, случайное определение уровня глюкозы плазмы, исследование уровня HbA_{1c} всем взрослым с избыточной массой тела и наличием одного и более факторов риска с целью исключить наличие СД 2 или предиабета [3,9]

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение одного из следующих исследований: определение уровня глюкозы плазмы натощак, случайное определение уровня глюкозы плазмы, исследование уровня HbA_{1c} всем взрослым старше 45 лет с целью исключить наличие СД 2 или предиабета [3,9].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение одного из следующих исследований всем лицам с подозрением на СД 2 с целью уточнения диагноза [2,3,8,10,11]:
  - определение уровня глюкозы плазмы натощак;
  - случайное определение уровня глюкозы плазмы при наличии классических симптомов гипергликемии;
  - определение уровня HbA1c;

- проведение глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Гипергликемия, выявленная при наличии острой инфекции, травмы или стресса, может быть транзиторной и не должна сама по себе относиться к диагнозу СД.*

Диагноз СД у лиц без симптомов никогда не должен устанавливаться на основании однократно определенного повышенного значения глюкозы в крови. В этом случае необходимо повторное подтверждение значением глюкозы в диабетическом диапазоне либо натощак, либо в процессе ПГТТ.

Исследование уровня HbA_{1c} должно быть выполнено с использованием метода, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Ограничения в использовании HbA_{1c}:

- Лабораторная и индивидуальная вариабельность, в связи с чем решения об изменении терапии должны проводиться с учетом других данных оценки гликемического контроля.

- Ситуации, которые влияют на обмен эритроцитов (анемии различного генеза, гемоглобинопатии, недавнее переливание крови, использование препартов, стимулирующих эритропоэз, терминальная почечная недостаточность, беременность). В этом случае возможно определение уровня фруктозамина, который оценивает уровень глюкозы плазмы за 3 недели, но его диагностические и целевые значения пока не разработаны.

- **Рекомендуется** определение кетоновых тел в крови или моче лицам с диагностированным СД 2 при наличии признаков метаболической декомпенсации для оценки ее выраженности [12,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Специфическая инструментальная диагностика для СД 2 не проводится, однако для скрининга и диагностики осложнений по показаниям проводятся различные исследования, перечисленные в разделе «Дополнительная информация».

2.5 Иные диагностические исследования

Диагноз СД 2 устанавливается только по уровню глюкозы крови или HbA_{1c}, превышающему границы диабетического диапазона. Проведения дифференциальной диагностики СД 2 обычно не требуется, однако в редких случаях необходимо проведение дообследования для исключения других типов СД.

В связи с длительным бессимптомным течением заболевания, высокой вероятностью наличия осложнений уже при его выявлении, необходимостью оценки и коррекции сердечно-сосудистых факторов риска, возможным наличием сопутствующей патологии, влияющей на выбор тактики лечения, а также для обеспечения безопасного применения сахароснижающих препаратов, пациентам с впервые выявленным СД 2 необходимо проведение дополнительного обследования сразу при установлении диагноза.

- **Рекомендуется** скрининг осложнений СД и уточнение сопутствующей патологии сразу при установлении диагноза всем пациентам СД 2 с целью своевременного назначения необходимого лечения: [14]
- - исследование клинического анализа крови лицам с диагностированным СД 2 (незамедлительно при ургентных состояниях) для исключения или подтверждения наличия сопутствующего воспалительного процесса и анемии [3,14].
- - исследование биохимического анализа крови (глюкоза, креатинин, мочевина, мочевая кислота, белок общий, билирубин, аспартатаминтрансфераза, аланинаминотрансфераза, холестерин общий, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХЛВП), триглицериды, калий, натрий) лицам с диагностированным СД 2 для последующей безопасной медикаментозной коррекции

гипергликемии и факторов риска, а также уточнения наличия осложнений [3,14].

- - расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) лицам с диагностированным СД 2 для определения функции почек [15].

  Расчет скорости СКФ важен для обеспечения безопасного применения сахароснижающих препаратов.

- - исследование общего анализа мочи лицам с диагностированным СД 2 для уточнения наличия инфекции мочевых путей [3,14].

  При выявлении инфекции мочевых путей необходимо её лечение. У части пациентов может быть выявлено наличие кетонурии.

- - определение альбумина или соотношения альбумин/ креатинин в утренней порции мочи лицам с диагностированным СД 2 для верификации диабетической нефропатии [15]. Исследование альбумина или соотношения альбумин/креатинин в моче проводится при отсутствии воспалительных изменений в общем анализе мочи или анализе мочи по Нечипоренко.
- - консультацию врача-офтальмолога с биомикросокопией глазного дна под мидриазом лицам с диагностированным СД 2 для верификации диабетической ретинопатии [16,17].
- - осмотр стоп, оценку чувствительности и пальпаторное определение пульсации периферических артерий лицам с диагностированным СД 2 для верификации возможных осложнений [3,18–22].
- **-** проведение ЭКГ в покое лицам с диагностированным СД 2 для скрининга сердечно-сосудистой патологии [3].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** рассмотреть необходимость определения уровня С-пептида в крови лицам с СД 2 для дифференциальной диагностики с СД 1 (в редких случаях) *[23,24].*

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *С-пептид является белком, который отщепляется от молекулы проинсулина в процессе выделения инсулина в эквимолярных количествах. Не обладая секреторной активностью, С-пептид является дополнительным биологическим маркером секреции инсулина. Базальный уровень С-пептида у здоровых людей 1,1–4,4 нг/мл. При СД 1 уровень С-пептида снижен или не определяется. После стимуляции глюкозой или стандартным углеводистым завтраком уровень С-пептида у пациентов с с СД 1 значимо не повышается, а при СД 2 — значительно возрастает.*

- **Рекомендуется** рассмотреть необходимость исследования уровня аутоантител к антигенам β-клеток (GADA, ICA, IA-2A, Zn-T8A) лицам с СД 2 для дифференциальной диагностики с СД 1 (в редких случаях) *[24–26].*

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Аутоантитела к антигенам β-клеток (ICA, GADA, IAA, IA-2A, Zn-T8A) — иммунологические маркеры аутоиммунного инсулита. Присутствие двух и более специфичных аутоантител характерно для развития СД 1.*

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность выполнения генетического исследования для пациентов с нетипичной картиной СД 2 для исключения других форм СД *при необходимости [27,28].*

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *При возникновении СД 2 в молодом возрасте может потребоваться дифференциальная диагностика с моногенными формами диабета (MODY).*

- **Рекомендуется** определять уровни тестостерона у всех мужчин с ожирением и СД 2 с целью выявления гипогонадизма в условиях планового амбулаторного обследования *[29–32].*

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *СД 2 и гипогонадизм нередко сосуществуют и взаимно отягощают друг друга. Принципы лечения гипогонадизма, в том числе препаратами тестостерона (включая показания, противопоказания и мониторинг) отражены в соответствующих рекомендациях* [3,33]. *При уровне* HbA_{1c} *более 8% следует сначала достичь улучшения углеводного обмена, а далее провести повторную диагностику гипогонадизма (за исключением случаев гипергонадотропного гипогонадизма)* [3].

3. Лечение

При лечении СД 2 необходимо придерживаться стратегии многофакторного воздействия и, помимо адекватного контроля углеводного обмена, стремиться достигать целевых показателей АД; липидного обмена; использовать препараты, влияющие на снижение сердечно-сосудистого риска; модифицировать образ жизни (включая физическую активность, снижение массы тела при необходимости, отказ от курения и др.). Многофакторные вмешательства могут не только значительно снижать риск микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистые риски, но и, возможно, приводить к значимому снижению смертности у пациентов с СД 2 [34].

Изменение образа жизни является основой терапии СД 2 и должно продолжаться на всем протяжении заболевания.

Обучение принципам управления заболеванием и мотивация пациента должны начинаться незамедлительно и сопровождать лечение на всем его протяжении.

3.1. Терапевтические цели

3.1.1. Показатели контроля углеводного обмена (индивидуальные цели лечения)

- **Рекомендуется выбор** индивидуальных целей гликемического контроля в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска тяжелой гипогликемии лицам с СД 2 с целью безопасной терапии, обеспечивающей профилактику или замедление прогрессирования осложнений СД [3,35–42].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *для большинства взрослых пациентов с СД 2 адекватным является целевой уровень HbA_{1c} менее 7.0%* [36,39,43].

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c} представлен в табл. 4. Данные целевые значения не относятся к беременным женщинам

Категории пациентов / Клинические характеристики/ риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст		
			Функционально независимые	Функционально зависи	
				Без старческой астении и/ или деменции	Старчес астения или деменци
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний[3] и/или риска тяжелой гипогликемии[4]	< 6,5%	< 7,0%	7,5%	< 8,0%	< 8,5%
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%		
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее					

[1] Данные целевые значения не относятся к беременным женщинам.

[2] Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

[3] ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/ стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

[4] Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5, деменция.

Примечание: Следует учитывать, что биологический и паспортный возраст часто не совпадают, поэтому определения молодого, среднего и пожилого возраста относительно условны. В то же время существует понятие «ожидаемой продолжительности жизни» (ОПЖ), которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить общее состояние пациента и клиническую значимость развития у него осложнений. Даже в

пожилом возрасте ОПЖ может быть достаточно высокой и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения.

Соответствие HbA_{1c} целевым значениям пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы[1] приведено в табл. 5.

Таблица 5. Соответствие HbA_{1c} целевым значениям пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы[1]

HbA1c, %[2]	**Глюкоза плазмы натощак/перед едой/ на ночь/ночью, ммоль/л**	**Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л**
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0
< 8,5	< 8,5	< 12,0

[1] *Данные целевые значения не относятся к беременным женщинам.*

[2] *Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.*

В табл. 6 представлено соответствие HbA_{1c} среднесуточному уровню глюкозы плазмы за последние 3 мес.

Таблица 6. Соответствие HbA_{1c} среднесуточному уровню глюкозы плазмы за последние 3 мес.

HbA_{1c}, %	**ССГП, ммоль/л**	**HbA_{1c}, %**	**ССГП, ммоль/л**	**HbA_{1c}, %**	**ССГП, ммоль/л**	**HbA_{1c}, %**	**ССГП, ммоль/л**
4	3,8	8	10,2	12	16,5	16	22,9
4,5	4,6	8,5	11,0	12,5	17,3	16,5	23,7
5	5,4	9	11,8	13	18,1	17	24,5
5,5	6,2	9,5	12,6	13,5	18,9	17,5	25,3
6	7,0	10	13,4	14	19,7	18	26,1
6,5	7,8	10,5	14,2	14,5	20,5	18,5	26,9
7	8,6	11	14,9	15	21,3	19	27,7
7,5	9,4	11,5	15,7	15,5	22,1	19,5	28,5

ССГП - среднесуточный уровень глюкозы плазмы

ССГП (ммоль/л) = 1.5944 × HbA_{1c} (%) – 2.594 [44]

3.1.2. Целевые уровни показателей липидного обмена

- **Рекомендуется** определять целевые уровни ХЛНП пациентам с СД 2 с учетом индивидуальных особенностей пациента для снижения риска сердечно-сосудистых событий и осложнений [45–51].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *выбор целевых уровней ХЛНП представлен в табл. 7.*

Таблица 7. Выбор целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности

Категория риска	Категория пациентов	Целевые значени холестерина ЛНП ммоль/л[1]
Очень высокого риска	Пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или с поражением других органов-мишеней[2] или с 3 и более большими факторами риска[3] или раннее начало СД 1 типа длительностью >20 лет	< 1,4
Высокого риска	Пациенты с СД длительностью ≥10 лет без поражения органов-мишеней + любой другой дополнительный фактор риска	< 1,8
Среднего риска	Пациенты молодого возраста (СД 1 типа < 35 лет или СД 2 типа <50 лет) с СД длительностью <10 лет без других факторов риска	< 2,5

1 Перевод из ммоль/л в мг/дл: ммоль/л × 38,6 = мг/дл

2 Протеинурия, СКФ < 30 мл/мин/1,73 $м^2$, гипертрофия левого желудочка или ретинопатия.

3 Возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение

3.1.3. Целевые уровни показателей артериального давления

- **Рекомендуется** выбор индивидуальных целевых уровней систолического и диастолического АД лицам с СД 2 для

снижения риска сердечно-сосудистых событий [52–55].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *целевые уровни показателей АД представлены в табл. 8.*

Таблица 8. Выбор целевых уровней артериального давления (при условии хорошей переносимости)

Возраст	Систолическое АД, мм рт.ст.[1]	Диастолическое АД, мм рт.ст.[1]
18 – 65 лет	≥ 120 и < 130	≥ 70 и < 80
> 65 лет	≥ 130 и < 140	

[1]Нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии

3.2 Контроль уровня глюкозы

Для самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендуется применять глюкометры, предназначенные для индивидуального использования, в том числе с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии, а также передающие данные об уровне глюкозы на смартфон, откуда они могут быть использованы для удаленного мониторинга.

Индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по аналитической и клинической точности [56]. При уровне глюкозы плазмы <5,6 ммоль/л 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на ± 0,8 ммоль/л, при уровне глюкозы плазмы ≥5,6 ммоль/л 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на ±15%.

В условиях лечебно-профилактических учреждений, помимо лабораторных анализаторов, необходимо использовать глюкометры для профессионального применения (многопользовательские, госпитальные).

Системы длительного (непрерывного) мониторирования глюкозы (НМГ) измеряют глюкозу в интерстициальной жидкости непрерывно с частотой 5-15 минут с помощью устанавливаемых подкожно датчиков (сенсоров). Существует

разница между отображаемым значением интерстициальной и капиллярной глюкозы (в среднем на 8-10 минут, максимально до 20 минут). Таким образом, в случае стабильного уровня глюкозы в крови отображаемые уровни будут близки к уровням капиллярной глюкозы. Однако во время быстрого повышения или понижения уровня глюкозы в крови отображаемое значение, как правило, будет ниже или выше, соответственно.

Доступные в настоящее время системы НМГ могут быть разделены на три категории:

- постоянное НМГ в «слепом» режиме или т.н. профессиональное НМГ позволяет оценить уровень глюкозы за короткий промежуток времени (от несколько дней до 2 недель) ретроспективно. Основным назначением данного метода является объективная оценка гликемического профиля (в том числе вариабельности глюкозы), выявление скрытых эпизодов гипо-/гипергликемий с целью коррекции проводимого лечения, а также обучение пациентов. В период использования данных систем пациент должен проводить параллельный самоконтроль гликемии с помощью глюкометров для последующей калибровки;
- постоянное НМГ в реальном времени отражает текущий уровень глюкозы, тенденции (направления и скорости) изменения глюкозы, график глюкозы за предыдущее время (в том числе вариабельность). Они имеют сигналы тревоги, которые активируются при достижении гликемией пороговых значений, прогнозировании этих значений, а также при достижении порогового уровня скорости изменения гликемии. В период использования данных систем пациент должен проводить параллельный самоконтроль гликемии с помощью глюкометров для последующей калибровки. Некоторые модели систем НМГ в реальном времени передают данные об уровне глюкозы на смартфон, откуда они могут быть сохранены на сервере в сети Интернет и использованы для удаленного мониторинга;
- периодически сканируемое/просматриваемое НМГ или флеш-мониторирование глюкозы (ФМГ) не отображает данные об уровне глюкозы автоматически, а только при приближении на короткое расстояние сканера (ридера) к датчику (сенсору). ФМГ предоставляет информацию о текущем уровне глюкозы, тенденции (направления и скорости) изменения глюкозы, график глюкозы за предыдущее время (в том числе

вариабельность). В период использования ФМГ не требуется калибровка.

С учетом большого объема информации, накапливаемого в процессе использования, и возникающими трудностями в их наглядной интерпретации специалистами, необходимо периодическое считывание данных НМГ и ФМГ с последующим анализом, с использованием специализированного программного обеспечения (в том числе амбулаторного профиля глюкозы). Могут быть проанализированы различные показатели вариабельности глюкозы, а также время нахождения в целевом и гипогликемическом диапазоне.

В настоящее время НМГ в реальном времени и ФМГ используются как дополнение к традиционному самоконтролю гликемии и полностью не заменяют его! *Использование НМГ в реальном времени и ФМГ может быть полезным для пациентов с СД любого типа, получающих интенсифицированную инсулинотерапию (многократные инъекции инсулина или инсулиновая помпа***), исходно проводящих самоконтроль гликемии с частотой не менее 4 раз в сутки, особенно беременных женщин, а также при нарушении распознавания гипогликемии.*

- **Рекомендуется** проведение самоконтроля гликемии с помощью глюкометров всем пациентам с СД 2 с целью оценки гликемического профиля и эффективности проводимого лечения [3,36,65–72,57–64]

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *частота самоконтроля гликемии зависит от степени достижения целевых уровней гликемического контроля и вида сахароснижающей терапии:*

- - *в дебюте заболевания и при недостижении целевых уровней гликемического контроля – не менее 4 раз в сутки (перед едой, через 2 часа после еды, перед сном, периодически ночью);*
  - *в дальнейшем (при достижении целевх уровней гликемического контроля) в зависимости от вида сахароснижающей терапии:*

- *на интенсифицированной инсулинотерапии: не менее 4 раз в сутки (перед едой через 2 часа после еды, на ночь, периодически ночью); дополнительно перед физическими нагрузками и после*

них, при подозрении на гипогликемию, а также если предстоят какие-то действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства или управление сложными механизмами);

- *на пероральной сахароснижающей терапии и/или арГПП-1 и/или базальном инсулине: не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; возможно уменьшение частоты самоконтроля гликемии при использовании только препаратов с низким риском гипогликемии;*
- *на готовых смесях инсулина: не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю;*
- *на диетотерапии: не менее 1 раза в неделю в разное время суток.*

Рекомендуется дополнительное проведение самоконтроля гликемии перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию, а также если предстоят какие-то действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства или управление сложными механизмами).

- **Рекомендуется** использовать глюкометры для профессионального применения (многопользовательские, госпитальные) у пациентов с СД 2 в условиях лечебно-профилактических учреждений для контроля гликемии [73–77].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Многопользовательские глюкометры обладают более высокой точностью измерений по сравнению с индивидуальными глюкометрами и выдерживают многократные циклы дезинфекции в соответствии с хорошо валидированными методами, представленными производителем. Многопользовательский глюкометр необходимо дезинфицировать после каждого измерения уровня глюкозы крови у каждого пациента средствами, обладающими фунгицидной, антибактериальной и противовирусной активностью, и не влияющими на функциональные свойства глюкометра.*

- **Рекомендуется** исследование уровня HbA_{1c} 1 раз в 3 месяца пациентам с СД 2 с целью определения степени достижения

целевых показателей гликемического контроля и стратификации риска развития осложнений СД [3,36,57,58,78–83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** применение НМГ в «слепом» режиме у пациентов с СД 2 для оценки гликемического профиля и эффективности проводимого лечения в определенных клинических ситуациях [75,84,85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Проведение НМГ в «слепом» режиме может быть полезно как амбулаторно, так и в условиях стационара, для:*

- *выявления ночной гипо- и гипергликемии;*
- *оценки расширенного перечня показателей гликемического контроля в том числе: время в целевом диапазоне / гипогликемии / гипергликемии, вариабельность гликемии и др.;*
- **Рекомендуется** применение НМГ в реальном времени или ФМГ у пациентов с СД 2 на интенсифицированной инсулинотерапии для достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля, снижения риска гипогликемии (в том числе тяжелой) и вариабельности гликемии, увеличения времени в целевом диапазоне, повышения качества жизни [84–88].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Применение НМГ в реальном времени или ФМГ следует рассмотреть у данной категории пациентов при*:

- *тяжелых гипогликемиях (≥1 раза за последний год);*
- *частых эпизодах легкой гипогликемии;*
- *при нарушении распознавания гипогликемии;*
- *высокой вариабельности гликемии независимо от уровня* HbA_{1c}*;*
- *времени в целевом диапазоне менее 50% по данным НМГ в «слепом» режиме.*
- **Рекомендуется** проведение самоконтроля гликемии при помощи индивидуального глюкометра пациентам с СД 2, использующим НМГ в реальном времени или ФМГ, для оценки

точности данных мониторирования и решения вопроса о коррекции лечения [84,89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *НМГ в реальном времени и ФМГ являются дополнительными средствами контроля гликемии и не исключают самоконтроль гликемии при помощи глюкометра.*

3.3 Немедикаментозные методы лечения

3.3.1 Рекомендации по питанию.

- **Рекомендуется** рассматривать питание как часть терапевтического плана у всех пациентов СД 2 при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии с для достижения метаболических целей [90,91].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии*: поскольку питание является важной составляющей образа жизни и оказывает сильное влияние на качество жизни, при формировании рекомендаций по питанию должны учитываться персональные предпочтения.*

  В целом речь идет не о жестких диетических ограничениях, которые трудно реализовать на долгосрочной основе, а о постепенном формировании стиля питания, отвечающего актуальным терапевтическим целям.

- **Рекомендуется** ограничение калорийности рациона всем пациентам СД 2 с избыточной массой тела/ожирением с целью умеренного снижения массы тела [92–95].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии*: Снижение массы тела обеспечивает положительный эффект в отношении гликемического контроля, липидов и АД, особенно в ранний период заболевания.*

Достижение снижения массы тела наиболее эффективно при одновременном применении физических нагрузок и обучающих программ.

Резкие, нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны.

- **Не рекомендуется** определение процентного соотношения калорий из белков, жиров и углеводов у пациентов с СД 2 ввиду отсутствия значимых преимуществ для снижения массы тела и улучшения гликемического контроля [90,92,96,97].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарии: *Рекомендации формируются на основе анализа актуального образца питания и метаболических целей.*

- **Рекомендуется** максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) – продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление – продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей) пациентам с СД 2 для снижения массы тела [98–105].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

  Комментарии: *основные рекомендации по питанию при избыточной массе тела отражены в Приложении В «Питание при избыточном весе». Допустимо умеренное потребление некалорийных сахарозаменителей пациентам с СД 2 для замены пищевого сахара* [92,106–108].

- **Рекомендуется** учет потребления углеводов пациентам с СД 2 для достижения хорошего гликемического контроля [109–113].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** пациентам с СД 2, получающим инсулин короткого действия (ИКД) или ультракороткого действия (ИУКД), проводить обучение подсчету углеводов по системе

«хлебных единиц» для определения дозы инсулина [90,92,111,114–117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *В других случаях может быть достаточно практически ориентированной оценки* [90].

- **Рекомендуется** потребление углеводов в составе овощей, цельнозерновых, молочных продуктов, в противовес другим источникам углеводов, содержащих дополнительно насыщенные или трансжиры, сахара или натрий, пациентам с СД 2 для поддержания общего здоровья [118,119,128,120–127].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

  Комментарии: *Важно также включать в рацион продукты, богатые моно- и полиненасыщенными жирными кислотами (рыба, растительные масла).*

- **Не рекомендуется** употребление алкогольных напитков в количестве более 1 условной единицы для женщин и 2 условных единиц для мужчин в сутки у пациентов СД 2 для предупреждения гипогликемии [90,129–132].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

  Комментарии: *Одна условная единица соответствует 15 г этанола, или примерно 40 г крепких напитков, или 140 г вина, или 300 г пива. Употребление алкоголя увеличивает риск гипогликемии, в том числе отсроченной, у тех пациентов, которые получают секретагоги и инсулин. Необходимо обучение и постоянный контроль знаний о профилактике гипогликемий.*

  Употребление алкогольных напитков представляет серьезную угрозу при наличии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертриглицеридемии, алкогольной зависимости.

3.3.2 Рекомендации по физической активности

- **Рекомендуется** регулярная физическая активность пациентам с СД 2 для улучшения компенсации углеводного обмена,

снижения и поддержания массы тела, уменьшения инсулинорезистентности и степени абдоминального ожирения, улучшения дислипидемии, повышения сердечно-сосудистой тренированности [133–137].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *Физическая активность подбирается индивидуально, с учетом возраста пациента, осложнений СД, сопутствующих заболеваний, а также переносимости.*

- **Рекомендуются** аэробные физические упражнения продолжительностью 30–60 минут, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю, суммарной продолжительностью не менее 150 минут в неделю пациентам с СД 2 для получения стойкого эффекта [138–142].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

  Комментарии: *У пациентов с СД 2, получающих инсулин, ПССП, стимулирующие секрецию инсулина (и крайне редко – другие сахароснижающие средства), физическая активность может вызвать гипогликемию* [139].

  Противопоказания и меры предосторожности определяются наличием осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

  Риск ИБС требует обязательного проведения ЭКГ (по показаниям – нагрузочных проб и т.д.) перед началом программы физической активности.

3.4 Медикаментозная терапия

3.4.1. Общие принципы медикаментозной терапии

Индивидуальный подход к каждому пациенту с СД 2 является приоритетным при выборе тактики лечения.

Изменение образа жизни (рациональное питание и повышение физической активности) и обучение принципам управления заболеванием являются неотъемлемой частью лечения и должны

проводиться на всем протяжении заболевания.

Группы сахароснижающих препаратов, используемых в РФ для лечения СД 2, с указанием механизмов действия, перечислены в табл. 9.

При назначении сахароснижающих препаратов необходимо учитывать противопоказания и использовать актуальные действующие инструкции по медицинскому применению. Длительность действия, кратность применеия и дозы сахароснижающих препартов отражены в Приложении А3.

Таблица 9. Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия

Группы препаратов	Механизм действия
Производные сульфонилмочевины (ПСМ)	• Стимуляция секреции инсулина
Прочие гипогликемические препараты (репаглинид, натеглинид)	• Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин**) (Мет)	• Снижение продукции глюкозы печенью • Снижение инсулинорезистентности мышечной жировой ткани
Тиазолидиндионы (ТЗД)	• Снижение инсулинорезистентности мышечной жировой ткани • Снижение продукции глюкозы печенью
Альфа-глюкозидазы ингибиторы (акарбоза)	• Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Прочие гипогликемические препараты (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид**, дулаглутид, семаглутид)	• Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона уменьшение продукции глюкозы печенью • Замедление опорожнения желудка • Уменьшение потребления пищи • Снижение массы тела
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин**, вилдаглиптин**, саксаглиптин**, алоглиптин**, линаглиптин**, гемиглиптин, гозоглиптин**, эвоглиптин)	• Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона • Снижение продукции глюкозы печенью • Не вызывают замедления опорожнения желудка • Нейтральное действие на массу тела

Группы препаратов	Механизм действия
Прочие гипогликемические препараты (дапаглифлозин**, канаглифлозин, эмпаглифлозин**, ипраглифлозин**, эртуглифлозин)	• Снижение реабсорбции глюкозы в почках • Снижение массы тела • Инсулиннезависимый механизм действия
Инсулины	• Все механизмы, свойственные эндогенному инсулин

Тактика медикаментозной терапии стратифицируется в зависимости от исходного уровня метаболического контроля. В зависимости от того, насколько исходный уровень превышает индивидуальный целевой показатель HbA_{1c} конкретного пациента, на старте лечения могут быть избраны либо монотерапия, либо комбинированное лечение (см. «Стратификация лечебной тактики» в приложении «Алгоритм действий врача»).

Если исходный показатель HbA_{1c} находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1.0%, то лечение можно начинать с монотерапии (приоритетным препаратом является метформин при отсутствии противопоказаний). При непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его приему могут быть назначены другие препараты с учетом рекомендаций по персонализации выбора сахароснижающих препаратов. На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий. При непереносимости или противопоказаниях к ним возможно начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов (ПСМ/глиниды). Эффективным считается темп снижения HbA1c ≥ 0,5% за 6 мес. наблюдения.

Если исходный показатель HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень на 1.0-2.5%, то следует рассмотреть в качестве стартовой терапии комбинацию 2 сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития гипергликемии. При использовании комбинированной терапии следует принимать во внимание ее рациональность, а также рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов. На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий. Эффективным считается темп снижения HbA1c ≥ 1,0% за 6 мес. наблюдения.

Если исходный показатель HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень более чем на 2.5%, то данная ситуация часто характеризуется наличием выраженной глюкозотоксичности,

для уменьшения которой необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с ПССП), в дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии. Если в дебюте заболевания исходный уровень HbA_{1c} превышает индивидуальное значение более чем на 2,5%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы метаболической декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта – комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии. При использовании комбинированной терапии следует принимать во внимание ее рациональность, а также рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов. ПСМ могут обеспечить быстрый сахароснижающий эффект. иНГЛТ-2 оказывают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови, однако не должны использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью. Эффективным считается темп снижения $HbA_{1c} \geq 1,5\%$ за 6 мес. наблюдения.

Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов приведены в табл. 10.

Таблица 10. Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	Снижение HbA_{1c} на моно-терапии	Преимущества	Недостатки	П
Средства, влияющие на инсулинорезистентность				
Бигуаниды – метформин** – метформин пролонгированного действия**	1,0–2,0 %	– низкий риск гипогликемии – не влияет на массу тела – улучшает липидный профиль – доступен в фиксированных комбинациях (с ПСМ, иДПП-4, иНГЛТ-2) – снижает риск ИМ у пациентов с СД 2 и ожирением – снижает риск развития СД 2 у лиц с НТГ – потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с ПСМ) – низкая цена	– желудочно-кишечный дискомфорт – риск развития лактат ацидоза (редко) – риск развития дефицита витамина В12 при длительном применении	П С /1 3 м су до 1 пе не ос си за со ги ал ан ге бе ла П бы те по ре пр ог вн

Группа препаратов	Снижение HbA на моно-терапии	Преимущества	Недостатки	П
Тиазолидиндионы – пиоглитазон – росиглитазон	0,5–1,4 %	– снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон) – низкий риск гипогликемии – улучшение липидного спектра крови – потенциальный протективный эффект в отношениии β-клеток – снижают риск развития СД 2 у лиц с НТГ	– прибавка массы тела - периферические отеки – увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин – медленное начало действия – высокая цена	П пр пе ли хр се не ли ф кл ко си со ни ке ко ин ис по сл ин ре бе ла
Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)				
Производные сульфонилмочевины – гликлазид** – гликлазид с модифицированным высвобождением** – глимепирид – гликвидон – глибенкламид**	1,0–2,0 %	– быстрое достижение сахароснижающего эффекта – опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений – нефро- и кардиопротекция (гликлазид с модифицированным высвобождением**) – низкая цена	– риск гипогликемии – быстрое развитие резистентности – прибавка массы тела – нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином**	П пр гл гл гл пе не ке бе ла
Прочие гипогликемические препараты – репаглинид – натеглинид	0,5-1,5 %	– контроль постпрандиальной гипергликемии – быстрое начало действия – могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания	– риск гипогликемии (сравним с ПСМ)– прибавка массы тела– применение кратно количеству приемов пищи– высокая цена	П пр (к и не ке бе ла
Средства с инкретиновой активностью				
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – ситаглиптин** – вилдаглиптин** – саксаглиптин** – линаглиптин** – алоглиптин** – гозоглиптин** – гемиглиптин – эвоглиптин	0,5–1,0 %	– низкий риск гипогликемий – не влияют на массу тела – доступны в фиксированных комбинациях с метформином** – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	– потенциальный риск панкреатитов (не подтвержден) – высокая цена	Д пр во пр ст вн те со сн (л сн ос тя не (к са ли хр се не пр пр бе ла

Группа препаратов	Снижение HbA на моно-терапии	Преимущества	Недостатки	П
Прочие гипогликемические препараты – эксенатид – эксенатид пролонгированного действия – лираглутид – ликсисенатид** – дулаглутид – семаглутид	0,8–1,8 %	– низкий риск гипо гликемии – снижение массы тела – снижение АД – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток – доступны в фиксированных комбинациях с базальными инсулинами – вторичная профилактика у лиц с АССЗ (лираглутид, дулаглутид семаглутид) - возможно эффективны в качестве первичной профилактики у лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска - нефропротекция (лираглутид, дулаглутид, семаглутид)	– желудочно-кишечный дискомфорт – формирование антител (преимущественно на эксенатиде) – потенциальный риск панкреатита (не подтвержден) – инъекционная форма введения – высокая цена	П пр по пе не ке бе ла
Средства, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике				
Альфа-глюкозидазы ингибиторы – акарбоза	0,5–0,8 %	– не влияют на массу тела – низкий риск гипогликемии – снижают риск развития СД 2 у лиц с НТГ	– желудочно-кишечный дискомфорт – низкая эффективность – прием 3 раза в сутки	П пр Ж по не ке бе ла
Средства, ингибирующие реабсорбцию глюкозы в почках				
Прочие гипогликемические препараты – дапаглифлозин** – эмпаглифлозин** – канаглифлозин – ипраглифлозин** – эртуглифлозин	0,8-0,9%	– низкий риск гипогликемии – снижение массы тела – эффект не зависит от наличия инсулина в крови – умеренное снижение АД - значительное снижение риска госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности - нефропротекция – доступны в фиксированных комбинациях с метформином** – вторичная профилактика у пациентов с АССЗ - возможно эффективны в качестве первичной профилактики у лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска	– риск урогенитальных инфекций – риск гиповолемии – риск кетоацидоза - риск ампутаций нижних конечностей (канаглифлозин), у остальных препаратов с осторожностью - риск переломов (канаглифлозин) – высокая цена	П пр бе ла С /1 Тр ос на – во ин пр – ур ин – мо П бы те по ре пр ог вн
Инсулины				

Группа препаратов	Снижение HbA на моно-терапии	Преимущества	Недостатки	П
Инсулины	1,5–3,5 %	– выраженный сахароснижающий эффект – снижают риск микро- и макрососудистых осложнений	– высокий риск гипогликемии – прибавка массы тела – требуют час того контроля гликемии – инъекционная форма – относительно высокая цена	Н пр ог

Следует учитывать, что в некоторых клинических ситуациях (наличие АССЗ, ХСН, ХБП, ожирения, риск гипогликемий) определенные классы сахароснижающих средств (либо отдельные препараты) имеют доказанные преимущества (см. табл. 11).

Таблица 11. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/ нейтральны	Не реком
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	Возможно эффективны в качестве первичной профилактики: • иНГЛТ-2 • арГПП-1	• метформин** • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • акарбоза • инсулины	
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза[1] (кроме хронической сердечной недостаточности)	• иНГЛТ-2[2] • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид)	• метформин** • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • акарбоза • инсулины	• ПСМ (глибен

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/ нейтральны	Не рекоме
Хроническая сердечная недостаточность	• иНГЛТ-2	• метформин** • ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • арГПП-1 • акарбоза • инсулины (осторожность на старте)	• ПСМ (глибен • иДПП-4 (саксаг • ТЗД
ХБП С 1-3а (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м^2)	• иНГЛТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид) • ПСМ (гликлазид с модифицированным высвобождением**)[3]	• метформин** • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • акарбоза • инсулины	• ПСМ (глибен при СК мин/1,7
ХБП С 3б-5 (СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2)		• метформин** (до ХБП С3б) • ПСМ (до ХБП С4) • иДПП-4 • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид до ХБП С4) • инсулины	• метфор (при С мл/мин, • ПСМ (глибен • иДПП-4 (гозогл • иНГЛТ- • арГПП- СКФ < мин/1,7 • ТЗД • акарбо

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/ нейтральны	Не рекоме
Ожирение	• метформин** • арГПП-1 • иНГЛТ-2	• иДПП-4 • акарбоза	Вызывают массы тел клиническо необходим должны назначены этого эффе • ПСМ • ТЗД • инсули
Гипогликемии	Препараты с низким риском: • метформин** • иДПП-4 • арГПП-1 • иНГЛТ-2 • ТЗД • акарбоза		Препараты риском: • ПСМ/гл • инсули

[1] ИБС (ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой)

[2] В исследованиях, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2, иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

- *Эмпаглифлозин** в EMPA-REG Outcome (98% участников с ССЗ): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3P–MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), снижение общей смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 38%;*
- *Канаглифлозин в программе CANVAS (65% участников с ССЗ и 35% с факторами риска): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3P–MACE (см. выше), снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 13%;*
- *Дапаглифлозин** в DECLARE-TIMI 58 (40% участников с ССЗ и 60% с факторами риска): тенденция к снижению комбинированной конечной точки 3-MACE, не достигшую статистической достоверности; снижение на 17% частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть). В субанализе у пациентов с ИМ в анамнезе также было показано снижение комбинированной конечной точки 3P–MACE на 16%.*

[7]

[3] *Возможно, определенный вклад вносит улучшение гликемического контроля.*

При использовании комбинаций также следует учитывать рациональность сочетаний препаратов (см. табл. 12).

Таблица 12. Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов

	Метформин**	иДПП-4	ПСМ/ глиниды	ТЗД	иНГЛТ-2	арГПП-1	Ба ин
Метформин**		+	+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	+	НР	+
ПСМ/глиниды	+	+		+	+	+	+
ТЗД	+	+	+		+	+	НР
иНГЛТ-2	+	+	+	+		+[2]	+
арГПП-1	+	НР	+	+	+[2]		+
Базальный инсулин[3]	+	+	+	НР[1]	+	+	
Инсулин короткого действия[3]	+	НР	НР	НР[1]	+	НР	+

Примечания:

+ рациональная комбинация; НР нерациональная комбинация;

[1] за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности;

[2] у отдельных препаратов не внесена в инструкцию;

[3] включая аналоги инсулина

Комментарии: *в каждом случае следует учитывать показания, противопоказания и ограничения в инструкциях конкретных сахароснижающих препаратов.*

В случае назначения комбинации 3 сахароснижающих препаратов следует проверить рациональность сочетания каждого препарата с двумя другими.

При необходимости интенсификации лечения очередность назначения сахароснижающих препаратов не регламентируется и должна определяться индивидуально. У лиц, получающих в составе комбинированной терапии инсулин, можно продолжить интенсифицировать лечение посредством присоединения других

сахароснижающих препаратов (при условии рационального сочетания всех средств, используемых в комбинации). При выборе различных комбинаций необходимо также учитывать рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов (см. табл 11).

Комбинации 2 сахароснижающих препаратов, относящихся к одному классу (например, 2 ПСМ) являются нерациональными.

К нерациональным комбинациям сахароснижающих препаратов относятся:

- *ПСМ +Глинид*
- *арГПП-1 + иДПП-4*
- *Два ПСМ*
- *ТЗД + инсулин (За исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности)*
- *ИКД (ИУКД) + иДПП-4, или арГПП-1, или Глинид, или ПСМ*

Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c осуществляется каждые 3 мес. Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (т.е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее чем через 6 мес. (у лиц с низким риском гипогликемиий целесообразно не позже, чем через 3 мес.).

Следует учитывать уровень СКФ при назначении сахароснижающих средств (см. табл. 13).

Таблица 13. Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях хронической болезни почек

ПРЕПАРАТЫ	СТАДИЯ ХБП
Метформин**	С 1 – 3*
Глибенкламид** (в т. ч. микронизированный)	С 1 – 2
Гликлазид** и гликлазид с модифицированным высвобождением**	С 1 – 4*
Глимепирид	С 1 – 4*
Гликвидон	С 1 – 4
Репаглинид	С 1 – 4
Натеглинид	С 1 – 3*

Пиоглитазон	С 1 – 4
Росиглитазон	С 1 – 4
Ситаглиптин**	С 1 – 5*
Вилдаглиптин**	С 1 – 5*
Саксаглиптин**	С 1 – 5*
Линаглиптин**	С 1 – 5
Алоглиптин**	С 1 – 5*
Гозоглиптин**	С1 – 3а
Гемиглиптин	С1 – 5
Эвоглиптин	С 1 – 4*
Эксенатид	С 1 – 3
Лираглутид	С 1 – 4
Ликсисенатид**	С 1 – 3
Дулаглутид	С 1 – 4
Семаглутид	С 1 – 4
Акарбоза	С 1 – 3
Дапаглифлозин**	С 1 – 3а
Эмпаглифлозин**	С 1 – 3а
Канаглифлозин	С 1 – 3а
Ипраглифлозин	С 1 – 3
Эртуглифлозин	С 1 – 3а
Инсулины, включая аналоги	С 1 – 5*

** При ХБП С3б-5 необходима коррекция дозы препарата.*

Необходимо помнить о повышении риска развития гипогликемии у пациентов на инсулинотерапии по мере прогрессирования заболевания почек от ХБП С1-2 до С3-5, что требует снижения дозы инсулина.

- **Рекомендуется** использование метформина** в качестве приоритетного препарата у пациентов с СД 2 для инициации сахароснижающей терапии [35,58,143].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарий: *с учетом длительного опыта использования, эффективности, безопасности, доступности и возможных сердечно-сосудистых преимуществ большинство рекомендаций*

*предписывает использовать метформин** как предпочтительный препарат для старта медикаментозной терапии и далее использовать у большинства пациентов с СД 2 в качестве постоянной основы терапии (при отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости)* [3,91,144]. *Следует учитывать возможность развития дефицита витамина B12 при длительном приеме. Лекарственная форма в виде таблеток пролонгированного действия обладает лучшей переносимостью.*

- **Рекомендуется** использовать метформин** в составе любой комбинации 2 и более сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 при отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости для достижения целевых показателей гликемического контроля [58,143].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** использование иНГЛТ-2 или арГПП-1, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами, у пациентов СД 2 с АССЗ с целью снижения сердечно-сосудистых и почечных рисков [145–152].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии: *К АССЗ относятся: ИБС (ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).*

  В исследованиях, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2, иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

- *Эмпаглифлозин** в EMPA-REG Outcome (98% участников с АССЗ): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3P–MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), снижение общей смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 38%* [145]*;*
- *Канаглифлозин в программе CANVAS (65% участников с АССЗ и 35% с факторами риска): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки 3P–MACE (см. выше), снижение частоты госпитализации по поводу ХСН на 13%* [146]*;*

- *Дапаглифлозин** в DECLARE-TIMI 58 (40% участников с АССЗ и 60% с факторами риска): тенденция к снижению комбинированной конечной точки 3-MACE, не достигшую статистической достоверности; снижение на 17% частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть). В субанализе у пациентов с ИМ в анамнезе также было показано снижение комбинированной конечной точки 3P–MACE на 16%* [147].

  Систематический обзор и мета-анализ трех исследований (34 322 пациентов, из них 60.2% с АССЗ) показал, что иНГЛТ-2 оказывают умеренные преимущества в отношении MACE, которые ограничиваются только пациентами с АССЗ. При этом иНГЛТ-2 оказывают явные преимущества в отношении уменьшения госпитализаций по поводу ХСН или прогрессирования ХБП безотносительно наличия АССЗ или анамнеза по ХСН [151].

  В исследованиях, выполненных на различающихся популяциях пациентов с СД 2, несколько препаратов группы арГПП-1 продемонстрировали снижение сердечно-сосудистого риска:

- *Лираглутид в исследовании LEADER (у 85% участников имелись АССЗ) терапия лираглутидом снижала сердечно-сосудистый риск (снижение 3P-MACE на 13%), риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 22%, риск общей смертности на 15%* [153].
- *Семаглутид в исследовании SUSTAIN-6 (в популяции, сходной с исследованием LEADER) показал снижение на 26% событий комбинированной первичной конечной точки по сравнению с плацебо - преимущественно за счет значимого (на 39%) снижения частоты нефатального инсульта и незначимого (на 26%) снижения нефатального ИМ. Различий в смерти от сердечно-сосудистых причин выявлено не было* [150].
- *Дулаглутид (31% участников с АССЗ) в исследовании REWIND показал снижение числа событий первичной конечной точки на 12 % по сравнению с плацебо* [149].

  Мета-анализ, охватывавший исследования арГПП-1 и иНГЛТ-2 (всего 77 242 участника), показал, что арГПП-1 и иНГЛТ-2 в сходной степени снижают комбинированную конечную точку 3P-MACE у пациентов с АССЗ, вместе с тем иНГЛТ-2 оказывают более выраженный эффект на предупреждение госпитализаций по поводу ХСН и прогрессирование ХБП [154].

- **Рекомендуется** использование в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН или с высоким риском развития ХСН с целью снижения риска смерти и прогрессирования ХСН [145–147,151,155].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** применение иНГЛТ-2 или арГПП-1, обладающих доказанными кардио-васкулярными преимуществами, у пациентов с СД 2 и ХБП для снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий [146,147,150,154,156–158].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

  Комментарий*: см. раздел «Диабетическая нефропатия».*

- **Рекомендуется** включение в состав терапии иНГЛТ-2 или арГПП-1 у пациентов с СД 2 с сердечно-сосудистыми факторами риска с целью получения дополнительных преимуществ [147,149].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарий: *В исследовании DECLARE, в котором у 60% участников были только факторы риска ССЗ, применение дапаглифлозина** было связано со снижением комбинированной конечной точки (снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу ХСН) на 17%* [147]. *В исследовании REWIND, в котором у 70% участников были только факторы риска ССЗ, применение было связано со снижением 3Р–МАСЕ на 12%* [149].

3.4.2. Инсулинотерапия

С момента установления диагноза пациенты с СД 2 должны быть осведомлены о возможном назначении инсулина с учетом прогрессирующего течения заболевания.

Характеристики препаратов инсулина, применяемых при лечении пациентов с СД 2 в РФ, указаны в табл. 14.

Таблица 14. Характеристика препаратов инсулина, применяемых при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

АТХ-классификация	**Вид инсулина**	**Международное непатентованное название**	**Начало действия**	**Пик действия**
Инсулины быстрого действия для инъекций и их аналоги	Сверхбыстрого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин аспарт (+ никотинамид[1] + аргинин[1])	через 1-10 мин	через 4 90 мин
	Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека), ИУКД	Инсулин аспарт**	Через 5–15 мин	Через 1–2
		Инсулин глулизин**		
		Инсулин лизпро** 100 ЕД/мл		
		Инсулин лизпро 200 ЕД/мл		
	Короткого действия, ИКД	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный**	Через 20–30 мин	Через 2–4
Инсулины среднего действия для инъекций и их аналоги	Средней продолжительности действия (НПХ-инсулины)[2]	Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный**	Через 2 ч	Через 6–1 ч
Инсулины длительного действия для инъекций и их аналоги	Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин** 100 ЕД/мл	Через 1–2 ч	Не выражен
		Инсулин гларгин** 300 ЕД/мл		
		Инсулин детемир**		
	Сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек**	Через 30-90 мин	Отсутству
Инсулины и их аналоги для инъекций: среднего или длительного действия в комбинации с инсулинами быстрого действия	Готовые смеси ИКД и НПХ-инсулинов[2]	Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный**	Такие же, как у ИКД и в смеси они действуют р	
	Готовые смеси ИУКД и протаминированных аналогов ИУКД[2]	Инсулин аспарт двухфазный**	Такие же, как у ИУКД и в смеси они действуют р	
		Инсулин лизпро двухфазный**		
	Готовые комбинации аналога инсулина сверхдлительного действия и ИУКД	Инсулин деглудек + инсулин аспарт в соотношении 70/30**	Такие же, как у ИУКД сверхдлительного де комбинации они действу	

[1] *Вспомогательные вещества*

[2] *Перед введением следует тщательно перемешать*

- **Рекомендуется** инициация инсулинотерапия пациентам с впервые выявленным СД 2 при уровне HbA_{1c}, превышающем

индивидуальный целевой уровень более чем на 2.5% и наличии выраженной клинической симптоматики метаболической декомпенсации, для улучшения гликемического контроля [3,36,58,91,159,160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Возможно временное назначение инсулинотерапии. После ликвидации глюкозотоксичности возможен перевод на другие сахароснижающие препараты.*

- **Рекомендуется** инициация инсулинотерапии пациентам с анамнезом СД 2 при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций для улучшения гликемического контроля [3,36,91,159,161,162].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии:

  Для инициации инсулинотерапии необязательно достижение максимальных доз исходных сахароснижающих препаратов.

  Инициация инсулинотерапии возможна с базального инсулина, готовых смесей инсулина, фиксированных комбинаций базального инсулина и арГПП-1, многократных инъекций ИКД (ИУКД) и базального инсулина (см. табл. 15. «Общие рекомендации по выбору режима инсулинотерапии при сахарном 2 типа»).

  Перед плановой инициацией инсулинотерапии необходимо обучить пациента методам самоконтроля гликемии; предупредить о возможности гипогликемии, информировать о ее симптомах и методах устранения и профилактики; пересмотреть принципы питания (учет углеводов при использовании ИКД (ИУКД) или готовых смесей/комбинаций).

  Также инсулинотерапия должна быть назначена при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов; при кетоацидозе; при необходимости оперативного вмешательства, острых

интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Инсулин может сочетаться с другими сахароснижающими препаратами, за исключением нерациональных комбинаций (см. табл. 12)

Таблица 15. Общие принципы выбора режима инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа

Образ жизни	**Течение заболевания**	**Выбор режим инсулинотерапии**
• Не имеет определяющего значения при умеренном превышении целевых показателей гликемического контроля	• Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций • Уровень HbA_{1c} выше целевого менее, чем на 1,5 % • Гипергликемия натощак	• Аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + ПССП / арГПП-1 • Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 1-2 раза в день + ПССП / арГПП-1 • Фиксированная комбинация аналога инсулин длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 (1 раз в день) ± ПССП[1]
• Пациент неохотно обсуждает необходимость начала инсулинотерапии / проявляет готовность использовать наиболее простой режим инсулинотерапии • Размеренный образ жизни • Низкая физическая активность • Живет один • Не может справляться с интенсивным режимом инсулинотерапии	• Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций • Уровень HbA1c выше целевого более, чем на 1,5 % • Гипергликемия натощак и после еды	• Готовая смесь аналога ИУКД и протаминированного аналога ИУКД 1-2 раза в день ± ПССП[1] • Готовая смесь ИКД и средней продолжительности действия (НПХ) 1-2 раза в день ± ПССП[1] • Готовая комбинация аналога инсулина сверхдлительного действия и аналога ИУКД 1-2 раза в день ± ПССП[1] • Фиксированная комбинация аналога инсулин длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 (1 раз в день) ± ПССП[1]
• Активный образ жизни • Физические нагрузки, занятия спортом • Мотивация к самоконтролю • Способность справляться с требованиями к режиму интенсифицированной инсулинотерапии	• Неэффективность диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций • Уровень HbA1c выше целевого более, чем на 1,5 % • Гипергликемия натощак и после еды	• Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог ИУКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП[1] • Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2 -3 раза в день + ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП[1]

[1] Кроме нерациональных комбинаций

- **Рекомендуется** назначение базального инсулина [3,36,159,160,163,164], либо фиксированной комбинации базального инсулина и арГПП-1 [165–167] пациентам с СД 2 при уровне HbA1c, превышающем индивидуальный целевой менее чем на 1,5% на фоне неэффективности диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций, для улучшения гликемического контроля.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: *Обычно базальный инсулин добавляют в дозе 10 ЕД в сутки или 0,1-0,2 на кг массы тела, титрация проводится 1 раз в 3-7 дней по 2 ЕД по уровню глюкозы плазмы натощак. Фиксированная комбинация базального инсулина и арГПП-1 по сравнению с применением базального инсулина позволяет большей доле пациентов достичь целевого уровня* HbA_{1c} *без увеличения частоты гипогликемий и увеличения массы тела* [165–167].

- **Рекомендуется** назначение в качестве базального инсулина аналогов инсулина длительного и сверхдлительного действия пациентам с СД 2 для уменьшения риска гипогликемий и/или вариабельности гликемии [160,168,177–180,169–176].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

  Комментарии: *при сопоставимой сахароснижающей эффективности инсулины НПХ характеризуются более высоким риском гипогликемий по сравнению с аналогами инсулина длительного и сверхдлительного действия* [160,168,169].

  *Аналоги инсулина гларгин** 300 ЕД/мл и деглудек** характеризуются меньшим риском гипогликемий по сравнению с гларгином** 100 ЕД/мл и детемир**** [181].

- **Рекомендуется** назначение готовых смесей ИКД (ИУКД) и НПХ-инсулина (протаминированного аналога ИУКД) или готовых комбинаций ИУКД и аналога инсулина сверхдлительного действия [3,182,183], фиксированных комбинаций базального инсулина и арГПП-1 [165–167] пациентам с СД 2, не ведущим активный образ жизни, при уровне HbA1c, превышающем индивидуальный целевой уровень более чем на 1,5% на фоне неэффективности диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций, для улучшения гликемического контроля.

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Обычно готовые смеси (комбинации) инсулина назначают 1-2 раза в сутки в дозе 10-12 ЕД в сутки или 0,3 на кг массы тела, титрация индивидуальна, зависит от вида инсулина и проводится по уровню глюкозы плазмы натощак и/или перед ужином.*

- **Рекомендуется** назначение интенсифицированной инсулинотерапии пациентам с СД 2, ведущим активный образ жизни и способным справляться с требованиями к такому режиму лечения, при уровне HbA1c, превышающем индивидуальный целевой уровень более, чем на 1,5% на фоне неэффективности диеты и оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов или их комбинаций, путем многократных инъекций ИКД (ИУКД) и базального инсулина для достижения целевого уровня гликемического контроля [3,184,185].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Обычно распределение ИКД (ИУКД) и базального инсулина при назначении интенсифицированной инсулинотерапии составляет 50%/50%. Обычно базальный инсулин назначают в дозе 10 ЕД в сутки или 0,1-0,2 на кг массы тела, ИКД (ИУКД) в дозе 4 ЕД или 10% от дозы базального инсулина перед основными приемами пищи. Титрация базального инулина проводится по 2 ЕД 1 раз в 3-7 дней по уровню глюкозы плазмы натощак, дозы ИКД (ИУКД) зависят от уровня глюкозы плазмы перед едой и планируемого количества углеводов (см. Приложение В Замена продуктов по системе хлебных единиц). Самоконтроля гликемии проводится не менее 4 раз в сутки.*

- **Рекомендуется** использование аналогов ИУКД пациентам с СД 2, нуждающимся в назначении инсулинотерапии в виде готовых смесей (комбинаций) либо в составе режима интенсифицированной инсулинотерапии для уменьшения риска гипогликемий и/или вариабельности гликемии [3,185,186].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется** интенсификация терапии пациентам с СД 2, получающим базальный инсулин, при недостижении целевых уровней гликемического контроля, путем добавления ИКД

(ИУКД) один раз в день [187], назначения готовых смесей ИКД (ИУКД) и НПХ-инсулина (протаминированного аналога ИУКД) или готовых комбинаций ИУКД и аналога инсулина сверхдлительного действия [3,182,183], комбинаций базального инсулина и арГПП-1, вводимых раздельно [188–190], фиксированных комбинаций базального инсулина и арГПП-1 [191,192], назначения интенсифицированной инсулинотерапии путем многократных инъекций ИКД (ИУКД) и базального инсулина для улучшения гликемического контроля [3,161,184,185,193].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: *Показания для интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа: отсутствие достижения индивидуальных целей терапии на предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3–6 мес.; дальнейшее титрование дозы в одной инъекции ограничено из-за большой однократной дозы (увеличение риска развития гипогликемии); режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии. Варианты интенсификации инсулинотерапии при СД 2 показаны в табл. 16.*

Таблица 16. Возможные варианты интенсификации инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа

Режим	**Схема**
Базис-болюсный режим	• Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день ил сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог ИУК перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП[1] • Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2 - раза в день + ИКД перед завтраком, обедом и ужином ПССП[1]
Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина	• Готовая смесь аналога ИУКД и протаминированного аналог ИУКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП[1] • Готовая смесь ИКД и средней продолжительности действи (НПХ) перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП[1]
Режим многократных инъекций перед едой	• Аналог ИУКД или ИКД перед завтраком, обедом и ужином ПССП[1]

Режим базал плюс	• Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день ил сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог ИУКД раз в день перед приемом пищи, содержащим наибольше количество углеводов ± ПССП[1]
Режим комбинированного применения базального инсулина и арГПП-1	• Базальный инсулин (инсулин НПХ или аналоги инсулин длительного или сверхдлительного действия – 1 или 2 раз в день), вводимые раздельно с арГПП-1 ± ПССП[1] • Фиксированная комбинация аналога инсулина длительно или сверхдлительного действия и арГПП-1 (1 раз в день) ПССП[1]

[1] *Кроме нерациональных комбинаций*

- **Рекомендуется** обучение пациентов с СД 2 на интенсифицированной инсулинотерапии, направленное на определение соответствия дозы инсулина приему углеводов, уровню глюкозы крови перед едой и ожидаемой физической активности, для достижения целевого уровня гликемии натощак, перед едой, через 2 часа после еды [194–196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии в течение суток и количества углеводов в пище, до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного обмена. Ограничений в дозе инсулина не существует.*

Рекомендованные устройства для введения инсулина:

- *инсулиновые шприцы 100 ЕД/мл (концентрация на флаконе инсулина должна совпадать с концентрацией на шприце);*
- *инсулиновые шприц-ручки (готовые к употреблению (предзаполненные инсулином) или со сменными инсулиновыми картриджами);*
- *инсулиновые помпы*** (носимые дозаторы инсулина), в том числе с постоянным мониторированием уровня глюкозы*

Техника инъекций инсулина:

ИКД при близком к нормальному уровню гликемии вводится за 20–30 минут до приема пищи. ИУКД при близком к нормальному уровню гликемии вводится непосредственно перед приемом

пищи, при необходимости можно вводить сразу после приема пищи.

При повышенном уровне гликемии перед приемом пищи рекомендуется увеличивать интервал времени от инъекции ИКД (ИУКД) до приема пищи.

Рекомендуемыми местами п/к инъекций являются:

- *Живот в пределах следующих границ: примерно 1 см выше лонного сочленения, примерно 1 см ниже нижнего ребра, примерно 1 см в сторону от пупка и латерально до средне-боковой линии. Смещаться латерально по поверхности передней брюшной стенки не рекомендуется у худых пациентов, так как толщина подкожно-жировой клетчатки уменьшается, что повышает риск в/м введения. Также не следует делать инъекции/инфузию в область пупка и средней линии живота, где подкожно-жировая клетчатка тонкая.*
- *Передне-наружная часть верхней трети бедер.*
- *Верхне-наружная часть ягодиц и наружная часть поясничной области.*
- *Средняя наружная треть плеч. Обычно область плеча не рекомендуется для самостоятельных инъекций из-за высокого риска в/м введения препарата (невозможно сформировать складку кожи).*

При выборе мест инъекций следует учитывать тип инсулина. Предпочтительное место введения человеческого ИКД - это живот, так как в этом месте всасывание инсулина самое быстрое. НПХ-инсулины должны вводиться в ягодицу или бедро, так как эти места имеют более медленную скорость всасывания. Готовые смеси человеческого инсулина (ИКД/НПХ-инсулин) должны вводиться в живот с целью повышения скорости всасывания ИКД.

ИУКД, аналоги инсулина длительного и сверхдлительного действия можно вводить во все рекомендуемые места инъекций.

Инсулин должен вводиться в здоровую подкожно-жировую клетчатку, следует избегать внутрикожных и внутримышечных (в/м) инъекций, а также шрамов и участков липодистрофии.

В некоторых случаях предпочтительным может быть разделение относительно больших доз инсулина на две инъекции, которые выполняются одна за другой в разные места. Нет

универсальной пороговой величины для разделения доз, но, как правило, за нее принимают величину 40–50 ЕД инсулина с концентрацией 100 ЕД/мл.

Всегда следует соблюдать правильное чередование мест инъекций, чтобы не допустить развития липодистрофий, приводящих к нарушению всасывания инсулина и вариабельности гликемии. Важно вводить каждую последующую инъекцию на расстоянии минимум 1 см от предыдущей инъекции и использовать все возможные места для инъекций.

Во избежание передачи инфекционных заболеваний инсулиновые шприц-ручки, картриджи для шприц-ручек и флаконы инсулина предназначены исключительно для индивидуального использования.

Запас инсулина должен храниться при температуре +2-8°. Флаконы с инсулином или шприц-ручки, которые используются для ежедневных инъекций, могут храниться при комнатной температуре (до +30°) в течение 1 месяца; перед введением инсулин должен иметь комнатную температуру.

НПХ-инсулин и готовые смеси инсулина (ИКД/НПХ-инсулин и ИУКД/протаминированный ИУКД) перед введением следует тщательно перемешать.

- **Рекомендуется** использовать 4-5 мм иглы для шприц-ручек / 6-мм инсулиновые шприцы или самые короткие доступные иглы пациентам с СД 2, получающим инсулинотерапию, в целях минимизации риска внутримышечного введения [197,198,207–209,199–206].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

  Комментарии: *Инъекции инсулина 4-мм иглами для шприц-ручек можно делать под углом 90°, независимо от возраста, пола, ИМТ. Если пациенты должны использовать иглы длиной > 4 мм или шприцы, может понадобиться формирование кожной складки и/или угол наклона 45°, чтобы избежать в/м введения.*

- **Рекомендуется** однократное использование игл для шприц-ручек и шприцев пациентам с СД 2, получающим инсулинотерапию, для обеспечения инфекционной

безопасности и профилактики липодистрофий [197,198,218–221,210–217].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** визуальный осмотр и пальпация мест инъекций и проверка техники инъекций инсулина у пациентов с СД 2 не реже 1 раза в 6 месяцев для выявления липодистрофий [197,198,222–224].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

  Комментарии: *При выявлении липодистрофий необходимо проведение повторного обучения технике инъекций инсулина.*

3.5. Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** метаболическая (бариатрическая) хирургия взрослым пациентам с СД 2 с ИМТ ³35 кг/м^2 (³ 32,5 кг/м^2 для азиатской популяции), не достигшим контроля гликемии после нескольких попыток нехирургического лечения ожирения (изменения образа жизни и медикаментозной терапии) для лечения заболевания [225–228].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

- **Рекомендуется** выполнять метаболические хирургические операции у пациентов с СД 2 квалифицированным хирургам, имеющим большой опыт в выполнении таких операций, основывая решение о проведении операции на мнении мультидисциплинарной команды (включая эндокринолога, хирурга, терапевта/кардиолога, диетолога, психиатра, при необходимости - других специалистов) с целью улучшения исходов [229].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- **Рекомендуется** после проведения метаболических хирургических операций у пациентов с СД 2 в раннем послеоперационном периоде проводить частый мониторинг

гликемии – не менее 4 раз в сутки, при возникновении гипогликемии на фоне исходной сахароснижающей терапии рекомендуется постепенное снижение дозы или отмена препаратов для оптимизации гликемического контроля [230].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** после проведения метаболических хирургических операций у пациентов с СД 2 в послеоперационном периоде длительное, часто пожизненное наблюдение с определением статуса усвоения макро- и микронутриентов, при необходимости рекомендовано восполнение дефицита витаминов/ нутриентов с целью улучшения исходов [230].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *компоненты необходимого мониторинга пациентов после бариатрических операций, а также постбариатрической нутритивной поддержки представлены в табл. 17.*

Таблица 17. Мониторинг пациентов после бариатрических операций, а также постбариатрическая нутритивная поддержка.

Параметр мониторинга	**Частота проведения**
Самоконтроль гликемии	В первые 7 суток – минимум 4 раза в сутки, дале индивидуально в зависимости от наличия ремиссии СД 2 получаемой сахароснижающей терапии
Исследование уровня HbA_{1c}	1 раз в в 3 месяца
Оценка выраженности осложнений СД	У лиц без ремиссии/с частичной/полной ремиссией СД – ка при СД 2 У лиц с длительной ремиссией СД без предшествующи осложнений СД – кратность оценки осложнений может быт уменьшена
Сахароснижающая терапия	• Активное выявление гипогликемий • Последующая коррекция терапии вплоть до полно отмены сахароснижающих препаратов при часть гипогликемиях/ нормогликемии на фоне минимальнь доз ПССП • Препараты выбора в послеоперационном период (низкий риск гипогликемий): метформин, иДПП-4 иНГЛТ-2, арГПП-1, ТЗД

Оценка уровня микронутриентов	1, 3, 6, 12, 18, 24 месяца после операции (пр необходимости чаще), далее ежегодно • Клинический анализ крови • Биохимический анализ крови (общий белок, альбуми креатинин, кальций, калий, магний, фосфо аспартатаминтрансфераза, аланинаминотрансфераз фолиевая кислота, железо) • Витамин B12, 25(OH)витаминD
Нутритивная поддержка (пожизненный прием после шунтирующих операций)	• Поливитамины, в т.ч. группа A, D, E, K, B1, B12 • Белок (не менее 60 г в сутки) • Коррекция дефицита железа, кальция, цинка, меди селена, фолиевой кислоты

3.6 Иное лечение

3.6.1 Обучение

Обучение является неотъемлемой частью комплекса терапевтических мероприятий при СД 2 и должно продолжаться на всем протяжении заболевания. *Лечение СД 2 обязательно включает обучение самоконтролю гликемии и принципам управления заболеванием.*

- **Рекомендуется** проведение обучающих мероприятий со всеми пациентами с СД 2 от момента выявления заболевания и на всем его протяжении для улучшения самостоятельного управления заболеванием [194–196,231–233].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Цели и задачи обучения должны быть конкретизированы в соответствии с актуальным состоянием пациента. В школу диабета направляются пациенты, не проходившие обучения (первичный цикл), или пациенты, уже прошедшие обучение (повторные циклы), для поддержания уровня знаний и мотивации или при появлении новых терапевтических целей.*

- **Рекомендуется** использовать для обучения специально разработанные структурированные программы, адресованные конкретному контингенту пациентов (СД 2 на диете и

пероральных сахароснижающих препаратах, СД 2 на инсулинотерапии, беременных женщин с СД 2) для достижения целевых показателей гликемического контроля, профилактики развития и прогрессирования осложнений, экономии ресурсов [234–243].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Обучение может проводиться как в индивидуальном порядке, так и в группах пациентов. Содержание обучающих программ должно соответствовать принятым стандартам диагностики и лечения СД, а их структура – учитывать основные принципы педагогики. Программы подразумевают строго практическую направленность и доступность для восприятия.*

Обязательные разделы обучающих программ:

- *общие сведения о СД;*
- *питание;*
- *физическая активность;*
- *самоконтроль гликемии;*
- *сахароснижающие препараты;*
- *инсулинотерапия (подробно для пациентов, получающих инсулин);*
- *гипогликемия;*
- *поздние осложнения СД;*
- *контрольные обследования при СД.*

Большая часть времени в процессе обучения должна быть посвящена практической отработке навыков, необходимых для самостоятельного управления заболеванием. Прежде всего это касается самоконтроля глюкозы крови, техники инъекций инсулина, правил коррекции доз инсулина, ухода за ногами, самостоятельного измерения АД.

- **Рекомендуется** проведение обучения специально подготовленными медицинскими работниками (эндокринологом, медицинской сестрой, при имеющейся возможности с участием медицинского психолога и диетолога) пациентам с СД 2 для улучшения качества обучения [3,244–249].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

3.6.2 Обезболивание

Общие принципы обезболивающей терапии у пациентов с СД 1 не отличаются от лиц общей популяции. Чаще всего эту терапию приходится применять для лечения пациентов с болевой формой диабетической нейропатии.

- **Рекомендуется** применение медикаментозной терапии пациентам с СД 2 с болевой формой диабетической нейропатии для купирования ее симптомов [250–256].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Виды медикаментозной терапии см. в разделе «Диабетическая нейропатия».*

3.7 Гипогликемии

Гипогликемия является основным лимитирующим фактором в достижении целевых значений гликемии у пациентов с СД 2. В настоящее время принята следующая классификация гипогликемий [57]:

Уровень 1: значения глюкозы плазмы от 3,0 до < 3,9 ммоль/л (с симптомами или без) у пациентов с СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипогликемии независимо от наличия или отсутствия симптомов.

Уровень 2: значения глюкозы плазмы < 3.0 ммоль/л, с симптомами или без – клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования.

Уровень 3: тяжелая гипогликемия – гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которые требуют помощи другого лица для купирования.

Клиническая картина гипогликемии:

Вегетативные симптомы: сердцебиение, дрожь, бледность кожи, потливость, мидриаз, тошнота, сильный голод, беспокойство, тревога, агрессивность.

Нейрогликопенические симптомы: слабость, нарушение концентрации, головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, нарушения зрения, растерянность, дезориентация, дизартрия, нарушение координации движений, спутанность сознания, кома; возможны судороги и другие неврологические симптомы [3,257,258].

- **Рекомендуется** начинать мероприятия по купированию гипогликемии у пациентов с СД 2 при уровне глюкозы плазмы менее 3,9 ммоль/л для профилактики развития тяжелой гипогликемии [259–261].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

  Комментарии: *Основная причина гипогликемии: избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) или из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (мышечная работа).*

  Провоцирующие факторы:

- *передозировка инсулина, препаратов сульфонилмочевины или глинидов: ошибка пациента, ошибка функции инсулиновой шприц-ручки, инсулиновой помпы***, глюкометра, намеренная передозировка; ошибка врача (слишком низкий целевой уровень гликемии, слишком высокие дозы);*
- *изменение фармакокинетики инсулина: высокий титр антител к инсулину, неправильная техника инъекций;*
- *повышение чувствительности к инсулину: длительная физическая нагрузка, ранний послеродовой период, надпочечниковая или гипофизарная недостаточность;*
- *пропуск приема или недостаточное количество углеводов, алкоголь, ограничение питания для снижения массы тела (без соответствующего уменьшения дозы сахароснижающих препаратов); замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии), рвота, синдром мальабсорбции;*
- *беременность (первый триместр) и кормление грудью.*

- **Рекомендуется**прием 10-20 г быстро усваиваемых углеводов при возникновении легкой гипогликемии (не требующей помощи другого лица, глюкоза плазмы < 3,9 ммоль/л) у пациентов с СД 2 для профилактики развития тяжелой гипогликемии [260–262].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

  Комментарии: *При легкой гипогликемии (не требующей помощи другого лица) - прием 1-2 ХЕ быстро усваиваемых углеводов: сахар (2-4 куска по 5 г, лучше растворить), или мед или варенье (1–1,5 столовых ложки), или 100–200 мл фруктового сока, или 100–200 мл лимонада на сахаре, или 4-5 больших таблеток декстрозы (по 3–4 г), или 1-2 тубы с углеводным сиропом (по 10 г углеводов).*

  Если гипогликемия вызвана пролонгированным инсулином, особенно в ночное время, то следует дополнительно съесть 1-2 ХЕ медленно усваиваемых углеводов (хлеб, каша и т.д.).

- **Рекомендуется** в/в струйно ввести 40 – 100 мл 40% раствора декстрозы при развитии тяжелой гипогликемии у пациентов с СД 2 для восстановления сознания [261,262].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

  Комментарии: *При тяжелой гипогликемии (потребовавшей помощи другого лица, с потерей сознания или без нее):*

- *пациента уложить на бок, освободить полость рта от остатков пищи;*
- *при потере сознания нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (опасность асфиксии!);*
- *если сознание не восстанавливается после в/в введения 100 мл 40% раствора декстрозы – начать в/в капельное введение 5–10% раствора декстрозы и госпитализировать;*
- *если причиной является передозировка ПССП*
- *с большой продолжительностью действия, в/в капельное введение 5–10% раствора декстрозы продолжать до нормализации гликемии и полного выведения препарата из организма.*
- **Рекомендуется** введение 1 мг глюкагона п/к или в/м при развитии тяжелой гипогликемии при невозможности в/в

введения 40% раствора декстрозы у пациентов с СД 2 для восстановления сознания [261–264].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Глюкагон может вводиться как медицинскими работниками, так и родственниками пациента.*

4. Реабилитация

Специфической медицинской реабилитации пациентам с СД 2 не требуется. *В круг реабилитационных мероприятий пациентам с СД 2 могут быть включены занятия с медицинским психологом, отдых в специализированных санаториях, а также социальная адаптация с участием специалистов и социальных работников.*

Реабилитация при осложнениях СД 2 описана в соответствующих разделах (см. «Дополнительная информация»).

5. Профилактика

5.1 Профилактика сахарного диабета 2 типа

Повсеместное увеличение числа пациентов с СД 2 является следствием неблагоприятных изменений образа жизни (избыточного питания, резкого снижения двигательной активности, хронического стресса, и.т.д.) и обусловленным этим увеличением распространенности ожирения.

Принципы профилактики СД 2:

- Активное выявление групп риска

- Активное изменение образа жизни

- Медикаментозная терапия (возможна, если не удается достичь желаемого снижения массы тела и/или нормализации показателей углеводного обмена у лиц с предиабетом, или ранее эти попытки уже были неуспешны)

Предиабет – это нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии сахарного диабета, но превышены нормальные значения глюкозы крови (включает любое из нарушений: нарушенную гликемию натощак (код по МКБ-10 R.73.9) и нарушенную толерантность к глюкозе (код по МКБ-10 R.73.0)).

Критерии диагностики предиабета см. в табл. 3 в разделе «Диагностика».

Необходимая частота скрининга СД 2 и предиабета отражены в табл. 18.

Таблица 18. Частота обследования при скрининге сахарного диабета 2 типа и предиабета

Возраст начала скрининга	Группы, в которых проводится скрининг	Частота обследования
Любой взрослый	С ИМТ>25 кг/м^2 + 1 из факторов риска[2]	При нормальном результате 1 раз в 3 года Лица с предиабетом – 1 раз год
Любой взрослый	Высокий риск при проведении анкетирования (результат опросника FINDRISC[1] ≥ 12)	

> 45 лет	С нормальной массой тела в отсутствие факторов риска	

[1] *См. приложение Г1.*

[2] *Основные факторы риска развития СД 2 перечислены в табл. 2 в разделе «Диагностика»*

- **Рекомендуется** ежегодный скрининг развития СД 2 у лиц с предиабетом с целью своевременного выявления заболевания [3,9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Для скрининга могут быть использованы следующие тесты:*

- ○ *глюкоза плазмы натощак*

или

- ○ *ПГТТ с 75 г глюкозы (Критерии диагностики и правила проведения ПГТТ - см. раздел «Лабораторная диагностика»)*

или

- ○ *HbA_{1c} 6.0-6.4% (целесообразно с последующим выполнением ПГТТ, при невозможности – определить глюкозу плазмы натощак).*

- **Рекомендуется** проводить скрининг СД 2 не реже 1 раза в 3 года лицам, имеющим нормальные значения глюкозы плазмы или HbA_{1c}, но имеющим избыточную массу тела и дополнительные факторы риска, либо высокий риск СД 2 при проведении анкетирования, а также лицам старше 45 лет даже при отсутствии факторов риска для своевременного выявления заболевания [3,9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** проводить оценку и коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска у лиц с предиабетом для снижения риска сердечно-сосудистых событий [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** снижение массы тела на 5–7 % от исходной, увеличение физической активности до 150 мин в неделю лицам с предиабетом для снижения риска развития СД 2 [265,266].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

  Комментарии: *к физической активности умеренной интенсивности относятся быстрая ходьба, плавание, велосипед, танцы и дт.д. длительностью не менее 30 мин в большинство дней недели. Рекомендации по питанию в целом не отличаются от таковых при СД 2 (см. раздел «Рекомендации по питанию»).*

  Достижение этих целей у лиц с НТГ позволяет снизить риск развития СД 2 на 58% [265,266].

- **Рекомендуется** применение метформина** лицам с предиабетом (особенно у лиц моложе 60 лет, у лиц с ИМТ ≥ 35 кг/м^2 и у женщин с гестационным СД в анамнезе), если мероприятия по изменению образа жизни неэффективны или имеется очень высокий риск развития заболевания с целью профилактики развития СД 2 [266–268]

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *применение метформина у лиц с НТГ позволяет снизить риск развития СД 2 на 31%* [266]. *У лиц с предиабетом с целью профилактики метформин** применяется по 1000-1700 мг/сут после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. (метформина** пролонгированного действия 500-750 мг по 2 таб. 1 раз в день) при отсутствии противопоказаний. При длительном приеме следует учитывать возможность развития дефицита витамина В12. Длительность проведения медикаментозной терапии определяется индивидуально.*

- **Рекомендуется** применение акарбозы (при хорошей переносимости) лицам с НТГ, если мероприятия по изменению образа жизни неэффективны или имеется очень высокий риск развития заболевания с целью профилактики развития СД 2 [269].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *Длительность проведения медикаментозной терапии определяется индивидуально.*

5.2 Диспансерное наблюдение пациентов без осложнений

- **Рекомендуется** исследование уровня HbA_{1c} в крови 1 раз в 3 месяца всем пациентам с СД 2 для оценки степени достижения целевых показателей гликемического контроля [3,36,270,271].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для исключения или подтверждения наличия анемии [3,14].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *При хронической болезни почек (ХБП) часто встречается анемия, при которой необходимо определение уровней гемоглобина и эритроцитов.*

- **Рекомендуется** исследование биохимического анализа крови (креатинин, мочевина, мочевая кислота, калий, натрий, кальций, общий белок, общий холестерин, ХЛНП, ХЛВП, триглицериды, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрапнсфераза, билирубин) всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для оценки наличия и выраженности осложнений и сопутствующих заболеваний [3,14,15].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Дополнительные биохимические исследования назначаются по показаниям.*

- **Рекомендуется** исследование СКФ всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для оценки функции почек [15,18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** исследование общего анализа мочи лицам с диагностированным СД 2 для уточнения наличия инфекции мочевых путей не реже 1 раза в год [3,14].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *При выявлении инфекции мочевых путей необходимо её лечение. У части пациентов может быть выявлено наличие кетонурии.*

- **Рекомендуется** исследование биохимического анализа утренней порции мочи (альбумин, креатинин, соотношение альбумин/креатинин) всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для оценки функции почек [3,15,272].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Биохимический анализ утренней порции мочи с момента установки диагноза, далее не реже одного раза в год. Исследование проводится при отсутствии воспалительных изменений в общем анализе мочи или анализе мочи по Нечипоренко.*

- **Рекомендуется** консультация врача-офтальмолога с проведением биомикроскопии глазного дна под мидриазом всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для верификации диабетической ретинопатии [3,16,17,273].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *Консультация врача-офтальмолога проводится с момента установки диагноза СД 2, далее не реже 1 раза в год.*

- **Рекомендуется** проведение комплексного обследования стоп (визуальный осмотр, оценка вибрационной, тактильной и температурной чувствительности нижних конечностей, определение пульсации на артериях стоп) всем пациентам с СД 2 не реже 1 раза в год для оценки периферической чувствительности и состояния периферических артерий[18–21].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение ЭКГ в покое всем пациентам с СД 1 не реже 1 раза в год для скрининга сердечно-сосудистой патологии [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5.3 Профилактика и диспансерное наблюдение пациентов с осложнениями

Вопросы профилактики осложнений СД 2 и наблюдения за такими пациентами рассмотрены в соответствующих разделах.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- Форма - плановая; условия - стационар, дневной стационар:

- необходимость назначения и коррекции инсулинотерапии при декомпенсации заболевания;
- инициация помповой инсулинотерапии;
- инициация терапии антиконвульсантами при болевой форме диабетической периферической нейропатии;
- наличие инфицированного раневого дефекта при синдроме диабетической стопы;
- критическая ишемия конечности у пациентов с синдромом диабетической стопы;
- развитие нефротического синдрома и значительное снижение фильтрационной функции почек;
- клинически значимое ухудшение основного заболевания, его осложнений и сопутствующей патологии.

- Форма - экстренная, неотложная; условия - стационар:

- диабетический кетоацидоз, прекоматозное состояние, диабетическая кетоацидотическая кома, гиперосмолярно гипергликемическое состояние, лактат ацидоз, гипогликемическая кома;
- гипогликемическое состояние, сопровождающееся дезориентацией нарушением координации движений, речи, судорог, нарушением сознания;

- любые жизнеугрожающие состояния у пациентов с СД 2

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях;
- при необходимости перевода пациента в другую организацию здравоохранения;
- грубое нарушение госпитального режима;
- по письменному требованию пациента либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Наибольшее влияние на прогноз жизни у пациентов СД оказывают развитие и прогрессирование осложнений заболевания. Принципы диагностики, лечения, реабилитации и профилактики поздних осложнений СД изложены в настоящем разделе. У пациентов с СД некоторые заболевания и состояния (например, сердечно-сосудистые заболевания) имеют отличия от лиц без СД, что должно быть учтено при определении тактики ведения. Лечение пациентов с СД пожилого возраста и во время беременности имеет особенности как при выборе индивидуальных целей лечения, так и оптимальных (безопасных) схем терапии.

Вопросы лечения острых осложнений СД 2 изложены в соответствующих клинических рекомендациях. Клиника, диагностика и лечение гипогликемии изложены в разделе «Лечение сахарного диабета 2 типа».

7.1. Диабетическая нефропатия

ДН — результат воздействия метаболических (гипергликемия, гиперлипидемия) и гемодинамических (АГ, внутриклубочковая гипертензия) факторов на почечную микроциркуляцию, модулируемый генетическими факторами [274].

ДН развивается у 20-40% пациентов с СД 2 [275], возможна диагностика осложнения одновременно с заболеванием. Развитие ДН существенно повышает риск кардиоваскулярной патологии и стоимость лечения [276].

Согласно концепции ХБП, оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине СКФ, признанной как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэкскреторных функций (см. табл. 19). Кроме того, выделяют три категории альбуминурии (см. табл.20) [15].

Таблица 19. Стадии хронической болезни почек по уровню скорости клубочковой фильтрации [15]

Стадия	Определение	СКФ (мл/мин/1,73 м^2)
1[1]	Высокая и оптимальная	>90
2[1]	Незначительно сниженная	60-89
3а	Умеренно сниженная	45-59
3б	Существенно сниженная	30-44
4	Резко сниженная	15-29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

[1] *Для установления ХБП в этом случае необходимо наличие также и маркеров почечного повреждения. При их отсутствии ХБП не диагностируется.*

Таблица 20. Классификация хронической болезни почек по уровню альбуминурии

Категория	А/Кр[1] мочи		СЭА[2] (мг/24 час)	Описание
	мг/ ммоль	мг/г		
А1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
А2	3-30	30-300	30-300	Умеренно повышена
А3	>30	>300	>300	Значительно повышена[3]

[1]- *А/Кр – соотношение альбумин/креатинин в моче*

[2] *СЭА – суточная экскреция альбумина*

[3] *- включая нефротический синдром (СЭА >2200 мг/24 час [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль])*

Формулировка диагноза ДН в соответствии с классификацией ХБП:

- ДН, ХБП С1 - С2, А2;
- ДН, ХБП С1 - С2, А3;
- ДН, ХБП С3-С5, А1-А3 (независимо от уровня альбуминурии);
- ДН, ХБП С5 (лечение заместительной почечной терапией);
- в случае нормализации показателей альбуминурии на фоне нефропротективной терапии у пациентов с сохранной СКФ

более 60 мл/мин/1.73 $м^2$ - диагноз ДН, ХБП сохраняется с формулировкой: ДН, ХБП С1-2, А1 (регресс альбуминурии на фоне нефропротективной терапии.

Специфические симптомы ДН на стадии ХБП С1-3а А1-2 отсутствуют у пациентов с СД 2. На стадии ХБП С4-5 отмечают слабость, сонливость, быструю утомляемость, выраженные стойкие отеки, стабильно повышенное АД, тошноту, иногда рвоту без облегчения состояния. На стадии ХБП С3-5 А3 отмечают отеки стоп, голеней, иногда бедер, лица, снижение аппетита, нарастание и постоянно повышенное АД.

Диагностика

- **Рекомендуется** оценка соотношения альбумин/креатинин (предпочтительно) или определение концентрации альбумина в разовой порции мочи и расчет СКФ у пациентов с СД 2 в дебюте заболевания и далее не реже 1 раза в год для выявления осложнения [15]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** оценка потенциальных осложнений ХБП пациентам с СД 2 и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ (АГ, электролитные нарушения, метаболический ацидоз, анемия, минеральные и костные нарушения) для своевременной инициации терапии [18]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** незамедлительное обращение пациентов с СД 2 к врачу-нефрологу при быстром прогрессировании почечной патологии для определения этиологии и терапии [18]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Диагностика ДН основывается на наличии повышенной альбуминурии и/или снижении СКФ при отсутствии симптомов первичной почечной патологии. Повреждение почек у пациентов с СД 2, как правило, имеет сложный (многофакторный) генез. У пациентов с СД 2 ДН может диагностироваться и при отсутствии диабетической ретинопатии (умеренно*

чувствительный и специфический маркер), а также при снижении СКФ на фоне нормоальбуминурии [277]. *С учетом вариабельности для установления диагноза ДН необходимо не менее, чем 2-кратное исследование соотношения альбумин/креатинин или концентрации альбумина в разовой порции мочи (только количественными методами) и СКФ в период от 1 до 3 мес. Преходящее повышение экскреции альбумина с мочой возможно при значительной гипергликемии, интенсивной физической нагрузке, высокобелковом питании, лихорадке, менструации. СКФ вычисляется с учетом уровня креатинина плазмы с использованием валидизированной формулы (предпочтительно формула CKD-EPI, наилучшим образом соотносящаяся с референтными (клиренсовыми) метолами определения). Определение СКФ клиренсовыми методами необходимо при беременности, морбидном ожирении (ИМТ ≥40 кг/м^2), дефиците массы тела (ИМТ ≤15 кг/м^2), вегетарианстве, миодистрофии, параплегии, квадриплегии, нестандартных размерах тела (ампутированные конечности), остром почечном повреждении, почечном трансплантате, назначении нефротоксичных препаратов, определении начала заместительной почечной терапии. При быстро нарастающей альбуминурии, внезапном развитии нефротического синдрома, быстром снижении СКФ, изменении осадка мочи (гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия) можно предположить альтернативную или дополнительную причину почечной патологии.*

Лечение

- **Рекомендуется** потребление белка 0,8 г/кг идеальной массы тела в сутки недиализным небеременным пациентам с СД 2 и ХБП 3-5 для замедления прогрессирования ДН [278]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Потребление такого количества белка в сравнении с большим уровнем замедляет снижение СКФ. Диета, содержащая более 1,3 г/кг/сут ассоциирована с усилением альбуминурии, быстрым снижением почечной функции, кардиоваскулярной смертностью. Потребление белка менее 0,8 г/кг/сут не влияет на контроль гликемии, кардиоваскулярный риск и снижение СКФ.*

- **Рекомендуется** ограничение потребления натрия до 2,3 г/сут пациентам с СД 2 и ХБП для контроля АД, снижения кардиоваскулярного риска [279,280]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

- **Рекомендуется** ограничение потребления калия пациентам с СД 2 и ХБП для снижения риска гиперкалиемии [281]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Потребление натрия и калия необходимо индивидуализировать с учетом коморбидности, применяемых препаратов, уровня АД и лабораторных данных*

- **Рекомендуется** оптимизировать контроль гликемии пациентам с СД 2 для снижения риска или замедления прогрессирования ХБП [35,39,282]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: *У пациентов с выраженными стадиями ХБП целевой уровень HbA_{1c} может быть индивидуализирован с учетом высокого риска гипогликемии. Метформин** рассматривается как первый препарат для всех пациентов с СД 2, включая лиц с ХБП. Метформин** противопоказан пациентам с СД 2 и ХБП при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2. На фоне терапии метформином** необходим мониторинг СКФ; переоценка (титрация) дозы при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2. Не рекомендуется инициировать терапию метформином** при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2. Прием метформина** прекращается при проведении исследований с в/в введением йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов ввиду возможной концентрации препарата и последующего развития лактатацидоза. Исследования ADVANCE и ADVANCE-ON показали, что достижение оптимального гликемического контроля с использованием препарата гликлазид с модифицированным высвобождением** приводит к снижение риска развития и прогрессирования ДН на 21%, снижение риска терминальной стадии ХБП на 65% у лиц СД 2* [39,283]. *Выбор других сахароснижающих препаратов и их дозы у пациентов с СД 2 и ХБП определяется СКФ, риском гипогликемии и прогрессирования ХБП, кардиоваскулярной патологией (ст. табл. 11 и 13 в разделе «Медикаментозная терапия»).*

- **Рекомендуется** применение иНГЛТ-2 или арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) у пациентов с СД 2 и ХБП

для снижения риска прогрессирования ХБП и кардиоваскулярных событий [149–151,153,154].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: *иНГЛТ-2 и арГПП-1 следует рассматривать для пациентов с СД 2 и ХБП как препараты дополнительно к метформину** для достижения целевого уровня контроля гликемии или как альтернативные в случае непереносимости или наличия противопоказаний к метформину**. Ряд крупных рандомизированных исследований этих препаратов у пациентов с СД 2 и установленными ССЗ или факторами риска ССЗ (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND) наряду с кардиоваскулярными исходами оценивали почечные исходы в качестве вторичных конечных точек. Эмпаглифлозин** значимо снижал риск развития или прогрессирования нефропатии на 39%, удвоения креатинина при соответствующей СКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м^2 на 44% в сравнении с плацебо* [284]. *Канаглифлозин значимо снижал риск прогрессирования альбуминурии на 27% и риск снижения СКФ, достижения терминальной почечной недостаточности или ренальной смерти на 40% в сравнении с плацебо* [146]. *Дапаглфлозин** значимо снижал совокупность падения СКФ ≥40% до <60 мл/мин/1,73 м^2, развития терминальной почечной недостаточности или почечной смерти на 47% в сравнении с плацебо* [147]. *Лираглутид значимо снижал риск развития или прогрессирования нефропатии (совокупность возникновения стойкой макроальбуминурии, удвоения креатинина, развития терминальной почечной недостаточности, ренальной смерти) на 22% в сравнении с плацебо* [153]. *Семаглутид значимо снижал риск развития или прогресс развития нефропатии (совокупность возникновения стойкой альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин мочи >300 мг/г), удвоения креатинина, развития терминальной почечной недостаточности) на 36%* [150]. *Дулаглутид значимо снижал совокупность развития стойкой макроальбуминурии (соотношение альбумин/креатинин мочи >33,9 мг/ммоль), стойкого снижения СКФ на 30% и более и инициации заместительной почечной терапии на 15%* [149]. *Плацебо-контролируемое исследование CREDENCE показало значимое преимущество ренальных исходов в качестве первичной конечной точки у пациентов с СД 2 и ХБП на фоне терапии канаглифлозином* [285]. *В дополнение к почечным эффектам иНГЛТ-2 и арГПП-1*

*демонстрируют кардиоваскуялрные преимущества. Эмпаглифлозин**, канаглифлозин и дапаглифлозин** разрешены к применению для пациентов с СД 2 и СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м^2; арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) могут использоваться при СКФ>15 мл/мин/1,73 м^2 с большим преимуществом для снижения ССЗ, чем для прогрессирования ХБП и ХСН.*

- **Рекомендуется** оптимизировать контроль АД пациентам с СД 2 для снижения риска или замедления прогрессирования ХБП [286,287].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II для небеременных пациентов с СД 2 и гипертонией, повышением соотношения альбумин/креатинин в моче более 30 мг/г или СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 для замедления прогрессирования ХБП [288–290].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень убедительности доказательств – 2)

Комментарии: *Режим дозирования иАПФ должен быть индивидуальным с учетом показателей СКФ пациента и особенностей фармакокинетики препарата, указанных в инструкции.*

- **Рекомендуется** контроль креатинина и калия сыворотки крови пациентам с СД 2, получающим иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II для оценки безопасности терапии [291]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** контроль соотношения альбумин/креатинин мочи пациентам с СД 2 с альбуминурией, получающим иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II для оценки эффективности лечения и прогрессирования ХБП [292].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Не рекомендуется** прием иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II пациентам с СД 2 при нормальном АД, соотношении альбумин/креатинин мочи менее 30 мг/г, нормальной СКФ для первичной профилактики ХБП [18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Не рекомендуется** комбинированная терапия иАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II пациентам с СД 2 и ХБП во избежании гиперкалиемия или острого почечного повреждения [52,293]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *АГ – значимый фактор риска развития и прогрессирования ХБП. Антигипертензивная терапия снижает риск альбуминурии и кардиоваскулярных событий. У пациентов с установленной ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 и соотношение альбумин/креатинин мочи ≥300 мг/г) иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II снижают риск прогрессирования до терминальной ХБП. Уровень АД менее 130/80 мм.рт.ст. может рассматриваться как целевой на основе индивидуальных преимуществ и рисков. иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II – препараты первой линии для лечения АГ у пациентов с СД, гипертензией, СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 и соотношением альбумин/креатинин мочи ≥300 мг/г, поскольку имеют доказанные преимущества по профилактике прогрессирования ХБП. иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II имеют сопоставимые преимущества и риски. При более низком уровне альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин 30-299 мг/г) терапия иАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II демонстрирует снижение прогрессирования до более высокого уровня альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин мочи ≥300 мг/г) и кардиоваскулярных событий, но не прогрессирования до терминальной ХБП. При отсутствии ХБП, иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II используются для контроля АД, но не имеют преимуществ по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов. Антагонисты рецепторов минералокортикоидов (спиронолатон, эплеренон, финеренон) эффективны в лечении резистентной гипертензии, снижают альбуминурию по данным непродолжительных исследований пациентов с ХБП и могут иметь дополнительные*

кардиоваскулярные преимущества [294,295]. *Однако они повышают эпизоды гиперкалиемии в двойной терапии (в комбинации с иАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II).*

- **Рекомендуется** терапия потенциальных осложнений ХБП у пациентов с СД 2 и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ для замедления их прогрессирования [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** определить сроки и возможности заместительной почечной терапии у пациентов с СД 2 и СКФ менее 30 мл/мин/1,73 $м^2$ для ее плановой инициации [296].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии*: Консультации врача-нефролога пациентов с СД 2 и ХБП С4 (СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$) могут снизить затраты, улучшить обслуживание и отсрочить диализную терапию* [296].

Профилактика ДН возможна только при своевременном определении и коррекции факторов риска развития и прогрессирования осложнения.

Диспансерное наблюдение включает мониторинг в зависимости от стадии ДН (см. табл. 21.

Таблица 21. Мониторинг в зависимости от стадии диабетической нефропатии

Стадия ДН	Параметры контроля	Частота определений
ХБП С1-2 А2-А3	• HbA_{1c}	1 раз в 3 мес.
	• Альбуминурия	1 раз в год
	• АД	Ежедневно
	• Креатинин сыворотки, расчет СКФ	1 раз в год
	• Липиды сыворотки	1 раз в год при нормальных значениях; через 4-12 мес. в случае инициации терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или изменения дозы, далее – 1 раз в год

	• Гемоглобин • Железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом	1 раз в год при наличии анемии
	• ЭКГ + нагрузочные тесты, ЭХО-КГ	Рекомендации кардиолога
	• Глазное дно	Рекомендации офтальмолога
	• Осмотр стоп	При каждом посещении врача
ХБП С3 А1-А3	• HbA_{1c}	1 раз в 3 мес.
	• Альбуминурия/протеинурия	1 раз в год
	• АД	Ежедневно
	• Креатинин сыворотки, расчет СКФ • Альбумин сыворотки • Мочевая кислота сыворотки • Калий сыворотки • Кальций сыворотки (общий и ионизированный), фосфор сыворотки, паратгормон, витамин D	1 раз в 6-12 мес.
	• Минеральная плотность костей (рентгеноденситометрия) для оценки риска переломов (особенно при наличии факторов риска), если это повлияет на принятие решения о лечении	1 раз в год
	• Липиды сыворотки	1 раз в год при нормальных значениях; через 4-12 мес. в случае инициации терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или изменения дозы, далее – 1 раз в год
	• Гемоглобин • Железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом	1 раз в 6 мес. (чаще – в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)

	• ЭКГ+нагрузочные тесты, ЭХО-КГ	Рекомендации врача-кардиолога
	• Глазное дно	Рекомендации врачв - офтальмолога
	• Исследование автономной и сенсорной нейропатии	Рекомендации врача-невролога
	• Осмотр стоп	При каждом посещении врача
ХБП С4 А1-3	• HbA_{1c}	1 раз в 3 мес.
	• Альбуминурия/протеинурия	1 раз в год
	• АД	Ежедневно
	• Креатинин сыворотки, расчет СКФ • Альбумин сыворотки • Мочевая кислота сыворотки • Калий сыворотки	1 раз в 3 мес.
	• Кальций сыворотки (общий и ионизированный), фосфор сыворотки, паратгормон, витамин D • Диагностика кальцификации сосудов	1 раз в 6-12 мес.
	• Минеральная плотность костей для оценки риска переломов (особенно при наличии факторов риска), если это повлияет на принятие решения о лечении	1 раз в год
	• Липиды сыворотки	1 раз в 6 мес.
	• Гемоглобин • Железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом	1 раз в 3 мес. (1 раз в мес. в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)

	• ЭКГ+ нагрузочные тесты, ЭХО-КГ	Рекомендации врача-кардиолога
	• Глазное дно	Рекомендации врача-офтальмолога
	• Исследование автономной и сенсорной нейропатии	Рекомендации врача-невролога
	• Осмотр стоп	При каждом посещении
	• Консультация нефролога	1 раз в 6 мес.
	• Маркеры вирусных гепатитов (Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови)	1 раз в 6 мес.

7.2. Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР) — специфичное позднее нейро-микрососудистое осложнение СД, развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов до появления новообразованных сосудов и фиброглиальной ткани. Является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии.

Диабетический макулярный отек (ДМО) — утолщение сетчатки, связанное с накоплением жидкости в межклеточном пространстве нейроэпителия вследствие нарушения гематоретинальных барьеров и несоответствия между транссудацией жидкости и способности к ее реабсорбции клетками пигментного эпителия. ДМО может развиться при любой стадии ДР.

В основе патогенеза ДР лежит ишемия, развивающаяся из-за окклюзии капилляров сетчатки. Причиной нарушения перфузии сетчатки является поражение эндотелия сосудов (эндотелиальный стресс) в условиях гипергликемии, приводящее к образованию тромбов в капиллярном русле. Ишемия сетчатки

приводит к повышению экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF (vascular endothelial growth factor). Увеличение выработки VEGF выше критического уровня способствует развитию основных клинических проявлений диабетического поражения сетчатки – ДМО и неоваскуляризации [297,298].

Частота развития ДР определяется длительностью СД. Учитывая, что СД 2 может длительное время оставаться не диагностированным, ДР у пациентов с СД 2 часто выявляется на момент постановки диагноза. По данным регистра больных СД в РФ на 31.12.2016 г. распространенность ДР при СД 2-15%. Частота ДМО увеличивается с тяжестью ДР и с длительностью СД: при непролиферативной ДР - на 2-6%, при препролиферативной – на 20-63%, при пролиферативной – на 70-74% случаев [3,299]. Классификация ДР представлена в табл. 22.

Таблица 22. Классификация диабетической ретинопатии (Kohner E. и Porta M.,1991 г. [300]**):**

Стадии ДР	**Характеристика изменений на глазном дне**
Непролиферативная	Микроаневризмы, мелкие интраретинальные кровоизлияния
Препролиферативная	Присоединение венозных аномалий (четкообразность, извитость венул, венозные «петли»), множество мягких и твердых экссудатов, интраретинальные микрососудистые аномалии (ИРМА), крупные ретинальные геморрагии
Пролиферативная	Неоваскуляризация диска зрительного нерва (ДЗН) и/или сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации.

Самой полной на сегодняшний день является классификация ***Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*** *(ETDRS,* ***1985)*** **[301]***, которая применяется в специализированных диабетологических центрах и отделениях лазерной микрохирургии глаза.*

Возможно отсутствие жалоб в течение продолжительного времени, несмотря на прогрессирование заболевания. Пациенты с ДР могут жаловаться на снижение остроты зрения, плавающие помутнения. При ДМО пациенты отмечают искажения предметов (метаморфопсии), «пятно» перед взором, снижение остроты зрения. При осложнениях пролиферативной ДР (преретинальных и интравитреальных кровоизлияниях) пациенты могут жаловаться на снижение зрения, «пятно», «сетку» перед глазами, при отслойке сетчатки - на снижение зрения и появление «завесы» в поле зрения. Из общего анамнеза важно уточнить длительность СД и степень

контроля заболевания (уровень глюкозы крови, HbA_{1c}*), наличие АГ, показатели липидного обмена, наличие макрососудистых или иных микрососудистых осложнений СД.*

Диагностика

- **Рекомендуется** консультация врача-офтальмолога, включающая визиометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, биомикроскопию глазного дна под мидриазом, офтальмотонометрию всем пациентам с СД 2 в момент постановки диагноза СД для своевременной диагностики ДР и ДМО [16,17,302].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: ***Около 20% пациентов с СД 2 имеют признаки ДР в момент постановки диагноза СД. В связи с особенностью заболевания, отсутствием острого начала, СД 2 в течение нескольких лет может оставаться недиагностированным, что значительно увеличивает риск ДР. В связи с этим пациенты должны быть полноценно осмотрены офтальмологом сразу в момент постановки диагноза СД.***

,**Рекомендуется** проводить осмотр врача-офтальмолога не реже 1 раза в год всем пациентам с СД 2 даже при отсутствии признаков ДР с целью своевременной диагностики ДР и ДМО (скрининг) [302,303]**.**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: *Скрининговые, ежегодные осмотры ВСЕХ пациентов с СД имеют принципиально важное значение для своевременной идентификации лиц с риском развития тяжелой ДР, предотвращения ее прогрессирования и утраты зрения. Возможно отсутствие жалоб в течение продолжительного времени, даже при наличии пролиферативной ДР и ДМО.*

Если при первичном осмотре выявлена непролиферативная ДР, дальнейшие осмотры проводятся не реже 2 раз в год.

- **Рекомендуется** срочно направлять на консультацию к врачу-офтальмологу - специалисту по ДР пациентов с СД 2 при наличии признаков ДМО, препролиферативной и

пролиферативной ДР для дополнительного обследования и своевременного лечения [304–307].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: ***данные состояния представляют угрозу потери зрения и требуют специализированного обследования и лечения. Частота дальнейших осмотров определяется офтальмологом по показаниям, но не реже 3 раз в год.***

Пациенты должны быть срочно направлены к специалисту-офтальмологу также при неожиданном снижении остроты зрения, появлении жалоб со стороны органов зрения, при остроте зрения ниже 0,5 (6/12, 20/40), если проверка остроты зрения или исследование сетчатки не могут быть выполнены при скрининговом исследовании.

- **Рекомендуется** проведение оптической когерентной томографии (ОКТ) пациентам с СД 2 при подозрении на наличие ДМО с целью количественной оценки ДМО и мониторинга его изменений, оценки структурных изменений тканей глазного дна [300,305,308,309].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

- **Рекомендуется** проведение биомикрофотографии глазного дна с использованием фундус-камеры пациентам с СД 2 для объективизации и мониторинга изменений на глазном дне [304].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Лечение

- **Не рекомендуется** применение ангиопротекторов, антиоксидантов, ферментных препаратов и витаминов для лечения ДР у пациентов с СД 2 ввиду отсутствия доказательств их эффективности [310].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

- **Рекомендуется** проведение пантертинальной ЛКС на стадии препролиферативной ДР для предотвращения прогрессирования ДР [304–306].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

- **Рекомендуется** проведение панретинальной ЛКС на стадии пролиферативной ДР для предотвращения изменений в сетчатке, ведущих к необратимой потери зрения [3,304,305,311,312].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *При уровне HbA_{1c} более 10% и наличии пролиферативной ДР панретинальная ЛКС должна проводиться, не дожидаясь существенного улучшения контроля гликемии. Стандартная панретинальная ЛКС обычно осуществляется за несколько сеансов. Сеансы панретинальной ЛКС могут проводиться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях при максимальном медикаментозном мидриазе.*

- **Рекомендуется** интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза при наличии клинически значимого ДМО у пациентов с СД 2 для уменьшения отека сетчатки и предотвращения потери зрения [313–315].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *в каждом клиническом случае окончательное решение о показаниях к лечению средствами, препятствующими новообразованию сосудов, выборе режима инъекций принимает офтальмолог. При интравитреальном введении средств, препятствующих новообразованию сосудов, или кортикостероида в виде импланта следует учитывать потенциальный риск осложнений, таких как инфекционный и неинфенкционный эндофтальмит, ятрогеннная катаракта, гемофтальм, отслойка сетчатки и другие* [316–318], *в связи с чем данные манипуляции необходимо проводить в условиях операционной квалифицированными специалистами.*

- **Рекомендуется** проведение хирургического лечения – задней субтотальной закрытолй витрэктомии при наличии ДМО с

тракционным компонентом, гемофтальма, тракционной отслойкой сетчатки у пациентов с СД 2 для снижения инвалидизации, связанной с потерей зрения при этих терминальных осложнениях ДР [3,297,304,306,319].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Профилактика и диспансерное наблюдение

- **Рекомендуется** устранение модифицируемых факторов риска возникновения и прогрессирования ДР и ДМО – нормализация уровня гликемии согласно целевым показателям HbA_{1c}, контроль АД и показателей липидного обмена у пациентов с СД 2 с целью профилактики ДР [3,306,320–326].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

- **Рекомендуется** проводить регулярные консультации врача-офтальмолога всем пациентам с СД 2 в зависимости от тяжести ДР для предотвращения прогрессирования данного осложнения [327].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

7.3. Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия (ДНП) – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД.

Сенсо-моторная нейропатия – поражение соматической нервной системы, сопровождающееся снижением различных видов чувствительности, атрофией межкостных мышц, ригидностью суставов и характерной деформацией стопы.

Автономная нейропатия – поражение симпатического и парасимпатического отдела периферической нервной системы.

Основными патогенетическими механизмами ДНП признаны активизация полиолового пути метаболизма глюкозы, ангиопатия vasa nervorum, оксидативный стресс, дефицит

миоинозитола, а также недостаточность оксида азота. При СД 2 значима роль и нарушений липидного обмена. Все это ведет к снижению скорости проведения возбуждения по нервному волокну.

Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность ДНП при НТГ составляет 10-13%, а при явном СД 2 - 35-55% [18].

Классификация диабетической нейропатии [328]

А. Диффузная нейропатия:

1. Дистальная симметричная полинейропатия:

- С преимущественным поражением тонких нервных волокон;
- С преимущественным поражением толстых нервных волокон;
- Смешанная (наиболее распространенная).

2. Автономная нейропатия:

- Кардиоваскулярная:

- Снижение вариабельности сердечного ритма;
- Тахикардия покоя;
- Ортостатическая гипотензия;
- Внезапная смерть (злокачественная аритмия).

- Гастроинтестинальная:

- Диабетический гастропарез (гастропатия);
- Диабетическая энтеропатия (диарея);
- Снижение моторики толстого кишечника (констипация).

- Урогенитальная:

- Диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевой пузырь);
- Эректильная дисфункция;
- Женская сексуальная дисфункция.

- Судомоторная дисфункция:

- Дистальный гипогидроз/ангидроз

- Нарушение распознавания гипогликемий

Б. Мононейропатия (мононевриты различной локализации) (атипичные формы):

1. 1. Изолированные поражения черепно-мозговых или периферических нервов;
   2. Мононевриты различной локализации (в том случае, если полинейропатия исключена).

В. Радикулопатия или полирадикулопатия (атипичные формы):

1. Радикулоплексопатия (поясничнокрестцовая полирадикулопатия, проксимальная моторная амиелотрофия);
2. Грудная радикулопатия.

Г. Недиабетические нейропатии, сопутствующие СД:

- Тунельные синдромы
- Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
- Радикулоплексопатия
- Острая болевая нейропатия с поражением тонких нервных волокон

В современной медицинской литературе и в рекомендациях по диагностике и лечению поражений нервной системы у пациентов с СД, предлагаемых различными медицинскими сообществами, нет единой классификации ДНП. Термин «диффузная», использованный в приведенной выше классификации, отражает, в первую очередь, выраженность и распространенность поражения нервного волокна.

Согласно современным данным связь автономной нейропатии и нераспознавания гипогликемий не является очевидной.

Стадии нейропатии

I. Доклиническая

II. Клинических проявлений

III. Осложнений

Для подавляющего числа пациентов с СД 2 и ДНП характерны жалобы на боли в нижних конечностях (боли в стопах различной интенсивности в покое, чаще в ночные и вечерние часы, онемение, парестезии, зябкость стоп, судороги в мышцах голеней и стоп парестезии, жжение в стопах), сухость кожи, атрофия мышц, характерная деформация пальцев (молоткообразная деформация).

Комментарии: *Необходимо помнить, что клиническая картина большого числа других заболеваний имеет сходные жалобы, неспецифические для ДНП. Таким образом, при сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие сопутствующих, непосредственно не связанных с СД заболеваний, которые могут участвовать в патогенезе возникновения болевого синдрома в нижних конечностях (артрозы, венозная недостаточность, радикулопатии и т.п.). Всем пациентам с СД 2 и трофическими язвами стоп необходимо провести оценку болезненности язвенных дефектов для выявления нейропатических ран. Необходимо помнить, что перенесенные ранее травмы, оперативные вмешательства на нижних конечностях, острое нарушение мозгового кровообращения, сопровождающиеся различной степенью выраженности поражением нервной проводимости в нижних конечностях, могут приводить к одностороннему изменению чувствительности. Следует придерживаться общих принципов лечения любых нейропатических язв у пациентов с СД.*

Диагностика

- **Рекомендуется** проводить оценку клинических признаков всем пациентам с СД 2 с момента установки диагноза для диагностики ДНП [3,18,19,274,329–332].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Для диагностики диабетической нейропатии можно использовать диагностические шкалы, например:*

- *шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS)* [333–335]. *Сумма баллов >5 говорит о наличии выраженной нейропатии (см. приложение Г2);*
- *Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropath Screening Instrument, MNSI)* [336–338]. *Сумма баллов >2 позволяет подозревать наличие нейропатии (см. приложение Г3);*
- *опросник DN4 для диагностики болевой нейропатии* [339,340]. *Сумма баллов >4 свидетельствует о нейропатическом характере боли (приложение Г4).*
- **Рекомендуется** проводить исследование чувствительности периферической нервной системы всем пациентам с СД 2 с момента диагностики заболевания для выявления ДПН [3,18–20,274,329,330].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Для диагностики ДНП достаточно тщательно собранного анамнеза, определения порога температурной (или тактильной) чувствительности, а также вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона 128 Гц* [18,19,328,329,332]. *В настоящее время не существует достоверных лабораторных исследований для подтверждения наличия ДНП.*

- **Рекомендуется** проводить исследование с помощью монофиламента 10 г всем пациентам с СД 2 для определения риска формирования трофических язв стоп и ампутации [18,341–345].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Достоверность полученных результатов повышается при дополнительной оценке других видов чувствительности (вибрационной с помощью градуированного камертона 128 Гц, болевой, температурной) и/или сухожильных рефлексов* [18,274,332,346].

- **Рекомендуется** выявлять возможные симптомы и признаки автономной нейропатии у пациентов с СД 2 и диабетическими микроангиопатиями для обеспечения надлежащей терапии [18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение электромиографии периферических нервов пациентам с СД 2 при неэффективности стандартной терапии ДНП в течение 6 месяцев для выявления редко встречающихся форм поражения периферических нервов при СД или сопутствующей неврологической патологии [3,274,328,347,348].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Проведение электромиографии периферических нервов у пациента с хроническим раневым дефектом стопы нецелесообразно, так как значительно усложняет обследование, а*

ее результат не повлияет на выработку плана лечебных мероприятий.

- **Рекомендуется** выполнение конфокальной микроскопии роговицы ~~(при возможности)~~ пациентам с СД 2 и поражением немиелинизированных нервных волокон для ранней диагностики ДНП [3,274,349,350].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Проведение конфокальной микроскопии проводится при наличии как соответствующего оснащения, так и квалифицированного специалиста.*

Лечение

- **Рекомендуется** достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена у пациентов с СД 2 для успешного лечения ДНП [3,18,36,274,329,347,351,352].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Оптимизация гликемического контроля позволяет предотвратить или отсрочить развитие ДНП у пациентов с СД 2*

- **Рекомендуется** применение медикаментозной терапии пациентам с СД 2 с болевой формой ДНП для купирования ее симптомов [3,18,250–256,329].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *препараты, применяемые для лечения болевой формы дистальной полинейропатии перечислены в табл. 23.*

Таблица 23. Препараты, применяемые для лечения болевой формы диабетической нейропатии

Класс препаратов	Механизм действия	Препараты (средняя терапевтическая доза)
Прочие противоэпилептические препарты	Модулирование электрического потенциала кальциевых каналов	Прегабалин** (150–600 мг/сутки) Габапентин (300–3600 мг/сутки)
Антидепрессанты	Высокоспецифичное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	Дулоксетин (60-120 мг/сутки) Амитриптилин** (25–150 мг/сутки)

Опиоиды	Блокада μ-опиоидных рецепторов	Трамадол** (100–400 мг/сутки)

Реабилитация

- **Рекомендуется** достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена, применение обезболивающей терапии с учетом психосоматического состояния, уход за ногами пациентам с СД 2 и болевой ДНП для предотвращения прогрессирования осложнения и минимизации риска развития трофических язв [3,328,329,353].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Профилактика и диспансерное наблюдение

Единственным на сегодняшний день методом профилактики прогрессирования ДНП является достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного и липидного обмена [336,353,354]. Оценку состояния периферической чувствительности необходимо проводить не реже 1 раза в год. Наличие сопутствующих заболеваний центральной нервной системы и периферических нервов различного генеза, заболеваний периферических артерий может ускорить прогрессирование ДНП и ухудшить клинический прогноз.

7.4. Диабетическая остеоартропатия

Диабетическая остеоартропатия (ДОАП), нейроартропатия или стопа Шарко - безболевая, прогрессирующая деструкция одного или нескольких суставов стопы на фоне ДНП.

В результате демиелинизации моторных волокон развивается слабость связочного аппарата стоп, приводящая к нестабильности суставов. Автономная нейропатия приводит к денервации сосудистой стенки и, как следствие, развитию артерио-венозных шунтов и, как следствие, усилению кровотока, что ведет к активации резорбции костной ткани и остеопении. Кость теряет не только плотность, но и эластичность, что делает скелет стопы менее устойчивым к травмам. Как правило, пусковым фактором ДОАП является мелкая, не замеченная пациентом механическая травма. Незначительное по силе внешнее воздействие приводит к переломам костей, подвывихам и вывихам суставов. Ситуация усугубляется отсутствием

протективной болевой чувствительности. Пациент продолжает опираться на поврежденную конечность, что приводит к вовлечению в процесс новых костей и суставов. Развивается остеохондральная фрагментация и выраженная дегенерация суставов. В тяжелых случаях стопа может полностью утратить опорную функцию, что может потребовать проведения ампутации. Доказано, что пациенты с ДНП имеют большую частоту развития костно-суставных изменений, чем лица без неврологических нарушений.

Различные исследования ДОАП выявили высокую частоту ее развития у пациентов с длительностью СД более 12 лет, независимо от возраста и пола. У большинства обследованных процесс односторонний, тогда как двустороннее поражение встречается лишь в 9-25% случаев. Как правило, это лица с длительной декомпенсацией СД, независимо от его типа и методов лечения. Отмечено, что у 73% пациентов предшествующие деформации, травмы не регистрировались [274].

Классификация

В клинической картине стопы Шарко выделяют острую и хроническую стадии. ***Острая стадия*** характеризуется преобладанием воспалительных процессов в ответ на имеющееся повреждение.

Классификация ДОАП приведена в табл. 24.

Таблица 24. Классификация диабетической остеоартропатии на основании клиники, МРТ/МСКТ признаков [355]

Стадии	**Клиника**	**МСКТ/МРТ признаки**
Активная стадия Фаза 0	Умеренно выраженное воспаление (отек, локальная гипертермия, иногда боль, повышенный риск травматизации при ходьбе), нет выраженных деформаций	Обязательные: отек костного мозга и мягких тканей, нет нарушения кортикального слоя. Возможные: субхондральные трабекулярные микротрещины, повреждение связок.
Активная стадия Фаза 1	Выраженное воспаление (отек, локальная гипертермия, иногда боль, повышенный риск травматизации при ходьбе), выраженная деформация	Обязательные: переломы с нарушением кортикального слоя, отек костного мозга и/или отек мягких тканей. Возможные: остеоартрит, кисты, повреждение хряща, остеохондроз, внутрисуставной выпот, скопление жидкости в суставах, костные эрозии/некрозы, лизис кости, деструкция и фрагментация кости, вывихи/подвывихи суставов, повреждение связок, теносиновииты, дислокация костей.

Неактивная стадия Фаза 0	Нет признаков воспаления, нет деформации	Отсутствие изменений или незначительный отек костного мозга, субхондральный склероз, кисты кости, остеоартроз, повреждение связок.
Неактивная стадия Фаза 1	Нет воспаления, стойкая выраженная деформация, анкилозы	Остаточный отек костного мозга, кортикальная мозоль, выпот, субхондральные кисты, деструкция и дислокация суставов,фиброз, образование остеофитов , ремоделирование кости, нарушения хряща и связок, анкилоз, псевдоартроз.

Диагностика

- **Рекомендуется** проведение клинического и инструментального обследования пациентам с СД 2 для диагностики ДОАП [3,274,356,357]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Диагноз ДОАП устанавливается на основании характерных данных анамнеза, жалоб и клинической картины (гипертермия, деформация, отек пораженной конечности), результатов инструментальных и лабораторных методов исследования. В типичных случаях диагноз не вызывает затруднений* [3,274,357]. *Специфичных для остеоартропатии маркеров костного метаболизма и тестов лабораторной диагностики в настоящее время нет. Основным методом инструментальной диагностики и дифференциальной диагностики ДОАП остается рентгенография. При этом на рентгенограмме отражаются гипертрофические, либо атрофические изменения, возникающие в ответ на повреждение. В типичных случаях для постановки диагноза в хронической стадии ДОАП не требуется других дополнительных инструментальных методов обследования.*

- **Рекомендуется** проводить инфракрасную термометрию кожи пораженной и не пораженной конечности всем пациентам с СД 2 с подозрением на острую стадию ДОАП для диагностики данного осложнения [3,274,356,357]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендуется** проведение МРТ стопы и голеностопного сустава пациентам с СД 2 для верификации острой стадии ДОАП [3,274,355,358].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Основные сложности возникают при диагностике острой стадии осложнения, когда, при наличии типичной клинической картины, рентгенографические——изменения отсутствуют, а также при проведении дифференциального диагноза стопы Шарко и остеомиелита. В этой связи следует обратить особое внимание на то, что отсутствие изменений на рентгенограмме при наличии клинической картины (отек, гипертермия, деформация стопы) не означает отсутствия ДОАП. Несоответствие клинической и рентгенологической картин наблюдается на ранних стадиях развития осложнения достаточно часто («предварительная стадия», «стадия 0»). В такой ситуации тщательно собранный анамнез, клинический осмотр с проведением неврологических тестов и МРТ помогут с большой долей вероятности поставить диагноз стопы Шарко.*

- **Рекомендуется** проведение МРТ пораженной стопы и голеностопного сустава пациентам с СД 2 для дифференциальной диагностики ДОАП и остеомиелита [274,359–362]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *При наличии ДОАП с плантарной язвой необходимо провести дифференциальный диагноз между острой стадией стопы Шарко и остеомиелитом. Это имеет ключевое значение для назначения адекватной антибактериальной терапии и выбора тактики хирургической коррекции. Для проведения диагностического поиска показаны дополнительные методы обследования (фистулография, мультиспиральная компьютерная томография). Сочетание позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) позволяет с высокой точностью обнаружить локализацию процесса на самых ранних стадиях, проследить за стадиями развития и количественно оценить метаболическую активность процесса, для контроля прогрессирования осложнения.*

Лечение

- **Рекомендуется** разгрузка пораженной конечности с помощью индивидуальной разгрузочной повязки (ИРП) или ортеза у всех пациентов с СД 2 с острой стадией ДОАП для предотвращения прогрессирования деструктивных процессов в костно-суставном аппарате стопы [3,18,274,356,363,364]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *Комплекс лечебных мероприятий при ДОАП определяется стадией осложнения. Основной целью лечения в* ***острой*** *стадии процесса является, предотвращение развития дальнейшей деформации и травматизации стопы. Для достижения поставленной цели применяются методы максимальной разгрузки пораженной конечности – наложение ИРП или использование ортопедического аппарата (ортеза). Иммобилизацию конечности необходимо начинать как можно раньше. При наличии клинической картины, соответствующей острой стадии стопы Шарко (отек, гипертермия стопы) и отсутствии инструментального подтверждения (рентгеннегативная стадия, невозможность проведения МРТ) лечебная тактика должна быть такой же, как при установленном диагнозе ДОАП.*

Относительным противопоказанием для наложения несъемного варианта ИРП при стопе Шарко является наличие язвенного дефекта, требующего ежедневного контроля и смены повязки. Абсолютным противопоказанием для наложения ИРП (как несъемного, так и съемного вариантов) является наличие обширного гнойно-деструктивного процесса, требующего обязательной хирургической обработки.

- **Рекомендуется** использовать ИРП в течение 4-8 мес пациентам с СД 2 до перехода острой стадии ДОАП в хроническую для предотвращения возможной деформации сустава [3,274,356].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности использования лекарственных препаратов для лечения ДОАП (бисфосфонаты, кальцитонин). Кроме того, бисфософонаты противопоказаны при нарушении функции почек, которое достаточно часто выявляется у пациентов с длительно текущим и плохо контролируемым СД.*

- **Рекомендуется** постоянное ношение сложной ортопедической обуви пациентам с СД 2 с хронической стадией ДОАП для предотвращения травматизации стопы, новых переломов и образования плантарных язвенных дефектов [3,18]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *Целью лечебно – профилактических мероприятий на стадии консолидации (хронической стадии) является предотвращение травматизации стопы, новых переломов и образования плантарных язвенных дефектов. На этой стадии нет необходимости в максимальной постоянной иммобилизации конечности. После снятия ИРП рекомендовано постепенное расширение двигательного режима. В качестве промежуточных методов фиксации и разгрузки стопы можно применять съемный ИРП не на целый день, а также использовать ортопедические аппараты. Принципиально важное значение в хронической стадии отведено выбору обуви. Требования к обуви зависят от типа поражения и сформировавшейся деформации стопы. Если деформация стопы минимальна, достаточно постоянного ношения профилактической обуви для пациентов с СД. Если сформировалась выраженная деформация стопы или деформация по типу «стопы-качалки», то необходимо проведение консультации травматолога-ортопеда и изготовление сложной ортопедической обуви.*

- **Рекомендуется** консультация врача-травматолога-ортопеда пациентам с СД 2 с выраженной деформацией конечности вследствие ДОАП для решения вопроса о возможности выполнения оперативного корригирующего вмешательства [3,365]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В последнее время все большее распространение приобретает реконструктивная хирургия стопы Шарко. Основным показанием к проведению оперативных вмешательств на стопе является неэффективность консервативных методов лечения, которая проявляется рецидивирующими плантарными язвенными дефектами и/или невозможностью сохранять стабильность стопы во время ходьбы. Оперативное вмешательство должно четко соответствовать поставленной задаче. Если преобладает нестабильность в области голеностопного или других суставов, применяется артродез с жесткой внутренней фиксацией. В случае рецидивирования язвенных дефектов выполняется экзостэктомия с последующей хирургической обработкой раны. Если язвенный дефект осложняется остеомиелитом, проводится антимикробная терапия, экзостэктомия, хирургическая обработка раны.*

Достаточно часто выявляется укорочение ахиллова сухожилия, которая ведет к дополнительной деформации стопы и увеличению нагрузочного давления на передний отдел стопы. Таким пациентам показано оперативное вмешательство по удлинению ахиллова сухожилия.

Лечебная тактика в послеоперационном периоде полностью соответствует ведению пациента с острой стадией стопы Шарко: иммобилизация, включая изготовление ИРП, дозированное расширение двигательного режима после заживления.

Реабилитация

Реабилитация предусматривает регулярные консультации врача--травматолога ортопеда пациентов с СД 2 и с хронической стадией ДОАП для подбора индивидуального ортопедического пособия (готовая терапевтическая обувь, изготовление тутора или ортеза, изготовление индивидуальной ортопедической обуви). Адекватность изготовленной ортопедической обуви должна регулярно оцениваться лечащим врачом (эндокринологом, хирургом, специалистом кабинета диабетической стопы) и меняться не реже 1 раза в год.

Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика прогрессирования ДОАП включает в себя поддержание обучение правилам ухода за ногами, при необходимости профессиональный подиатрический уход, постоянное ношение готовой или индивидуальной ортопедической обуви, динамическое наблюдение у эндокринолога и врача -травматолога- ортопеда по месту жительства.

7.5. Особенности сердечно-сосудистых заболеваниий при сахарном диабете 2 типа

Артериальная гипертензия (АГ) – это синдром повышения систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. при гипертонической болезни и симптоматических АГ, приводящего к поражению органов-мишеней.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - термин, объединяющий группу заболеваний в основе патологического процесса которого лежит несоответствие между потребностью сердца в

кровоснабжении и его реальным осуществлением вследствие быстропрогрессирующего коронарного атеросклероза.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - клинический синдром, характеризующийся типичными жалобами (одышка, отеки лодыжек, усталость и другие), которые могут сопровождаться повышенным давлением в яремных венах, застойными хрипами в легких, периферическими отеками, вызванными нарушением структуры и/или функцией сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки.

7.5.1. Особенности артериальной гипертензии при сахарном диабете 2 типа

Более чем 60% пациентов с установленным диагнозом СД 2 страдают АГ [366].

Повышение офисного систолического АД ≥140 и/или офисного диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. может свидетельствовать о наличии АГ (см. табл. 25).

Таблица 25. Определение артериальной гипертензии по офисным и внеофисным значениям артериального давления (EHS/ESC 2018) [367]

Категории	**САД (мм рт. ст.)**		**ДАД (мм рт. ст.)**
Офисное АД	≥140	и/или	≥90
Амбулаторное АД			
Дневное (бодрствование)	≥135	и/или и/или	≥85
Ночное (сон)	≥120	и/или и/или	≥70
Суточное	≥130	и/или и/или	≥80
Домашнее АД	≥130	и/или	≥85

Классификация АГ по уровню АД у лиц старше 18 лет представлена в табл. 26 . Если значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) попадают в разные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокой категории.

Таблица 26. Классификация АГ по уровню артериального давления (EHS/ESC 2018) [367]

Категории АД	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)
Оптимальное	< 120	И	< 80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	и	< 90

Диагностика

Всем пациентам с СД 2 и АГ следует проводить сбор жалоб и анамнеза [367,368]. У пациентов с СД 2, как и у лиц без СД, повышение АД может протекать бессимптомно. При сборе анамнеза следует выяснить длительность существования АГ, уровни повышения АД, наличие гипертонических кризов, предшествующую антигипертензивную терапию: применяемые антигипертензивные препараты, их эффективность и переносимость, провести оценку факторов риска развития АГ - наследственная отягощенность по АГ или другим сердечно-сосудистым заболеваниям, курение, нерациональное питание, ожирение, низкая физическая активность; личностные особенности пациента. Лабораторная и инструментальная диагностика пациентов с АГ и СД 2 аналогична таковым у пациентов без СД и представлена в соответствующих клинических рекомендациях [367,368].

Рекомендуется измерение АД каждому пациенту с СД 2 при любом рутинном посещении врача для диагностики АГ [367–370].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** контролировать АД в домашних условиях всем пациентам с СД 2 и АГ для оценки эффективности проводимой терапии [371–373].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *В исследованиях показано, что значения АД, полученные при измерении в домашних условиях, в большей степени коррелируют с сердечно-сосудистым риском по сравнению с*

офисными измерениями.

Лечение

Основная цель лечения пациентов с АГ и СД 2, как и в общей популяции, состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний. Некоторые сахароснижающие препараты показали возможность снижения сердечно-сосудистого риска (включая сердечно-сосудистую смертность) у пациентов с АССЗ (см. табл. 11).

- **Рекомендуется** антигипертензивная терапия пациентам с АГ и СД 2 с достижением целевых показателей АД в зависимости от возраста всем пациентам с СД 2 с учетом индивидуальных особенностей пациента для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и осложнений [53,374–376].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Целевые уровни АД для пациентов с АГ и СД 2 представлены в табл. 8 в разделе «Терапевтические цели при СД 2». Достижение целевого АД следует проводить с учетом возраста и индивидуальных особенностей пациента, в том числе переносимости достигнутых показателей АД.*

- **Рекомендуется** проведение мероприятий по изменению образа жизни всем пациентам с АГ и СД 2 для достижения целевых уровней АД и снижения риска сердечно-сосудистых событий [377].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Мероприятия по изменению образа жизни включают:*

1. *Ограничение употребления поваренной соли до 5 г/сут* [378]*;*

2. *Увеличение потребления овощей до 300 гр в сутки, орехов, ненасыщенных жирных кислот – оливкового масла; низкое потребление красного мяса; потребление молочных продуктов с низким содержанием жира; употребление рыбы не реже 2 р в неделю* [379]*;*
3. *Контроль массы тела (поддерживать ИМТ 20- 25 кг/м², окружность талии менее 102 см у мужчин и менее 88 см у женщин)* [380]*;*
4. *Употребление алкоголя не более 14 единиц в неделю для мужчин и 7 единиц в неделю для женщин (1 единица = 125 мл вина или 250 мл пива)* [381]*;*
5. *Отказ от курения* [382]*;*
6. *Регулярные аэробные физические нагрузки по 30-40 минут 5-7 дней в неделю* [383].

- **Рекомендуется** назначение медикаментозной антигипертензивной терапии, которая включает группы препаратов, обладающих ангио- и нефропротекцией (иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновые производные селективных блокаторов кальциевых каналов, тиазиды) всем пациентам с АГ и СД 2 для достижения целевого АД и снижения риска сердечно-сосудистых событий и осложнений [384–387]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии*: Пациентам с АГ и СД ≥ 150/90 мм рт. ст. старт медикаментозной терапии следует проводить с допустимой комбинации двух лекарственных средств, предпочтительно в одной таблетке. Пациентам с АД <150/90 мм рт.ст. целесообразно рассмотреть назначение монотерапии. Алгоритм назначения медикаментозной терапии АГ представлен в соответствующих клинических рекомендациях* [367,368]**.**

- **Рекомендуется** назначение иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II для небеременных пациентов с СД 2 и гипертонией, повышением соотношения альбумин/креатинин в моче более 30 мг/г для замедления прогрессирования ХБП и сниженитя риска сердечно-сосудистых событий [288–290].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2

- **Рекомендуется** определение уровня калия, креатинина в сыворотке крови, расчет СКФ не реже 1 раза в год у пациентов с СД 2, получающих иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензин II, диуретики для оценки безопасности проводимой терапии и выявления гиперкалиемии [272,291,371].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

7.5.2. Особенности ишемической болезни сердца при сахарном диабете 2 типа

СД является независимым фактором риска ССЗ. Наличие СД повышает риск развития ИБС в 2-4 раза. К возрасту старше 40 лет у 40-50% пациентов с СД возникает, по меньшей мере одно ССЗ. Более половины пациентов на момент верификации диагноза СД 2 уже страдает ИБС. Течение ИБС зависит от длительности СД. ИБС во многих случаях протекает бессимптомно. У пациентов с СД высокая частота безболевых («немых») форм ИБС и ИМ: до 60% ИМ могут протекать малосимптомно. Для пациентов с СД характерно многососудистое, диффузное поражение коронарного русла и выраженный кальциноз коронарных артерий. Смертность при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с СД выше в 2-3 раза.

Диагностика

Обследование пациентов с СД для верификации ИБС в целом аналогично диагностическим подходам у пациента без СД с соответствующими показаниями к тестам с физической нагрузкой, оценке миокардиальной перфузии и коронарной ангиографии. Сбор жалоб и анамнеза следует проводить всем пациентам с СД 2 с подозрением на ИБС. Оценку болевых ощущений при ИБС принято осуществлять по 3 категориям: локализация, характер и связь с физической нагрузкой. При наличии всех перечисленных критериев следует говорить о типичной стенокардии напряжения. Для пациентов с СД 2 характерна высокая частота малосимптомного (безболевого) и атипичного течения ИБС. Важным в диагностике ИБС для пациентов с СД 2 является оценка факторов риска развития ИБС [388]:

- семейный анамнез по ИБС (<65 женщина и <55 мужчина родственник);
- вес и перераспределение жира, оценка анамнеза, ИМТ (ожирение ≥30 кг/м^2) и окружность талии (абдоминальное ожирение > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин);
- физическая активность – оценивается в настоящее время и в прошлом;
- дислипидемия (снижение ХЛВП и повышение ХЛНП);
- артериальная гипертензия (≥ 140/85 мм рт.ст.);
- табакокурение – на текущий момент, в прошлом и интенсивность;
- альбуминурия – анализ мочи на альбумин и уровень креатинина плазмы крови с расчетом СКФ;
- возраст пациента на момент дебюта гипергликемии, наследственность по СД, сосудистые осложнения (транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения, перемежающаяся хромота, критическая ишемия нижних конечностей, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий), уровень глюкозы плазмы натощак, уровень HbA_{1c}.
- **Рекомендуется** регистарция ЭКГ в покое всем пациентам с СД 2 при подозрении на ИБС для уточнения наличия изменений в миокарде, нарушений ритма и проводимости [388].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *С целью диагностики ИБС у пациентов с СД 2 применяют методы исследования аналогичные для пациентов без СД с соотвествующими показаниями и противопоказаниями* [388]:

- *пробы с физической нагрузкой: тредмил тест, велоэргометрия;*
- *однофотонная эмиссионная компьютерная томография (перфузионная сцинтиграфия) миокарда с нагрузкой;*
- *эхокардиография с нагрузкой, с добутамином;*
- *МСКТ коронарных артерий;*
- *коронарография.*
- **Рекомендуется** проведение эхокардиографии с физической или фармакологической нагрузкой или сцинтиграфию миокарда с функциональными пробами у пациентов с СД 2 и подозрением на ИБС с целью диагностики, как наиболее чувствительных и специфичных методов [389,390].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Проба с физической нагрузкой на беговой дорожке (тредмиле) под контролем ЭКГ в 12-ти отведениях обладает меньшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с эхокардиографией с нагрузкой. Однако, в связи с простотой проведения и широкой доступностью может использоваться как начальный метод диагностики у пациентов с подозрением на ИБС.*

- **Не рекомендуется** проведение рутинного скрининга ИБС у пациентов с СД 2 без клинических проявлений ИБС [388,390,391].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Верификацию ИБС следует проводить пациентам с СД 2 и появлением симптомов и/или жалоб. В иных случаях (при отсутствии жалоб или атипичных жалобах) решение вопроса о целесообразности скрининга ИБС принимают с учетом оценки факторов сердечно-сосудистого риска* [388].

Лечение

- **Рекомендуется** проведение мероприятий по изменению образа жизни всем пациентам с ИБС и СД 2 для профилактики сердечно-сосудистых событий [392–395]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Мероприятия по изменению образа включают:*

- *отказ от курения;*
- *уменьшение содержания жиров в питании <35%, насыщенных жиров <10% и мононенасыщенных жиров >10% от общей калорийности;*
- *умеренная физическая нагрузка ≥150 мин/неделю;*
- *аэробные упражнения и тренировки на сопротивление, возможны их комбинации.*
- **Рекомендуется** достижение и поддержание целевых уровней АД с учетом индивидуальных особенностей у пациентов с ИБС и СД 2 для снижения риска сердечно-сосудистых событий [52–55,375].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** назначение иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II пациентам с ИБС и СД 2 с систолической дисфункцией левого желудочка при остутствии противопоказаний для снижения риска сердечно-сосудистых событий и осложнений [390]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** назначение бета-блокаторов у пациентов с СД 2 и перенесенным ИМ с систолической дисфункцией левого желудочка с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий и осложнений [390,396,397].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** назначение бета-блокаторов у пациентов с СД 2 и стабильной стенокардией с целью снижения симптомов ИБС [390,396,397].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *У пациентов с СД 2 следует отдавать предпочтение метаболически-нейтральным и высокоселективным бета-адреноблокаторам* [388].

- **Рекомендуется** достижение целевых показателей ХЛНП всем пациентам с ИБС и СД 2 с учетом индивидуальных особенностей пациента для снижения риска сердечно-сосудистых событий и осложнений [45–49].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии*: Рекомендуемые целевые уровни ХЛНП представлены в табл. 7 в разделе «Терапевтические цели при СД 2»*

- **Рекомендуется** терапия ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы всем пациентам с СД 2 с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, а также пациентам с СД 2 с умеренным риском, недостигшим целевого показателя ХЛНП,

- вне зависимости от наличия ИБС и другой сердечно-сосудистой патологии для снижения риска сердечно-сосудистых событий [45–49].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Рекомендации по липидснижающей терапии у лиц с СД представлена в табл 27. Лечение следует проводить с учетом индивидуальных особенностей пациента и наличия противопоказаний [48,49].*

Таблица 27. Рекомендации по липидснижающей терапии пациентов с сахарным диабетом

Возраст	Факторы риска[1]	Терапия ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы[2]
<40 лет	Нет	не проводится
	При наличии факторов риска	назначение средних или высоких доз
	При наличии АССЗ	назначение высоких доз
≥40 лет	Нет	назначение средних доз
	При наличии факторов риска	назначение средних или высоких доз
	При наличии АССЗ	назначение высоких доз
	При наличии АССЗ и ХЛНП ≥ 1,5 ммоль/л на фоне терапии максимально переносимой дозы ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы	Назначение средних доз ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы с эзетимибом или с другими гипохолестеринемическими и гипотриглицеридемическими препаратами (ингибиторами PCSK-9)

PCSK-9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9

[1]*к факторам риска относятся: артериальная гипертензия, курение, хроническая болезнь почек, альбуминурия, семейный анамнез по ранним АССЗ, уровень ХЛНП ≥ 2,5 ммоль/л,*

[2]*терапию* ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы *проводят параллельно с мероприятиями по изменению образа жизни.*

- **Рекомендуется** назначение эзетимиба всем пациентам с СД 2 высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточным снижением ХЛНП на фоне приема максимально переносимых доз ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы для достижения целевого уровня ХЛНП и снижения риска сердечно-сосудистых событий [398].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** назначение ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9) – эволокумаба** и алирокумаба** всем пациентам с СД 2 высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточным снижением ХЛНП на фоне приема максимально переносимых доз ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы для достижения целевого уровня ХЛНП и снижения риска сердечно-сосудистых событий [399,400].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** назначение ацетилсалициловой кислоты** в дозе 75-150 мг всем пациентам с СД 2 и ИБС с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий [401,402].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Терапия ацетилсалициловой кислотой** не показана пациентам с СД без сердечно-сосудистых заболеваний. При неэффективности ацетилсалициловой кислоте** необходимо назначение клопидогрела**** [403].

- **Рекомендуется** назначение двойной антиагрегантной терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту** и другие ингибиторы агрегации тромбоцитов (блокатор P2Y12 рецепторов), пациентам с ОКС и СД 2 с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий [403,404].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии*: Пациентам с ОКС после чрескожного вмешательства из препаратов группы блокаторов рецепторов P2Y12 предпочтителен прием прасугрела и тикагрелора**** [405,406].

- **Рекомендуется** дополнительное назначение к ацетилсалициловой кислоте** ривароксабана** в дозе по 2,5 мг 2 раза в сутки пациентам с СД 2, установленным АССЗ с

поражением нескольких сосудистых бассейнов, с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий [407].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Исследование COMPASS включило 27395 пациентов с установленными АССЗ (ИБС, перенесенный ИМ, заболевания периферических артерий), средний возраст пациентов составил 68 лет, 38% пациентов страдали СД. Согласно данным исследования комбинация ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловой кислоты** 100 мг в сутки по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой** 100 мг в сутки достоверно снижала частоту развития сердечно-сосудистых событий (инсульта на 42% , сердечно-сосудистой смерти на 22%). При принятии решения о назначении такой терапии необходимо оценивать риск кровотечений.*

- **Рекомендуется** проведение реваскуляризации миокарда у пациентов с СД 2 с острыми формами ИБС или с сохраняющийся ишемией миокарда на фоне оптимальной медикаментозной терапии с целью устранения миокардиальной ишемии [408,409].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Необходимость проведения ревакуляризации миокарда должна быть определена индивидуально в каждом конкретном клиническом случае, учитывающем тяжесть поражения коронарного русла, общее состояние пациента, наличие сопутствующих осложнений СД* [410,411].

Стратегия диспансерного наблюдения и реабилитации у пациентов с ИБС и СД 2 после реваскуляризации миокарда аналогична проводимой у пациентов без СД и представлена в соответствующих клинических рекомендациях [388].

Сахароснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом

Наличие у пациента с СД 2 ОКС не является показанием к переводу на инсулинотерапию при целевом диапазоне гликемии. Многие пациенты могут продолжать проводимую ранее сахароснижающую терапию [412]. Показания к назначению

инсулина в целом такие же, как у пациентов без ОКС. Пациенты с СД и ОКС с низким риском смерти/ИМ, у которых клинические и инструментально-лабораторные признаки ОКС ликвидируются на этапе поступления в клинику, могут находиться на предшествующей сахароснижающей терапии, включая современные препараты (иНГЛТ-2, арГПП-1, иДПП-4 (за исключением саксаглиптина**)), при условии, если она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии. В случае проведения процедур с применением рентгенконтрастных препаратов пациентам, получающим иНГЛТ2, препараты следует временно отменить. Следует избегать применения глибенкламида**, учитывая высокий риск развития гипогликемии и нарушения механизма ишемического прекондиционирования [145–147,412,413].

Метформин** противопоказан любым пациентам с СД и ОКС из-за риска развития лактатацидоза при развитии тканевой гипоксии и неизученного влияния на ранние и отдаленные клинические исходы ОКС [414]. Тиазолидиндионы у пациентов с СД 2 при развитии ОКС могут способствовать развитию ХСН, что служит основанием для их отмены [415,416].

7.5.3. Особенности хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа

Наиболее частая причина ХСН у пациентов с СД 2 является ИБС. Комплекс патофизиологических изменений (дисфункция автономной нервной системы, глюкотоксичность, оксидативный стресс) могут привести к значительному снижению коронанарного резерва и развитию ХСН в условиях отсутствия ИБС.

Диагностика

Принципы диагностики и постановки диагноза идентичны у пациентов с и без СД. Алгоритм диагностики ХСН представлен в соответствующих клинических рекомендациях [417,418].

- **Рекомендуется** исследование уровня натрийуретических пептидов (натрийуретический пептид B-типа и N-терминальный фрагмент натрийруретического пропептида B мозгового (NT-proBNP) в крови) у пациентов с СД 2 при подозрении на наличие ХСН с целью ее диагностики [390].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Исследование уровня натрийуретических пептидов у пациентов с СД 2 во многих случаях позволит определить генез одышки, особенно у пациентов с нефропатией.*

- **Рекомендуется** проведение ЭХО-КГ пациентам с СД 2 (как в общей популяции) при подозрении на ХСН для ее диагностики [390,417,418].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *ЭХО-КГ является наиболее широкодоступным методом диагностики у пациентов с подозрением на ХСН. Данное исследование позволяет оценить структуры и функции миокарда в целях уточнения диагноза ХСН (с сохраненной, средней или сниженной фракцией выброса) и определить тактику лечения. Проведение ЭХО-КГ может быть использовано в качестве начального теста, когда не доступно исследование натрийуретических пептидов.*

Лечение

Принципы лечения ХСН у пациентов с СД аналогичны таковым у лиц без СД и представлены в соответствующих клинических рекомендациях [417,418].

Вмешательства, которые применяются при лечении пациентов с ХСН для снижения заболеваемости и смертности, имеют такой же эффект при наличии или отсутствии СД.

Профилактика, диспансерное наблюдение и реабилитация

Стратегия профилактики, диспансерного наблюдения и реабилитации пациентов с СД 2 и ХСН предполагает устранение факторов риска ее прогрессирования (контроль АД, отказ от курения, соблюдение питьевого режима и контроль веса, ограничение потребления соли, поддержание целевого уровня липидов, динамические физические нагрузки) и представлена в соответствующих клинических рекомендациях [417,418].

Особенности сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 и ХСН

- **Рекомендуется** терапия иНГЛТ-2 пациентам с СД 2 с с целью снижения риска госпитализации по поводу ХСН [145–147,151,155].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *В исследованиях EMPAREG OUTCOME , CANVAS, DECLARE-TIMI58 продемонстрировано снижение госпитализации по поводу ХСН у пациентов с СД 2. В исследовании DECLARE применение дапаглифлозина привело к снижению комбинированной тточки (снижение сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН). У пациентов с ХСН со сниженной фрацией выброса ЛЖ ≤ 40% и СД 2 применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии сопровождалось значимым снижением риска прогрессирования сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти в сравнении с плацебо, а также улучшением симптоматики сердечной недостаточности* [145,146,419–421].

- **Рекомендуется** терапия метформином** у пациентов с СД 2 и ХСН (в том числе со сниженной фракцией выброса левого желудочка) для снижения прогрессирования ХСН [422].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Метформин** применяется в течение многих лет у пациентов с СД 2, хорошо изучена его безопасность при лечении пациентов с СД, в том числе с ХСН, однако он противопоказан пациентам с тяжелой почечной или печёночной недостаточностью, а также при декомпенсации ХСН из-за риска развития лактатацидоза.*

Для лекарственных средств, относящихся к другим классам сахароснижающих препаратов, однозначных преимуществ при использовании у лиц с ХСН не показано.

В исследованиях терапия арГПП-1 у пациентов с СД 2 и АССЗ не приводила к увеличению или уменьшению частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, в тоже время снижала риск сердечно-сосудистых событий [150,153,423,424].

Препараты сульфонилмочевины (кроме глибенкламида) и инсулина с осторожностью могут быть использованы у пациентов с СД 2 и ХСН (в добавление к другим сахароснижающим препаратам,

доказавшим снижение риска сердечно-сосудистых событий или при наличии противопоказаний к их применению) для достижения целевого уровня гликемического контроля [425]. *Клинические рандомизированные исследования с препаратами сульфонилмочевины при ХСН не проводились. В некоторых ретроспективных исследованиях препараты сульфонилмочевины у пациентов с СД 2 и ХСН не оказывали влияния на сердечно-сосудистую смертность* [426]. *В то же время в других исследованиях при сравнении с монотерапией метформином** монотерапия препаратами сульфанилмочевины приводила к увеличению сердечно-сосудистой смертности* [143,427].

- **Не рекомендуется** терапия саксаглиптином** у пациентов с СД 2 и ХСН, поскольку может способствовать увеличению частоты госпитализации по поводу ХСН [428].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Исследование SAVOR-TIMI 53 продемонстрировало увеличение госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН у пациентов с СД 2 и ХСН, получающих терапию саксаглиптином. Другие лекарственные препараты из группы иДПП-4 у пациентов с СД 2 и ХСН в крупных рандомизированных исследованиях (EXAMINE, TECOS, CARMELINA) не увеличивали риск декомпенсации ХСН и частоту госпитализаций в связи с ХСН* [429–431].

- **Не рекомендуется** применение тиазолидиндионов у пациентов с СД 2 и ХСН ввиду возможного увеличения риска прогрессирования ХСН [415,416].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Тиазолидиндионы приводят к задержке натрия и воды, увеличивая риск прогрессирования ХСН, в связи с чем их назначение не рекомендуется у пациентов с ХСН.*

7.5.4. Особенности заболеваний артерий нижних конечностей при сахарном диабете 2 типа

Заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК) у пациентов с СД рассматривается в рамках ССЗ. В настоящее время выявлены многочисленные факторы риска ЗАНК: генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза, возраст старше

45 лет, курения, АГ, ожирение, неудовлетворительный контроль и большая длительность СД, дислипидемия, ХБП, гипергомоцистенемия [274]. *Распространенность ЗАНК у пациентов с СД варьирует в пределах 10 – 40%, а при наличии хронических трофических язв нижних конечностей достигает 50%. Прогрессирование ЗАНК может привести к развитию критической ишемии* [274,432]. *Для длительно текущего СД 2, особенно осложненным ДН, характерно развитие атеросклероз Менкеберга – диффузный кальциноз средней оболочки артерии* [433]. *Единой классификация ЗАНК при СД в настоящее время нет. Использование раннее предлагаемых классификации Фонтейно-Покровского и Рутерфорда нецелесообразно, так как они не отражают степень тяжести хронической артериальной недостаточности при СД [3].*

Диагностика

- **Рекомендуется** проводить сбор жалоб и анамнеза, пальпаторную оценку пульсации артерий стопы и голени ежегодно всем пациентам с СД 2 для первичной диагностики ЗАНК [21,22,434].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Пальпаторная оценка пульсации артерий нижних конечностей может быть затруднена или невозможна у пациентов с выраженными периферическими отеками или значимой деформацией стопы и голени* [435].

Симптомы перемежающейся хромоты (боль, дискомфорт в мышцах нижних конечностей (чаще в икроножных мышцах, реже в ягодичной области, бедре и стопе), возникающее при физической нагрузке; наличие боли или дискомфорт в нижних конечностях в покое, усиливающиеся в положении лежа) могут отсутствовать у лиц с сопутствующей нейропатией. В этом случае, необходимо сделать акцент на осмотре конечностей с оценкой цвета кожи и состояния волосяного покрова [436].

- **Рекомендуется** использовать расчет лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) пациентам с СД 2 с клиническими проявлениями ЗАНК для скрининга заболевания [437,438].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *ЛПИ в норме превышает 0,9. ЛПИ >1,3 свидетельствует о ригидности артериальной стенки и требует подтверждения нарушения проводимости другими методами диагностики.*

Лечение

- **Рекомендуется** отказ от курения всем курящим пациентам с СД 2 с ЗАНК с целью профилактики прогрессирования ЗАНК [439,440].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** достижение и поддержание целевых показателей гликемии пациентам с СД 2 с ЗАНК с целью профилактики прогрессирования ЗАНК [3,39,441,442].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** достижение и поддержание целевых показателей ХЛНП пациентам СД 2 с ЗАНК для профилактики прогрессирования ЗАНК [390].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** постоянный прием антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота 75 - 100 мг в день) пациентам СД 2 с ЗАНК для профилактики прогрессирования осложнения [390].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** поддержание целевого уровня АД пациентам с СД 2 и ЗАНК для профилактики прогрессирования осложнения [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** гипокалорийное питание и, по возможности, интенсификация физических нагрузок пациентам с СД 2 и ЗАНК и избыточной массой тела для снижения веса [3,443,444].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Реабилитация

Реабилитация пациентов включает в себя поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного и липидного обмена, АД, обучение правилам ухода за ногами, при необходимости профессиональный подиатрический уход [445].

Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактические мероприятия при ЗАНК должны быть направлены на поддержание кровотока пораженной конечности, предотвращения формирования трофических язв и потери конечности [3,443].

7.5.5. Особенности критической ишемии нижних конечностей при сахарном диабете 2 типа

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) - состояние, при котором имеет место выраженное снижение кровотока по магистральным артериям нижних конечностей, приводящее к гипоксии мягких тканей и угрожающее их жизнеспособности.

Классификация - отсутствует.

Диагностика

Диагноз КИНК ставится на основании:

- постоянная ишемическая боль в покое, требующая регулярного обезболивания в течение более чем двух недель;
- наличие язвы или гангрены пальцев или стопы на фоне систолического давления в тибиальных артериях ≤ 50 мм.рт.ст. или пальцевого давления ≤ 30 мм.рт.ст. [439,443].
- **Рекомендуется** проведение ультразвукового дуплексного сканирования, определения парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрии), а при принятии решения об оперативном лечении – ангиографии артерий нижней конечности или магнитно-резонансной ангиографии, пациентам с СД 2 и клинической картиной КИНК для верификация уровня поражения [443,446].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: *В связи с необходимостью применения йодсодержащего контрастного вещества процедура должна проводиться с осторожностью в связи с риском развития контраст- индуцированной нефропатии и (редко) тяжелых аллергических реакций. Необходимо проводить профилактику контрастиндуцированной нефропатии в всех пациентов с СД 2 (оценка СКФ, отмена петлевых диуретиков, блокаторов рецепторов ангиотензина II, иНГЛТ-2 и метформина, назначение регидратационной терапии в раннем периоперационном периоде).*

Лечение

- **Рекомендуется** срочная госпитализация в отделение сосудистой хирургии многопрофильного стационара пациентов с СД 2 и КИНК для проведения реваксуляризации конечности [439,443,447,448].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарий: *Решение вопроса о методе реваксуляризации может быть принято ангиохирургом совместно с рентгенэндоваскулярным хирургом и эндокринологом. Для пациентов с СД 2 и претерминальной стадией ХБП необходимо наличие отделения гемодиализа при выборе лечебного учреждения.*

Реабилитация

- **Рекомендуется** активное динамическое наблюдение врача-эндокринолога и врача-сердечно-сосудистого хирурга с контролем ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей 1 раз в 3 месяца, постоянное применение двухкомпонентной дезагрегантной терапии (клопидогрел**/ + ацетилсалициловая кислота**) в течение не менее 6 месяцев пациентам с СД 2 после проведения реваскуляризирующего вмешательства для профилактики рестеноза артериального русла [449,450].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** назначение трехкомпонентоной терапии с применением непрямых антикоагулянтов пациентам с СД 2 и высоким риском рестеноза/ретромбоза в раннем послеоперационном периоде после проведения реваскуляризирующего вмешательства для профилактики рестеноза и раннего ретромбоза артериального русла [18,451–453].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: *Проведение антикоагулянтной и двойной дезагрегантной терапии у пациентов с СД требует оценки состояния глазного дна и своевременного проведения ЛКС* [274].

Профилактика и диспансерное наблюдение

Основой профилактики развития КИНК являются достижение и поддержание индивидуальных значений гликемии и контроль сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, достижение и поддержание индивидуальных значений АД и ХЛНП), регулярные физические нагрузки. Пациенты, перенесшие реваскуляризацию артерий нижних конечностей по поводу КИНК, нуждаются в динамическом наблюдении эндокринолога, хирурга по месту жительства. с проведением ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей через 3 и 6 месяцев после оперативного лечения, далее 2 раза в год.

7.6. Особенности лечения сахарного диабета 2 типа при беременности

Беременность, развившаяся на фоне СД, сопровождается риском для здоровья матери и плода. Планирование беременности и поддержание физиологических значений уровня глюкозы у беременных с СД позволяет снизить частоту осложнений и течения и исходов беременности [454,455].

- **Рекомендуется** планирование беременности у пациенток с СД 2 для профилактики развития пороков плода и неблагоприятных исходов беременности как для матери, так и для плода [454,456,457].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Эффективный метод контрацепции следует применять до тех пор, пока не будет проведено надлежащее обследование и подготовка к беременности. При планировании беременности необходимо определение уровня HbA_{1c}, креатинина сыворотки крови, соотношение альбумин/креатинин мочи, уровня ТТГ, назначение фолиевой кислоты** в дозе не менее 400 мкг, препаратов йодида калия** 150 мкг.*

- **Рекомендуется** достижение компенсации углеводного обмена за 3-4 месяца до зачатия пациенткам с СД 2, планирующим беременность, для снижения риска развития пороков у плода и профилактики неблагоприятных исходов беременности [458,459].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Цели лечения в этот период соответсвуют: HbA_{1c} < 6.5%, глюкоза плазмы натощак/перед едой < 6,1 ммоль/л, глюкоза плазмы через 2 ч после еды < 7,8 ммоль/л . Необходимо информирование пациенток с СД 2 и членов ее семьи о возможных рисках для матери и плода при отсутствии удовлетворительной компенсации углеводного обмена на момент зачатия и во время беременности.*

- **Рекомендуется** перевод на инсулинотерапию пациенток с СД 2, планирующих беременность, для поддержания стабильной компенсации углеводного обмена [460,461].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии*: При планировании беременности необходимо перевести пациентку с СД 2 на инсулинотерапию, в связи с отсутствием проницаемости плаценты для препаратов инсулина* [462–465]. *В случае наступления беременности на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами, необходимо прием препаратов отменить и инициировать инсулинотерапию.*

- **Рекомендуется** отменить прием иАПФ пациенткам с СД 2, планирующим беременность, для предупреждения тератогенного влияние данных препаратов [466].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** отменить прием ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы пациенткам с СД 2, планирующим беременность, для предупреждения тератогенного влияния данных препаратов [467].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** консультация врача-офтальмолога с биомикроскопией глазного дна под мидриазом пациенткам с СД 2, планирующим беременность, для оценки наличия и выраженности ретинопатии [468].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** оценка стадии ХБП, консультация нефролога пациенткам с СД 2, планирующим беременность, для оценки наличия и выраженности патологии почек [469–472].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** ежедневный самоконтроль гликемии во время беременности у пациенток с СД 2 - не менее 7 раз в сутки (перед и через 1 час после приемов пищи, на ночь), при плохом самочувствии, при необходимости (риск гипогликемии, титрация дозы пролонгированного инсулина) – в 3 и 6 ч для оценки степени достижения целевых показателей гликемического контроля и своевременной коррекции терапии в целях снижения риска преэкламсии, неблагоприятных исходов беременности и родоразрешения [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5

- **Рекомендуется** интенсифицированная инсулинотерапия в режиме многократных инъекций инсулина пациенткам с СД 2, планирующим беременность и во время беременности для поддержания стабильной компенсации углеводного обмена [473,474].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *Необходимо структурированное обучение пациенток с СД 2 принципам интенсифицированной инсулинотерапии в базис-болюсном режиме. Возможен перевод на помповую инсулинотерапию на этапе планирования беременности* [474].

- **Рекомендуется** поддержание целевых значений гликемического контроля пациенткам с СД 2 во время беременности: глюкоза плазмы натощак/перед едой/перед сном/3 ч <5,3 ммоль/л; глюкоза плазмы через 1 час после еды < 7,8 ммоль/л или через 2 часа после еды <6,7 ммоль/л; HbA_{1c} < 6,0 % для снижения рисков неблагоприятных исходов беременности для матери и плода [475–479].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** мультидисциплинарный подход к ведению беременности у пациенток с СД 2: наблюдение врача-акушера-гинеколога, врача-эндокринолога и врача-терапевта или врача общей практики для обеспечения комплексного ведения беременности и профилактики неблагоприятных исходов беременности [480,481].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Срок и метод родоразрешения определяется акушерскими показаниями. Для обеспечения комплексного подхода к родоразрешению и послеродовому ведению рекомендуется родоразрешение в специализированном роддоме.*

7.7. Особенности сахарного диабета 2 типа в пожилом возрасте

Единого определения понятия «пожилой возраст» не существует.

Применительно к медицинским рекомендациям в развитых странах наиболее часто определение «пожилой возраст» относится к лицам старше 65 лет [482,483].

Диагностические критерии СД в пожилом возрасте не отличаются от таковых для всей популяции в целом (см. раздел «Диагностика»). Однако следует учитывать, что у части пожилых

пациентов показатели HbA_{1c} могут быть неточными из-за сопутствующих заболеваний, влияющих на продолжительность жизни эритроцитов [9].

Особенности СД 2 у лиц пожилого возраста [4]:

- Клинические:

- часто бессимптомное течение (отсутствие специфических жалоб на полиурию, жажду, сухость во рту);
- нередко наличие микро- и макроангиопатий уже на момент выявления СД;
- множественная коморбидная патология.

- Лабораторные:

- отсутствие гипергликемии натощак у ряда пациентов;
- частое преобладание изолированной постпрандиальной гипергликемии;
- повышение почечного порога для глюкозы с возрастом.

- Психосоциальные:

- течение заболевания в условиях социальной изоляции и недостаточной материальной обеспеченности;
- нарушение когнитивных функций (снижение памяти, обучаемости и др.).

Лечение

Выбор индивидуальных целей лечения у пожилых пациентов с СД (показатели контроля углеводного обмена):

Выбор идивидуальных целей лечения у пожилых пациентов с СД 2 зависит от многих факторов: ожидаемой продолжительности жизни пациента; коморбидной патологии, прежде всего состояния сердечно-сосудистой системы; риска гипогликемических состояний; сохранности когнитивных функций; категории функциональной активности [482,484].

Определение функциональных категорий пожилых пациентов с СД:

Пожилые пациенты с СД 2 нуждаются в персонализации рекомендаций с учетом разного уровня зависимости от посторонней помощи [484].

- ○ Категория пациентов: функционально независимые

Пациенты, которые могут проживать независимо, не нуждаются в посторонней поддержке в мероприятиях повседневной активности (либо в минимальном объеме).

- ○ Категория пациентов: функционально зависимые

Пациенты, которые имеют нарушения в выполнении обычных мероприятий повседневной активности (например одевание, процедуры личной гигиены), что увеличивает потребность в дополнительной медицинской и социальной поддержке и риск госпитализаций.

Среди этих пациентов со сниженной функциональной активностью две группы требуют особого рассмотрения (с синдромом старческой астении и с деменцией).

Подкатегория А:

Старческая астения. Пациенты с этим синдромом характеризуются повышенной утомляемостью, снижением веса, ограничением мобильности и мышечной силы, увеличением риска падений.

Подкатегория В:

Деменция. У пациентов с деменцией имеются когнитивные нарушения, которые приводят к потере возможности самообслуживания (снижение памяти, ориентации во времени и пространстве, изменения личности). Соматически пациенты с деменцией могут одлительно оставаться сохранными.

- ○ Категория пациентов: завершающий этап жизни

Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 мес.

Алгоритм выбора индивидуальных целевых показателей углеводного обмена у у пациентов пожилого возраста по HbA_{1c} представлен в табл. 28.

Таблица 28. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии при СД в пожилом возрасте по HbA_{1c}[1] [3]

Категории пациентов	**Пожилой возраст**	
	Функцио-нально независимые	**Функционально зависимые**

Клинические характеристики/ риски		Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний[2] и/или риска тяжелой гипогликемии[3]	7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	< 8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими				

[1] Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

[2] ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/ стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

[3] Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5, деменция.

Примечание: Следует учесть, что даже в пожилом возрасте ожидаемая продолжительность жизни может быть достаточно высокой и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения.

Особенности питания

Диетические ограничения, в том числе для снижения массы тела, следует использовать с осторожностью и лишь в том случае, если они приводят к клинически значимому улучшению углеводного или липидного обмена, уровня АД или других важных показателей состояния здоровья. Следует помнить о потенциально неблагоприятном влиянии гипокалорийного питания на костную ткань, поступление витаминов, развите саркопении.

Нет необходимости рекомендовать строго определенное количество углеводов пожилым пациентам с нормальной массой тела, не получающим инсулинотерапию. При использовании

инсулина короткого (ультракороткого) действия возможна практически ориентированная оценка количества углеводов в пище

Особенности физической активности

Регулярный физические нагрузки очень желательны, но они должны быть строго индивидуализированы в соответствии с общим физическим состоянием пациента, наличием и тяжестью осложнений и сопутствующих заболеваний. Рекомендуются прогулки по 30–60 мин ежедневно или через день.

Медикаментозная терапия

Требования к сахароснижающим препаратам у пожилых пациентов с СД 2:

- минимальный риск гипогликемии;
- отсутствие нефро-, гепато- и кардиотоксичности;
- минимальное взаимодействие с другими лекарственными препаратами;
- удобство применения.

Следует учитывать, что достаточно часто у пожилых пациентов сахароснижающая терапия может быть избыточной, что увеличивает риск гипогликемий. В этом случае может быть проведена деинтенсификация (депрескрайбинг, упрощение) лечения, особенно у пациентов с достигнутым в рамках индивидуальной цели HbA_{1c}. Деинтенсификация лечения может быть осуществлена посредством уменьшения дозы, переводом на препарат с низким риском гипогликемий, отмены медикаментозной терапии.

- **Рекомендуется** использовать метформин у пациентов с СД 2 пожилого возраста для инициации сахароснижающей терапии (при условии его применения с учетом противопоказаний) [3,482,483,485].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** использование сахароснижающих препаратов с низким риском гипогликемий пациентам СД 2 пожилого возраста для осуществления безопасной терапии СД [3,482,483,485].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *иДПП-4 обладают благоприятным профилем безопасности, сохраняют свою эффективность независимо от возраста, не увеличивают массу тела, могут применяться при снижении функции почек и достаточно хорошо изучены у лиц пожилого возраста* [486–492]

Препараты иДПП-4 предпочтительнее ПСМ для интенсификации терапии у лиц пожилого возраста в связи с низким риском гипогликемий [492].

иНГЛТ-2 показали значимые преимущества у лиц с АССЗ и ХСН, однако у пожилых пациентов применяются с осторожностью (имеют инструкционные ограничения по возрасту). Следует учитывать риск развития гиповолемии и ортостатической гипотензии у пожилых.

арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) показали значимые преимущества у пациентов с АССЗ), однако у части пожилых пациентов снижение массы тела может быть нежелательно.

- **Рекомендуется** соблюдать большую осторожность при использовании препаратов сульфонилмочевины у пожилых пациентов с СД 2 в связи с риском развития гипогликемий [482,483,485].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Осторожность в отношении назначения препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) пожилым пациентам обсуловлена увеличивающимся с возрастом риском гипогликемий* [493]. *Прием ПСМ начинают с доз, вполовину меньших, чем в более молодом возрасте; у лиц с нерегулярным режимом питания прием ПСМ длительного действия нежелателен; в отдельных случаях более предпочтительны короткодействующие препараты. Глибенкламид не рекомендован пожилым пациентам с СД 2 в связи с наибольшим риском гипогликемий среди ПСМ* [494,495].

- **Не рекомендуется** применение ТЗД пациентам с СД 2 пожилого возраста в связи с возможными нежелательными побочными эффектами [3,482,483,485].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *ТЗД могут способствовать задержке жидкости и ухудшать течение часто встречающейся у пожилых пациентов с ХСН* [496]*, а также увеличивать риск переломов* [497].

- **Рекомендуется** начинать инсулинотерапию с наиболее простых режимов: с базальных инсулинов (НПХ, гларгин**, детемир**, деглудек**) или комбинированных препаратов (готовых смесей инсулинов/аналогов инсулина и готовой комбинации аналогов инсулина) пациентам с СД 2 пожилого возраста в случае клинической необходимости для улучшения гликемического контроля [3,482,483,485].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *интенсифицированная инсулинотерапия возможна только при сохранении когнитивных функций пожилого пациента, после обучения основным правилам инсулинотерапии и самоконтроля уровня гликемии. У пациентов с СД 2, ранее длительно получавших интенсифицированную инсулинотерапию, в случае появления когнитивных нарушений следует рассмотреть более простой режим (например, перевод на готовые смеси инсулина).*

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 1 раз в 3 мес	С	5
2.	Даны рекомендации пациенту по самоконтролю гликемии с помощью глюкометра: в дебюте заболевания и при недостижении целевых уровней гликемического контроля – не менее 4 раз в сутки; не менее 4 раз в сутки на интенсифицированной инсулинотерапии; не менее 1 раза в сутки на диетотерапии; не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю на пероральной сахароснижающей терапии и/или арГПП-1 и/или базальном инсулине; не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю на готовых смесях инсулина	В	2
3.	Выполнен общий (клинический) анализ крови не реже 1 раза в год	С	5
4.	Выполнен биохимический анализ крови (белок общий, кальций общий, общий холестерин, ХЛНП, триглицериды, билирубин, мочевина, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, калий, натрий) не реже 1 раза в год	С	5
5.	Выполнено исследование СКФ не реже 1 раза в год	С	5
6.	Выполнен общий анализ мочи не реже 1 раза в год	С	5
7.	Выполнено исследование биохимического анализа утренней порции мочи (альбумин или альбумин/креатинин) не реже 1 раза в год	С	5
8.	Выполнено ЭКГ исследование не реже 1 раза в год	С	5
9.	Выполнен осмотр мест инъекций инсулина (у пациентов на инсулинотерапии) не реже 1 раза в 6 месяцев	А	2
10.	Выполнено комплексное обследование стоп (визуальный осмотр, оценка вибрационной, тактильной и температурной чувствительности нижних конечностей, определение пульсации на артериях стоп не реже 1 раза в год	В	3

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
11.	Выполнено определение индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и целевых значений гликемии натощак, через 2 часа после еды и на ночь	B	3
12.	Проведено назначение/оптимизация сахароснижающей терапии для улучшения показателей гликемического контроля	A	1
13.	Проведена консультация врача-офтальмолога с биомикроскопией глазного дна под мидриазом	C	5
14.	Проведены обучающие мероприятия («школа диабета»/индивидуальное обучение)	C	4

Список литературы

1. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva; 2006;

2. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva; 1999;

3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ, et al. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. *Сахарный диабет* [Internet]. 2019;22(1S). doi: 10.14341/DM221S1

4. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. МИА; 2016; 576 p.

5. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β-Cell–Centric Classification Schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179–186. doi: 10.2337/dc15-1585

6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017; 148 p.

7. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет* [Internet]. 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17

8. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva; 2013;

9. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S13–S28. doi: 10.2337/dc19-S002

10. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia [Internet]. Geneva; 2006; 50 p.

11. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva; 2011;

12. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Москва: МИА; 2011; 808 p.

13. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):222–232. doi: 10.1038/nrendo.2016.15

14. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S34–S45. doi: 10.2337/dc19-S004

15. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3(1):1–150.

16. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1984;102(4):527–532.

17. Klein R. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):244–249. doi: 10.1001/archopht.1989.01070010250031

18. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S124–S138. doi: 10.2337/dc19-S011

19. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic Somatic Neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1458–1486. doi: 10.2337/diacare.27.6.1458

20. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal symmetric polyneuropathy: A definition for clinical research: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the

American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2005;64(2):199–207. doi: 10.1212/01.WNL.0000149522.32823.EA

21. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg*. 2016;63(2):3S-21S. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.003

22. Hart T, Milner R, Cifu A. Management of a Diabetic Foot. *JAMA*. 2017;318(14):1387–1388. doi: 10.1001/jama.2017.11700

23. González-Lao E, Corte Z, Simón M, Ricós C, Coskun A, Braga F, et al. Systematic review of the biological variation data for diabetes related analytes. *Clin Chim Acta*. 2019;488:61–67. doi: 10.1016/j.cca.2018.10.031

24. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):475–487. doi: 10.1007/s13300-017-0265-4

25. Силко ЮВ, Никонова ТВ, Иванова ОН, Степанова СМ, Шестакова МВ, Дедов ИИ. Латентный аутоиммунный диабет взрослых: информативность аутоантител. *Терапевтический архив (архив до 2018 г)* [Internet]. 2016;88(10):42–45. doi: 10.17116/terarkh2016881042-45

26. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, Krischer JP, Yu L, Mahon J, et al. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2615–2620. doi: 10.2337/dc13-0425

27. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504–2508. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4

28. Shepherd M, Sparkes AC, Hattersley AT. Genetic testing in maturity onset diabetes of the young (MODY): a new challenge for the diabetic clinic. *Pract Diabetes Int*. 2001;18(1):16–21. doi: 10.1002/pdi.108

29. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and Biochemical Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes: Correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 2007;30(4):911–917. doi: 10.2337/dc06-1426

30. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of Androgen Deficiency in Late-Onset Hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1508–1516. doi: 10.1210/jc.2011-2513

31. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen T-P, Haring R, et al. Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and the Metabolic Syndrome in Men: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Observational Studies. Cignarella A, editor. *PLoS One*. 2014;9(7):e100409. doi: 10.1371/journal.pone.0100409

32. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress London 2017.

33. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ, Роживанов РВ, Терехова АЛ, Зилов АВ, et al. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчинс сахарным диабетом. *Ожирение и метаболизм* [Internet]. 2017;14(4):83–92. doi: 10.14341/DM9944

34. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59(11):2298–2307. doi: 10.1007/s00125-016-4065-6

35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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;352(9131):854–865.

36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837–853.

37. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*.

2008;358(24):2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743

38. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431

39. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987

40. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187–192. doi: 10.2337/dc08-9026

41. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ, et al. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* [Internet]. 2011;14(4):6–17. doi: 10.14341/2072-0351-5810

42. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577–1596. doi: 10.1007/s00125-012-2534-0

43. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1089–1100. doi: 10.2337/dc16-0024

44. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473–1478. doi: 10.2337/dc08-0545

45. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685–696. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5

46. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117–125. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X

47. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–1278. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1

48. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272

49. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003

50. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397–1405. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4

51. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5

52. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547–1559. doi: 10.1056/NEJMoa0801317

53. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(5):922–944. doi: 10.1097/HJH.0000000000001276

54. Grenier J, Goodman SG, Leiter LA, Langer A, Teoh H, Bhatt DL, et al. Blood Pressure Management in Adults With Type 2 Diabetes: Insights From the Diabetes Mellitus Status in Canada (DM-SCAN) Survey. *Can J Diabetes*. 2018;42(2):130–137. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.01.005

55. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575–1585. doi: 10.1056/NEJMoa1001286

56. ГОСТ Р ИСО 15197-2015 Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. Москва: Стандартинформ; 2015; 41 p.

57. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S61–S70. doi: 10.2337/dc19-S006

58. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470

59. Sheppard P, Bending J, Huber J. Pre- and post-prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. *Pract Diabetes Int*. 2005;22(1):15–22. doi: 10.1002/pdi.733

60. Boutati EI, Raptis SA. Self-Monitoring of Blood Glucose as Part of the Integral Care of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl_2):S205–S210. doi: 10.2337/dc09-S312

61. Harris MI. Frequency of Blood Glucose Monitoring in Relation to Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(6):979–982. doi: 10.2337/diacare.24.6.979

62. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2000;17(11):755–761.

63. Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WAB, et al. Self-Monitoring of Blood Glucose in Patients With Type 2 Diabetes Who Are Not Using Insulin: A systematic review. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1510–1517. doi: 10.2337/diacare.28.6.1510

64. Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: A blinded, randomized trial. *Am J Med*. 2005;118(4):422–425. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.12.006

65. Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2007;50(3):510–515. doi: 10.1007/s00125-006-0581-0

66. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ*. 2007;335(7611):132. doi: 10.1136/bmj.39247.447431.BE

67. Allemann S, Houriet C, Diem P, Stettler C. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(12):2903–2913. doi: 10.1185/03007990903364665

68. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus:a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(4):671–681. doi: 10.1185/030079906X96308

69. McGeoch G, Derry S, Moore RA. Self-monitoring of blood glucose in type-2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(6):423–440. doi: 10.1002/dmrr.749

70. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-Analysis of the Benefits of Self-Monitoring of Blood Glucose on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: An Update. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(12):775–784. doi: 10.1089/dia.2009.0091

71. St John A, Davis WA, Price CP, Davis TME. The value of self-monitoring of blood glucose: a review of recent evidence. *J Diabetes Complications*. 2010;24(2):129–141. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2009.01.002

72. Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, Munjas B, Suttorp MJ, Zhou A, et al. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care*. 2008;14(7):468–475.

73. Ham P. Glycemic control in the hospital: what to do when experts disagree. *Am Fam Physician*. 2010;81(9):1078.

74. Lewandrowski K. Point-of-care testing: an overview and a look to the future (circa 2009, United States). *Clin Lab Med*. 2009;29(3):421–432. doi: 10.1016/j.cll.2009.06.015

75. Klonoff DC, Perz JF. Assisted Monitoring of Blood Glucose: Special Safety Needs for a New Paradigm in Testing Glucose. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(5):1027–1031. doi: 10.1177/193229681000400501

76. World Health Organization. WHO injection safety. Fact sheet No. 231. Revised May 2016. Geneva; 2016;

77. Thompson ND, Perz JF. Eliminating the blood: ongoing outbreaks of hepatitis B virus infection and the need for innovative glucose monitoring technologies. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(2):283–288. doi: 10.1177/193229680900300208

78. Jovanovic L, Savas H, Mehta M, Trujillo A, Pettitt DJ. Frequent Monitoring of A1C During Pregnancy as a Treatment Tool to Guide Therapy. *Diabetes Care*. 2011;34(1):53–54. doi: 10.2337/dc10-1455

79. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002;48(3):436–472.

80. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. *Diabetologia*. 2007;50(10):2042–2043. doi: 10.1007/s00125-007-0789-7

81. Driskell OJ, Holland D, Waldron JL, Ford C, Scargill JJ, Heald A, et al. Reduced Testing Frequency for Glycated Hemoglobin, HbA 1c , Is Associated With Deteriorating Diabetes Control. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2731–2737. doi: 10.2337/dc14-0297

82. Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the Inte. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2399–2400. doi: 10.2337/dc07-9925

83. Sacks DB. Measurement of Hemoglobin A1c: A new twist on the path to harmony. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2674–2680. doi: 10.2337/dc12-1348

84. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631–1640. doi: 10.2337/dc17-1600

85. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. doi: 10.2337/dci19-0028

86. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline J-P, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):55–73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6

87. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):365–374. doi: 10.7326/M16-2855

88. Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S2):S4–S11. doi: 10.1089/dia.2017.0024

89. Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, Leelarathna L, Rayman G, Wilmot EG. Optimising use of rate-of-change trend arrows for insulin dosing decisions using the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2019;16(1):3–12. doi: 10.1177/1479164118795252

90. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement_1):S120–S143. doi: 10.2337/dc14-S120

91. 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):2669–2701. doi: 10.2337/dci18-0033

92. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(10):1637–1658. doi: 10.1016/j.jand.2017.03.023

93. Mudaliar U, Zabetian A, Goodman M, Echouffo-Tcheugui JB, Albright AL, Gregg EW, et al. Cardiometabolic Risk Factor Changes Observed in Diabetes Prevention Programs in US Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. Wareham NJ, editor. *PLOS Med*. 2016;13(7):e1002095. doi: 10.1371/journal.pmed.1002095

94. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;163(6):437–451. doi: 10.7326/M15-0452

95. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle Weight-Loss Intervention Outcomes in Overweight and Obese Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(9):1447–1463. doi: 10.1016/j.jand.2015.02.031

96. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with

type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(2):157–170. doi: 10.1007/s10654-017-0352-x

97. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M, Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine TNA. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(11):1621–1630.

98. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000259. doi: 10.1136/bmjdrc-2016-000259

99. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541–551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1

100. Mottalib A, Salsberg V, Mohd-Yusof B-N, Mohamed W, Carolan P, Pober DM, et al. Effects of nutrition therapy on HbA1c and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Nutr J*. 2018;17(1):42. doi: 10.1186/s12937-018-0351-0

101. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389

102. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*. 2017;7(12):304. doi: 10.1038/s41387-017-0006-9

103. Emadian A, Andrews RC, England CY, Wallace V, Thompson JL. The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. *Br J Nutr*. 2015;114(10):1656–1666. doi: 10.1017/S0007114515003475

104. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, et al. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion. *JAMA*. 2018;319(7):667–679. doi: 10.1001/jama.2018.0245

105. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Lampousi A-M, Knüppel S, Iqbal K, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1462–1473. doi: 10.3945/ajcn.117.153148

106. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;88:22–33. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.05.011

107. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):765–777. doi: 10.3945/ajcn.113.082826

108. Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, Higgs S, Lluch A, Ness AR, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes*. 2016;40(3):381–394. doi: 10.1038/ijo.2015.177

109. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(10):1659–1679. doi: 10.1016/j.jand.2017.03.022

110. Bowen ME, Cavanaugh KL, Wolff K, Davis D, Gregory RP, Shintani A, et al. The diabetes nutrition education study randomized controlled trial: A comparative effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education. *Patient Educ Couns*. 2016;99(8):1368–1376. doi: 10.1016/j.pec.2016.03.017

111. Savoca MR, Miller CK, Ludwig DA. Food habits are related to glycemic control among people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(4):560–566. doi: 10.1016/j.jada.2004.01.013

112. Arnold L, Mann JI, Ball MJ. Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1651–1654. doi: 10.2337/diacare.20.11.1651

113. Marran KJ, Davey B, Lang A, Segal DG. Exponential increase in postprandial blood-glucose exposure with increasing carbohydrate loads using a linear carbohydrate-to-insulin ratio. *South African Med J*. 2013;103(7):461–463. doi: 10.7196/samj.6382

114. Rossi MCE, Nicolucci A, Di Bartolo P, Bruttomesso D, Girelli A, Ampudia FJ, et al. Diabetes Interactive Diary: A New Telemedicine System Enabling Flexible Diet and Insulin Therapy While Improving Quality of Life: An open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care*. 2010;33(1):109–115. doi: 10.2337/dc09-1327

115. Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, Wynne A, Vlajnic A, Hollander P, et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1305–1310. doi: 10.2337/dc07-2137

116. Tunbridge FK, Home PD, Murphy M, Alberti KG. Does flexibility at mealtimes disturb blood glucose control on a multiple insulin injection regimen? *Diabet Med*. 1991;8(9):833–838. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb02121.x

117. Huckvale K, Adomaviciute S, Prieto JT, Leow MK-S, Car J. Smartphone apps for calculating insulin dose: a systematic assessment. *BMC Med*. 2015;13(1):106. doi: 10.1186/s12916-015-0314-7

118. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. Washington; 2015;

119. Hegde S V., Adhikari P, M N, D'Souza V. Effect of daily supplementation of fruits on oxidative stress indices and glycaemic status in type 2 diabetes mellitus. *Complement Ther Clin Pract*. 2013;19(2):97–100. doi: 10.1016/j.ctcp.2012.12.002

120. Shin JY, Kim JY, Kang HT, Han KH, Shim JY. Effect of fruits and vegetables on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66(4):416–425. doi: 10.3109/09637486.2015.1025716

121. Petersen KS, Clifton PM, Blanch N, Keogh JB. Effect of improving dietary quality on carotid intima media thickness in subjects with type 1 and type 2 diabetes: a 12-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):771–779. doi: 10.3945/ajcn.115.112151

122. Viguiliouk E, Kendall CWC, Blanco Mejia S, Cozma AI, Ha V, Mirrahimi A, et al. Effect of tree nuts on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled dietary trials. *PLoS One*. 2014;9(7):e103376. doi: 10.1371/journal.pone.0103376

123. Hollænder PLB, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):556–572. doi: 10.3945/ajcn.115.109165

124. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, Mann J. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):65–79. doi: 10.3945/ajcn.113.081521

125. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014;349:g4490. doi: 10.1136/bmj.g4490

126. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, Moran JL, Cheong K, MacIsaac RJ, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(3):703–709. doi: 10.2337/dc10-1723

127. Azadbakht L, Fard NRP, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):55–57. doi: 10.2337/dc10-0676

128. Chiavaroli L, de Souza RJ, Ha V, Cozma AI, Mirrahimi A, Wang DD, et al. Effect of Fructose on Established Lipid Targets: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Feeding Trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e001700. doi: 10.1161/JAHA.114.001700

129. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity. *Circulation*. 2016;133(2):187–225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585

130. Blomster JI, Zoungas S, Chalmers J, Li Q, Chow CK, Woodward M, et al. The relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1353–1359. doi: 10.2337/dc13-2727

131. Ahmed AT, Karter AJ, Warton EM, Doan JU, Weisner CM. The relationship between alcohol consumption and glycemic control among patients with diabetes: the Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry. *J Gen Intern Med*. 2008;23(3):275–282. doi: 10.1007/s11606-007-0502-z

132. Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(5):366–375. doi: 10.1016/j.numecd.2010.05.001

133. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington; 2018;

134. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001;286(10):1218–1227. doi: 10.1001/jama.286.10.1218

135. Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, Bray GA, Evans G, Gregg EW, et al. Lifestyle Change and Mobility in Obese Adults with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1209–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1110294

136. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and Type 2 Diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2692–2696. doi: 10.2337/dc10-1548

137. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of Aerobic and Resistance Training on Hemoglobin A 1c Levels in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2010;304(20):2253–2262. doi: 10.1001/jama.2010.1710

138. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2012;172(17):1285–1295. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3130

139. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065–2079. doi: 10.2337/dc16-1728

140. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(11):942–961. doi: 10.1111/obr.12317

141. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2011;111(6):1554–1560. doi: 10.1152/japplphysiol.00921.2011

142. U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. 2008;

143. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):740–751. doi: 10.7326/M15-2650

144. Federation ID. IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. Brussels: International Diabetes Federation; 2017; 34 p.

145. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720

146. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925

147. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389

148. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827

149. 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. *Lancet*. 2019;:pii: S0140-6736(19)31149-3 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3

150. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141

151. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X

152. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):105–113. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30412-6

153. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827

154. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868

155. Singh AK, Singh R. Heart failure hospitalization with SGLT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and observational studies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(4):299–308. doi: 10.1080/17512433.2019.1588110

156. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;137(2):119–129. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268

157. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839–848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011

158. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):131–138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X

159. Erpeldinger S, Rehman MB, Berkhout C, Pigache C, Zerbib Y, Regnault F, et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2016;16(1):39. doi: 10.1186/s12902-016-0120-z

160. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;124:57–65. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.022

161. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ, et al. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015). *Сахарный диабет*. 2015;18(1):5–23. doi: 10.14341/DM201515-23

162. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*. 2005;28(2):260–265. doi: 10.2337/diacare.28.2.260

163. Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, Candeloro P, Marinelli Andreoli A, Marzotti S, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Insulin Glargine Given in the Evening as Compared With in the Morning in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):503–512. doi: 10.2337/dc14-0649

164. Wang Z, Hedrington MS, Gogitidze Joy N, Briscoe VJ, Richardson MA, Younk L, et al. Dose-Response Effects of Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1555–1560. doi: 10.2337/dc09-2011

165. Cai X, Gao X, Yang W, Ji L. Comparison between insulin degludec/liraglutide treatment and insulin glargine/lixisenatide treatment in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(17):1789–1798. doi: 10.1080/14656566.2017.1400011

166. Gough SCL, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 di. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):885–893. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70174-3

167. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2026–2035. doi: 10.2337/dc16-0917

168. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2009;180(4):385–397. doi: 10.1503/cmaj.081041

169. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2007;(2):CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613.pub3

170. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(2):184–189. doi: 10.1016/j.diabres.2008.04.007

171. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080–3086. doi: 10.2337/diacare.26.11.3080

172. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-Week, Randomized, Parallel, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin as Add-On Therapy to Oral Glucose-Lowering Drugs in Insulin-Naive People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1269–1274. doi: 10.2337/dc05-1365

173. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemen M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(4):386–394. doi: 10.1111/dom.12438

174. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes, Obes Metab*. 2016;18(4):366–374. doi: 10.1111/dom.12618

175. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemen M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extensi. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(12):1142–1149. doi: 10.1111/dom.12532

176. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723–732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692

177. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Skjøth T V., et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-

year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med*. 2013;30(11):1298–1304. doi: 10.1111/dme.12303

178. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2017;318(1):45–56. doi: 10.1001/jama.2017.7117

179. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464–2471. doi: 10.2337/dc12-1205

180. Madenidou A-V, Paschos P, Karagiannis T, Katsoula A, Athanasiadou E, Kitsios K, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 2018;169(3):165–174. doi: 10.7326/M18-0443

181. Roussel R, Ritzel R, Boëlle-Le Corfec E, Balkau B, Rosenstock J. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL in T2DM. *Diabetes Metab*. 2018;44(5):402–409. doi: 10.1016/j.diabet.2018.02.002

182. Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS, Fulcher G, Ligthelm RJ, Brown P, et al. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Clin Ther*. 2009;31(8):1641–1651. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.08.011

183. Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, Małecki P, Hak Ł, Malecki MT. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014;68(3):304–313. doi: 10.1111/ijcp.12337

184. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemen M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(9):835–842. doi: 10.1111/dom.12472

185. Heller S, Bode B, Kozlovski P, Svendsen AL. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2013;5(4):482–491. doi: 10.1111/1753-0407.12060

186. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2009;11(1):53–59. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00934.x

187. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):30–37. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70090-1

188. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist or Bolus Insulin With Optimized Basal Insulin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2763–2773. doi: 10.2337/dc14-0876

189. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2228–2234. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61335-0

190. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2017;40(4):614–624. doi: 10.2337/dc16-1957

191. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bøttcher SG, et al. Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*. 2014;37(11):2926–2933. doi: 10.2337/dc14-0785

192. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1972–1980. doi: 10.2337/dc16-1495

193. Triplitt C. How to Initiate, Titrate, and Intensify Insulin Treatment in Type 2 Diabetes. *US Pharm* [Internet]. 2017;32(10):10–16.

194. Elliott J, Lawton J, Rankin D, Emery C, Campbell M, Dixon S, et al. The 5x1 DAFNE study protocol: a cluster randomised trial comparing a standard 5 day DAFNE course delivered over 1 week against DAFNE training delivered over 1 day a week for 5 consecutive weeks. *BMC Endocr Disord*. 2012;12(1):28. doi: 10.1186/1472-6823-12-28

195. Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L, et al. National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement_1):S100–S108. doi: 10.2337/dc13-S100

196. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Hess Fischl A, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1372–1382. doi: 10.2337/dc15-0730

197. Майоров АЮ, Мельникова ОГ, Котешкова ОМ, Мисникова ИВ, Черникова НА. Техника инъекций и инфузии при лечении сахарного диабета. Методическое руководство. Москва: ООО “АРТИНФО”; 2018; 64 p.

198. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, et al. New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1231–1255. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.010

199. Uzun S, Inanc N, Azal S. Determining optimal needle length for subcutaneous insulin injection. *J Diab Nurs* [Internet]. 2001;5(10):83–87.

200. Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ, et al. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm × 32G insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1531–1541. doi: 10.1185/03007995.2010.482499

201. Miwa T, Itoh R, Kobayashi T, Tanabe T, Shikuma J, Takahashi T, et al. Comparison of the Effects of a New 32-Gauge×4-mm Pen Needle and a 32-Gauge×6-mm Pen Needle on Glycemic Control, Safety, and

Patient Ratings in Japanese Adults with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(12):1084–1090. doi: 10.1089/dia.2012.0170

202. Nagai Y, Ohshige T, Arai K, Kobayashi H, Sada Y, Ohmori S, et al. Comparison Between Shorter Straight and Thinner Microtapered Insulin Injection Needles. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(7):550–555. doi: 10.1089/dia.2012.0334

203. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislov D, Gibney MA, Parvu V, Hirsch LJ. Safety and Efficacy of Insulin Therapy Delivered via a 4mm Pen Needle in Obese Patients With Diabetes. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(3):329–338. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.014

204. Kreugel G, Kees J, Jongbloed A, Verweij-Gjaltema A, Wolffenbuttel B. The influence of needle length on glycemic control and patient preference in obese diabetic patients. *Diabetes* [Internet]. 2009;58:A117.

205. Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, Sievers R, Weinstein R, Liang J, et al. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004;26(10):1663–1678. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.10.007

206. Strauss K, Hannet I, McGonigle J, Parkes J, Ginsberg B, Jamal R, et al. Ultra-short (5 mm) insulin needles: Trial results and clinical recommendations. *Pract Diabetes Int*. 1999;16(7):218–222. doi: 10.1002/pdi.1960160711

207. Kreugel G, Keers JC, Kerstens MN, Wolffenbuttel BHR. Randomized Trial on the Influence of the Length of Two Insulin Pen Needles on Glycemic Control and Patient Preference in Obese Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(7):737–741. doi: 10.1089/dia.2011.0010

208. McKay M, Compion G, Lytzen L. A Comparison of Insulin Injection Needles on Patients' Perceptions of Pain, Handling, and Acceptability: A Randomized, Open-Label, Crossover Study in Subjects with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(3):195–201. doi: 10.1089/dia.2008.0054

209. Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, Jorgensen C, Smedegaard J, Christiansen JS. A 4-mm Needle Reduces the Risk of Intramuscular Injections Without Increasing Backflow to Skin Surface in Lean

Diabetic Children and Adults. *Diabetes Care*. 2008;31(9):e65. doi: 10.2337/dc08-0977

210. Schuler G, Pelz K, Kerp L. Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? *Diabetes Res Clin Pract*. 1992;16(3):209–212.

211. Johansson U-B, Amsberg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist HJ, et al. Impaired Absorption of Insulin Aspart From Lipohypertrophic Injection Sites. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2025–2027. doi: 10.2337/diacare.28.8.2025

212. Chowdhury TA, Escudier V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. *BMJ*. 2003;327(7411):383–384. doi: 10.1136/bmj.327.7411.383

213. Chantelau E, Lee DM, Hemmann DM, Zipfel U, Echterhoff S. What makes insulin injections painful? *BMJ*. 1991;303(6793):26–27. doi: 10.1136/bmj.303.6793.26

214. Caffrey R. Are All Syringes Created Equal?: How to choose and use today's insulin syringes. *Am J Nurs* [Internet]. 2003;103(6):46–49.

215. Braak EWT, Woodworth JR, Bianchi R, Cerimele B, Erkelens DW, Thijssen JHH, et al. Injection Site Effects on the Pharmacokinetics and Glucodynamics of Insulin Lispro and Regular Insulin. *Diabetes Care*. 1996;19(12):1437–1440. doi: 10.2337/diacare.19.12.1437

216. Frid A. Fat thickness and insulin administration, what do we know? *Infusystems Int* [Internet]. 2006;5(3):17–19.

217. Lippert WC, Wall EJ. Optimal Intramuscular Needle-Penetration Depth. *Pediatrics*. 2008;122(3):e556–e563. doi: 10.1542/peds.2008-0374

218. Sonoki K, Yoshinari M, Iwase M, Tashiro K, Iino K, Wakisaka M, et al. Regurgitation of Blood into Insulin Cartridges in the Pen-like Injectors. *Diabetes Care*. 2001;24(3):603–604. doi: 10.2337/diacare.24.3.603

219. Shikata T, Karasawa T, Abe K, Uzawa T, Suzuki H, Oda T, et al. Hepatitis B e Antigen and Infectivity of Hepatitis B Virus. *J Infect Dis*. 1977;136(4):571–576. doi: 10.1093/infdis/136.4.571

220. Scioli D, Pizzella T, Vollaro L, Nardiello S, De Feo L. The action of VIRKON No Foam on the hepatitis B virus. *Eur J Epidemiol*. 1997;13(8):879–883. doi: 10.1023/A:1007399926095

221. Herdman ML, Larck C, Schliesser SH, Jelic TM. Biological contamination of insulin pens in a hospital setting. *Am J Heal Pharm*. 2013;70(14):1244–1248. doi: 10.2146/ajhp120728

222. Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of Quality of Life Outcomes Following Diabetes Self-management Training. *Diabetes Educ*. 2008;34(5):815–823. doi: 10.1177/0145721708323640

223. Foster G, Taylor SJC, Eldridge SE, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane database Syst Rev*. 2007;(4):CD005108. doi: 10.1002/14651858.CD005108.pub2

224. Johnson TM, Murray MR, Huang Y. Associations Between Self-Management Education and Comprehensive Diabetes Clinical Care. *Diabetes Spectr*. 2010;23(1):41–46. doi: 10.2337/diaspect.23.1.41

225. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016;39(6):861–877. doi: 10.2337/dc16-0236

226. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia*. 2018;61(2):257–264. doi: 10.1007/s00125-017-4513-y

227. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ, Трошина ЕА, Мазурина НВ, Шестакова ЕА, et al. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм* [Internet]. 2018;15(1):53–70. doi: 10.14341/OMET2018153-70

228. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248-256.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.041

229. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by american association of clinical endocrinologists, The obesity society, and american society fo. *Obesity*. 2013;21(S1):S1–S27. doi: 10.1002/oby.20461

230. Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts*. 2017;10(6):597–632. doi: 10.1159/000481825

231. Beck J, Greenwood DA, Blanton L, Bollinger ST, Butcher MK, Condon JE, et al. 2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1409–1419. doi: 10.2337/dci17-0025

232. Muhlhauser I, Berger M. Patient education - evaluation of a complex intervention. *Diabetologia*. 2002;45(12):1723–1733. doi: 10.1007/s00125-002-0987-2

233. Майоров АЮ, Суркова ЕВ, Мотовилин ОГ, Мельникова ОГ, Шишкова ЮА. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода. *Сахарный диабет* [Internet]. 2011;14(1):46–52. doi: 10.14341/2072-0351-6249

234. Deakin T, Whitham C. Structured patient education: the X-PERT Programme. *Br J Community Nurs*. 2009;14(9):398–404. doi: 10.12968/bjcn.2009.14.9.43916

235. Clark M. Diabetes self-management education: A review of published studies. *Prim Care Diabetes*. 2008;2(3):113–120. doi: 10.1016/j.pcd.2008.04.004

236. Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res*. 2012;12(1):213. doi: 10.1186/1472-6963-12-213

237. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RDRR. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;(2):CD003417. doi: 10.1002/14651858.CD003417.pub2

238. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1159–1171. doi: 10.2337/diacare.25.7.1159

239. He X, Li J, Wang B, Yao Q, Li L, Song R, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):712–731. doi: 10.1007/s12020-016-1168-2

240. Assal JP. Educating the diabetic patient: which programme is specific to IDDM and to NIDDM? In: de Gryter W, editor. Concepts for the ideal diabetes clinic [Internet]. New Yourk; 1992; p. 89–104.

241. Анциферов МБ, Майоров АЮ, Суркова ЕВ, Мартынов ВЛ. Пособие для врачей «Структурированные программы обучения больных сахарным диабетом». Дедов ИИ, editor. 2003;

242. Майоров АЮ, Суркова ЕВ, Галстян ГР, Токмакова АЮ. Структурированная программа обучения больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии (с набором плакатов и карточек продуктов). 2006;

243. Мельниченко ГА, Суркова ЕВ, Майоров АЮ, Галстян ГР, Токмакова АЮ, Дедов ИИ. Результаты применения структурированной программы обучения больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии. *Сахарный диабет* [Internet]. 2008;11(4):71–75. doi: 10.14341/2072-0351-5595

244. Duncan I, Ahmed T, Li Q (Emily), Stetson B, Ruggiero L, Burton K, et al. Assessing the Value of the Diabetes Educator. *Diabetes Educ*. 2011;37(5):638–657. doi: 10.1177/0145721711416256

245. DESG Working Group. Basic Curriculum for Health Care Professionals on Diabetes Therapeutic Education. 2001;

246. Дедов ИИ, Суркова ЕВ, Майоров АЮ, Галстян ГР, Анциферов МБ, Токмакова АЮ. Программа подготовки специалистов в области обучения больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет* [Internet]. 2003;6(1):44–47. doi: 10.14341/2072-0351-6045

247. Дедов ИИ, Суркова ЕВ, Майоров АЮ, Галстян ГР, Токмакова АЮ. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом. Москва: Реафарм; 2004; 200 p.

248. Суркова ЕВ, Майоров АЮ, Галстян ГР, Токмакова АЮ. Обучение больных сахарным диабетом: Руководство для эндокринологов. Дедов ИИ, editor. Москва: Медицина для Вас; 2007;

249. Всемирная Организация Здравоохранения. Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ. Москва; 1998;

250. Sadosky A, Schaefer C, Mann R, Bergstrom F, Baik R, Parsons B, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:79–92. doi: 10.2147/DMSO.S37415

251. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0

252. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154(12):2616–2625. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.043

253. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life. *Neurology*. 2017;88(20):1958–1967. doi: 10.1212/WNL.0000000000003882

254. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub4

255. Wernicke JF, Pritchett YL, D’Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411–1420. doi: 10.1212/01.wnl.0000240225.04000.1a

256. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):151–162. doi: 10.1185/03007995.2010.537589

257. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384–1395. doi: 10.2337/dc12-2480

258. Cryer PE. Diverse Causes of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2272–2279. doi: 10.1056/NEJMra031354

259. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1845–1859. doi: 10.1210/jc.2012-4127

260. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunputh I, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med*. 1990;150(3):589–593.

261. Cryer PE, Preceded by: Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes : pathophysiology, prevalence, and prevention [Internet]. American Diabetes Association; 2016; 254 p.

262. Karter AJ, Moffet HH, Liu JY, Lipska KJ. Surveillance of Hypoglycemia—Limitations of Emergency Department and Hospital Utilization Data. *JAMA Intern Med*. 2018;178(7):987–988. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.1014

263. Eli Lilly Canada Inc. Glucagon (rDNA Origin) Product Monograph. Toronto; 2012; 32 p.

264. Nordisk N. GlucaGen® (glucagon) Product monograph. Bagsvaerd; 2002;

265. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343–1350. doi: 10.1056/NEJM200105033441801

266. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403. doi: 10.1056/NEJMoa012512

267. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9702):1677–1686. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4

268. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866–875. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0

269. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Depe. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1720–1725. doi: 10.2337/diacare.21.10.1720

270. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327–1334. doi: 10.2337/dc09-9033

271. Inker LA, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Cirillo M, Collins JF, et al. Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(2):206–217. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.08.013

272. James MT, Grams ME, Woodward M, Elley CR, Green JA, Wheeler DC, et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension With Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):602–612. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.338

273. Canadian Ophthalmological Society Diabetic Retinopathy Clinical Practice Guideline Expert Committee, Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, et al. Canadian Ophthalmological

Society Evidence-based Clinical Practice Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy - executive summary. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(2):91–101. doi: 10.1016/j.jcjo.2012.01.022

274. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. Москва: МИА; 2017; 743 р.

275. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864–2883. doi: 10.2337/dc14-1296

276. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJG, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9854):1662–1673. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6

277. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu C-Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2003;289(24):3273–3277. doi: 10.1001/jama.289.24.3273

278. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):954–961.

279. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane database Syst Rev*. 2004; (3):CD004937. doi: 10.1002/14651858.CD004937

280. Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, et al. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2016;315(20):2200–2210. doi: 10.1001/jama.2016.4447

281. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlöv J, Xu H, Henriksson KM, Coresh J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol*. 2017;245:277–284. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.035

282. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of

individual participant data from randomised controlled trials. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):431–437. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3

283. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392–1406. doi: 10.1056/NEJMoa1407963

284. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920

285. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744

286. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele N V., Whaley-Connell A, Palevsky PM, Reilly RF, et al. BP and Renal Outcomes in Diabetic Kidney Disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2159–2169. doi: 10.2215/CJN.02850315

287. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603–615. doi: 10.1001/jama.2014.18574

288. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861–869. doi: 10.1056/NEJMoa011161

289. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med*. 1993;118(8):577–581. doi: 10.7326/0003-4819-118-8-199304150-00001

290. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular

events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–153. doi: 10.1056/NEJM200001203420301

291. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, Chang AR, Ballew SH, Evans M, et al. Hyperkalemia After Initiating Renin-Angiotensin System Blockade: The Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) Project. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):pii: e005428. doi: 10.1161/JAHA.116.005428

292. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, George K, Thomas F, Lu JL, et al. Changes in Albuminuria and Subsequent Risk of Incident Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):1941–1949. doi: 10.2215/CJN.02720317

293. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892–1903. doi: 10.1056/NEJMoa1303154

294. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(9):884–894. doi: 10.1001/jama.2015.10081

295. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghiade M, Køber L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2105–2114. doi: 10.1093/eurheartj/ehw132

296. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(6):CD007333. doi: 10.1002/14651858.CD007333.pub2

297. Аветисов СЭ, Егоров ЕА, Мошетова ЛК, Нероев ВВ, Тахчиди ХП. Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014; 736 р.

298. Giusti C GP. Advances in biochemical mechanisms of diabetic retinopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2007;11(3):115–163.

299. Липатов ДВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Бессмертная ЕГ, Толкачева АА, et al. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.). *Сахарный диабет* [Internet]. 2018;21(4):230–240. doi: 10.14341/DM9797

300. Kohner E, Porta M, Hyer S. The pathogenesis of diabetic retinopathy and cataract. In: Pickup JC, Williams G, editors. Textbook of diabetes [Internet]. Oxford: Blackwell Scientific; 1991; p. 564–574.

301. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1985;103(12):1796–1806.

302. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. VII. Diabetic nonproliferative retinal lesions. *Ophthalmology*. 1987;94(11):1389–1400. doi: 10.1016/s0161-6420(87)33275-0

303. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):244–249. doi: 10.1001/archopht.1989.01070010250031

304. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):11–34. doi: 10.2337/cd18-0105

305. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185–222. doi: 10.1159/000458539

306. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of Diabetic Retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(8):902–916. doi: 10.1001/jama.298.8.902

307. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412–418. doi: 10.2337/dc16-2641

308. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(7):CD008081. doi: 10.1002/14651858.CD008081.pub2

309. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, Rapizzi E, Menchini U, Bandello F, et al. Optical Coherence Tomography versus Stereoscopic Fundus Photography or Biomicroscopy for Diagnosing Diabetic Macular Edema: A Systematic Review. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2007;48(11):4963–4973. doi: 10.1167/iovs.06-1472

310. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Reboussin BA, Rushing J, Marshall JA, Hamman RF. Antioxidant nutrient intake and diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1998;105(12):2264–2270. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91227-1

311. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology*. 1981;88(7):583–600.

312. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TME, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687–1697. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61607-9

313. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE Study. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615–625. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031

314. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, Friedman SM, et al. Expanded 2-Year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609–614. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.033

315. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789–801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039

316. World Health Organization. Prevention of blindness from diabetes mellitus. Report of a WHO consultation. Geneva; 2006;

317. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351–1359. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022

318. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401

319. Thompson JT, de Bustros S, Michels RG, Rice TA. Results and Prognostic Factors in Vitrectomy for Diabetic Traction Retinal Detachment of the Macula. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(4):497–502. doi: 10.1001/archopht.1987.01060040067035

320. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Matthews DR, UK Prospective Diabetes Study (IKPDS) Group. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med*. 2001;18(3):178–184. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00458.x

321. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 2):B21–B29.

322. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM, UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(11):1631–1640. doi: 10.1001/archopht.122.11.1631

323. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 2):B54–B64.

324. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61(3):1086–1097. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00213.x

325. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233–244. doi: 10.1056/NEJMoa1001288

326. Do D V, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;1:CD006127. doi: 10.1002/14651858.CD006127.pub2

327. Misra A, Bachmann MO, Greenwood RH, Jenkins C, Shaw A, Barakat O, et al. Trends in yield and effects of screening intervals during 17 years of a large UK community-based diabetic retinopathy screening programme. *Diabet Med*. 2009;26(10):1040–1047. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02820.x

328. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042

329. Старостина ЕГ. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы дифференциальной диагностики и системной терапии болевого синдрома. *РМЖ* [Internet]. 2017;(22):1665–1676.

330. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015;138(1):43–52. doi: 10.1093/brain/awu307

331. Callaghan BC, Kerber KA, Lisabeth LL, Morgenstern LB, Longoria R, Rodgers A, et al. Role of Neurologists and Diagnostic Tests on the Management of Distal Symmetric Polyneuropathy. *JAMA Neurol*. 2014;71(9):1143–1149. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1279

332. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels G-J, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):620–628. doi: 10.1002/dmrr.1226

333. Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2048–2052. doi: 10.2337/diacare.25.11.2048

334. Bastyr EJ, Price KL, Bril V, MBBQ Study Group. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther*. 2005;27(8):1278–1294. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.08.002

335. Xiong Q, Lu B, Ye H, Wu X, Zhang T, Li Y. The Diagnostic Value of Neuropathy Symptom and Change Score, Neuropathy Impairment Score and Michigan Neuropathy Screening Instrument for Diabetic Peripheral Neuropathy. *Eur Neurol*. 2015;74(5–6):323–327. doi: 10.1159/000441449

336. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419–430. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60576-4

337. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, et al. Impact of Glycemic Control Strategies on the Progression of Diabetic Peripheral Neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3208–3215. doi: 10.2337/dc13-0012

338. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, Bell RA, Divers J, Dabelea D, et al. Peripheral Neuropathy in Adolescents and Young Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes From the SEARCH for Diabetes in Youth Follow-up Cohort: A pilot study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3903–3908. doi: 10.2337/dc13-1213

339. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36(2):150–154.

340. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012;29(5):578–585. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03500.x

341. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000;23(5):606–611. doi: 10.2337/diacare.23.5.606

342. Apfel SC, Asbury AK, Bril V, Burns TM, Campbell JN, Chalk CH, et al. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. *J Neurol Sci*. 2001;189(1–2):3–5.

343. Kim Y, Kim H, Choi S, Park Y, Lee S, Cho B. Clinical Usefulness of the Two-site Semmes-Weinstein Monofilament Test for Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Korean Med Sci*. 2003;18(1):103–107. doi: 10.3346/jkms.2003.18.1.103

344. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001;24(2):250–256. doi: 10.2337/diacare.24.2.250

345. Perkins BA, Orszag A, Ngo M, Ng E, New P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament examination: a 4-year prospective study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1549–1554. doi: 10.2337/dc09-1835

346. Dyck PJ, Overland CJ, Low PA, Litchy WJ, Davies JL, Dyck PJB, et al. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: Cl vs. NPhys trial. *Muscle Nerve*. 2010;42(2):157–164. doi: 10.1002/mus.21661

347. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–2293. doi: 10.2337/dc10-1303

348. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1281–1289. doi: 10.2337/diacare.17.11.1281

349. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131(7):1912–1925. doi: 10.1093/brain/awn093

350. Kallinikos P, Berhanu M, O'Donnell C, Boulton AJM, Efron N, Malik RA. Corneal Nerve Tortuosity in Diabetic Patients with Neuropathy. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2004;45(2):418–422. doi: 10.1167/iovs.03-0637

351. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased Prevalence of Impaired Glucose Tolerance in Patients With Painful Sensory Neuropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1448–1453. doi: 10.2337/diacare.24.8.1448

352. Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Herder C, Stöckl D, et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1141–1146. doi: 10.2337/dc12-0744

353. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials. *Curr Diab Rep*. 2014;14(9):528. doi: 10.1007/s11892-014-0528-7

354. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006;20(4):216–223. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.07.005

355. Chantelau EA, Grützner G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13948. doi: 10.4414/smw.2014.13948

356. Удовиченко ОВ, Бублик ЕВ, Максимова НВ, Пряхина КЮ, Ермолаева ОС, Спруит П, et al. Эффективность иммобилизирующих разгрузочных повязок Total Contact Cast: обзор зарубежных рандомизированных клинических исследований и собственные данные. *Сахарный диабет* [Internet]. 2010;13(2):50–55. doi: 10.14341/2072-0351-5674

357. Molines L, Darmon P, Raccah D. Charcot's foot: newest findings on its pathophysiology, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab*. 2010;36(4):251–255. doi: 10.1016/j.diabet.2010.04.002

358. Chantelau EA, Richter A. The acute diabetic Charcot foot managed on the basis of magnetic resonance imaging--a review of 71 cases. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13831. doi: 10.4414/smw.2013.13831

359. Schaper NC, Apelqvist J, Bakker K. Reducing lower leg amputations in diabetes: a challenge for patients, healthcare providers and the healthcare system. *Diabetologia*. 2012;55(7):1869–1872. doi: 10.1007/s00125-012-2588-z

360. Snyder RJ, Kirsner RS, Warriner RA, Lavery LA, Hanft JR, Sheehan P. Consensus recommendations on advancing the standard of care for treating neuropathic foot ulcers in patients with diabetes. *Ostomy Wound Manage*. 2010;56(4 Suppl):S1-24.

361. Martín Noguerol T, Luna Alcalá A, Beltrán LS, Gómez Cabrera M, Broncano Cabrero J, Vilanova JC. Advanced MR Imaging Techniques for Differentiation of Neuropathic Arthropathy and Osteomyelitis in the Diabetic Foot. *RadioGraphics*. 2017;37(4):1161–1180. doi: 10.1148/rg.2017160101

362. Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabet Foot Ankle*. 2013;4(1):21855. doi: 10.3402/dfa.v4i0.21855

363. Christensen TM, Gade-Rasmussen B, Pedersen LW, Hommel E, Holstein PE, Svendsen OL. Duration of off-loading and recurrence rate in Charcot osteo-arthropathy treated with less restrictive regimen with removable walker. *J Diabetes Complications*. 2012;26(5):430–434. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.006

364. Game FL, Catlow R, Jones GR, Edmonds ME, Jude EB, Rayman G, et al. Audit of acute Charcot's disease in the UK: the CDUK study. *Diabetologia*. 2012;55(1):32–35. doi: 10.1007/s00125-011-2354-7

365. Cavanagh PR, Bus SA. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127 Suppl:248S-256S. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182024864

366. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, Eliasson BR, Eeg-Olofsson K, Gudbj Rnsdottir S. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press*. 2011;20(6):348–354. doi: 10.3109/08037051.2011.587288

367. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

368. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management

of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. *Hypertension*. 2018;71(6):e13–e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065

369. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Hypertension*. 2005;45(1):142–161. doi: 10.1161/01.HYP.0000150859.47929.8e

370. Powers BJ, Olsen MK, Smith VA, Woolson RF, Bosworth HB, Oddone EZ. Measuring blood pressure for decision making and quality reporting: where and how many measures? *Ann Intern Med*. 2011;154(12):781–788. doi: 10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00005

371. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–1284. doi: 10.2337/dci17-0026

372. Bobrie G, Genès N, Vaur L, Clerson P, Vaisse B, Mallion JM, et al. Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med*. 2001;161(18):2205–2211.

373. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111(14):1777–1783. doi: 10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B

374. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(10):CD008277. doi: 10.1002/14651858.CD008277.pub2

375. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717. doi: 10.1136/bmj.i717

376. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26(2):142–148. doi: 10.1111/j.1464-

5491.2008.02640.x

377. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook J V, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24(2):215–233. doi: 10.1097/01.hjh.0000199800.72563.26

378. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of Dietary Sodium Reduction on Blood Pressure in Subjects With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2009;54(3):475–481. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235

379. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1189–1196. doi: 10.3945/ajcn.2010.29673

380. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories. *JAMA*. 2013;309(1):71–82. doi: 10.1001/jama.2012.113905

381. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1998;158(11):1197–1207.

382. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994;309(6959):901–911. doi: 10.1136/bmj.309.6959.901

383. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of Resistance Training on Blood Pressure and Other Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension*. 2011;58(5):950–958. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177071

384. Bakris GL, Weir MR, Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5(3):202–209.

385. Webster R, Salam A, de Silva HA, Selak V, Stepien S, Rajapakse S, et al. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With

Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(6):566–579. doi: 10.1001/jama.2018.10359

386. Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, Margolis KL, Goff DC, Black H, et al. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(3):116–125.

387. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):77–85. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.046

388. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/eht296

389. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(2):261–291. doi: 10.1007/s00259-003-1344-5

390. 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. *Eur Heart J*. 2019; doi: 10.1093/eurheartj/ehz486

391. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2729–2736. doi: 10.2337/dc07-9927

392. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular Effect of Bans on Smoking in Public Places. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(14):1249–1255. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.022

393. World Health Organization. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, vol. 14: Effectiveness of Tax and Price Policies for Tobacco Control. Lyon; 2011; 366 p.

394. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2004;(1):CD003041. doi: 10.1002/14651858.CD003041.pub2

395. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–1290. doi: 10.1056/NEJMoa1200303

396. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260(14):2088–2093.

397. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215–225. doi: 10.1093/eurheartj/ehi115

398. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571–1582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950

399. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Zhu L, Chen J-Z, Chen Q-H, Li G-N, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015;13(1):123. doi: 10.1186/s12916-015-0358-8

400. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–1574. doi: 10.1056/NEJMoa1001282

401. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71

402. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris.

The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992;340(8833):1421–1425. doi: 10.1016/0140-6736(92)92619-q

403. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419

404. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2732–2740. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.529

405. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–2015. doi: 10.1056/NEJMoa0706482

406. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375(9711):283–293. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62191-7

407. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118

408. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503–2515. doi: 10.1056/NEJMoa0805796

409. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Spertus JA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(15):1581–1590. doi: 10.1001/jama.2013.279208

410. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

411. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320

412. Senthinathan A, Kelly V, Dzingina M, Jones D, Baker M, Longson D, et al. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d6646. doi: 10.1136/bmj.d6646

413. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1304–1311. doi: 10.2337/dc12-0719

414. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393

415. Hernandez A V., Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and Risk of Heart Failure in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(2):115–128. doi: 10.2165/11587580-000000000-00000

416. Komajda M, McMurray JJV, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J*. 2010;31(7):824–831. doi: 10.1093/eurheartj/ehp604

417. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Беграмбекова ЮЛ, Васюк ЮА, Гарганеева АА, et al. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология* [Internet]. 2018;58(6S):8–158. doi: 10.18087/cardio.2475

418. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776–803. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025

419. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018;200:83–89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012

420. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303

421. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665–675. doi: 10.1002/ejhf.1432

422. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients With Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Circ Hear Fail*. 2013;6(3):395–402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162

423. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L V., et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225

424. 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. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228–1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917

425. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care*. 2017;40(5):706–714. doi: 10.2337/dc16-1943

426. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005;111(5):583–590. doi: 10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1

427. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2345–2351. doi: 10.2337/diacare.28.10.2345

428. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684

429. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–2076. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X

430. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352

431. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69–79. doi: 10.1001/jama.2018.18269

432. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggesi A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18–25. doi: 10.1007/s00125-006-0491-1

433. Morbach S, Furchert H, Gröblinghoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke G-T, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2021–2027. doi: 10.2337/dc12-0200

434. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetic Foot Problems. Inpatient management of diabetic foot problems. London; 2011;

435. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *BMJ*. 1982;284(6320):928–930. doi: 10.1136/bmj.284.6320.928

436. Feinglass J, Shively VP, Martin GJ, Huang ME, Soriano RH, Rodriguez HE, et al. How “preventable” are lower extremity amputations? A qualitative study of patient perceptions of precipitating factors. *Disabil Rehabil*. 2012;34(25):2158–2165. doi: 10.3109/09638288.2012.677936

437. Sumpio BE, Armstrong DG, Lavery LA, Andros G, SVS/APMA writing group. The role of interdisciplinary team approach in the management of the diabetic foot: a joint statement from the Society for Vascular Surgery and the American Podiatric Medical Association. *J Vasc Surg*. 2010;51(6):1504–1506. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.010

438. Ababneh M, Al Ayed MY, Robert AA, Al Dawish MA. Clinical Utility of the Ankle-Brachial Index and Toe Brachial Index in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Curr Diabetes Rev*. 2019;15. doi: 10.2174/1573399815666190531093238

439. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Int Angiol*. 2000;19(1 Suppl 1):1–304.

440. Huen KH, Chowdhury R, Shafii SM, Brewster LP, Arya S, Duwayri Y, et al. Smoking Cessation Is the Least Successful Outcome of Risk Factor Modification in Uninsured Patients with Symptomatic Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(1):42–49. doi: 10.1016/j.avsg.2014.09.014

441. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9

442. Rickels MR, Mueller R, Teff KL, Naji A. β-cell secretory capacity and demand in recipients of islet, pancreas, and kidney transplants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1238–1246. doi: 10.1210/jc.2009-2289

443. Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское научное общество рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов, Всероссийское научное общество кардиологов, Ассоциация флебологов России. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Москва; 2013;

444. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representati. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017;18(7):547–612. doi: 10.1714/2729.27821

445. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, et al. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. 2019;

446. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ*. 2007;334(7606):1257. doi: 10.1136/bmj.39217.473275.55

447. Dominguez A, Bahadorani J, Reeves R, Mahmud E, Patel M. Endovascular therapy for critical limb ischemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(4):429–444. doi: 10.1586/14779072.2015.1019472

448. Manzi M, Palena L, Cester G. Endovascular techniques for limb salvage in diabetics with crural and pedal disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2011;52(4):485–492.

449. Belch JJF, Dormandy J. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010;52(4):825-833.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.027

450. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2008;30(2):192–201. doi: 10.1093/eurheartj/ehn534

451. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095

452. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219–229. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1

453. Kronlage M, Blessing E, Müller OJ, Heilmeier B, Katus HA, Erbel C. Anticoagulation in addition to dual antiplatelet therapy has no impact on long-term follow-up after endovascular treatment of (sub)acute lower limb ischemia. *Vasa*. 2019;48(4):321–329. doi: 10.1024/0301-1526/a000786

454. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of Maternal GHb Concentration to Estimate the Risk of Congenital Anomalies in the Offspring of Women with Prepregnancy Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1920–1925. doi: 10.2337/dc07-0278

455. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TRJ, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):574–580. doi: 10.2337/dc11-1687

456. Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, Alansari LA, Esmaeil SA. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10(1):63. doi: 10.1186/1471-2393-10-63

457. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*. 2001;94(8):435–444. doi: 10.1093/qjmed/94.8.435

458. Peterson C, Grosse SD, Li R, Sharma AJ, Razzaghi H, Herman WH, et al. Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):74.e1-74.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.009

459. Boulot P, Chabbert-Buffet N, D'Ercole C, Floriot M, Fontaine P, Fournier A, et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(11):2990–2993. doi: 10.2337/diacare.26.11.2990

460. Ekpebegh CO, Coetzee EJ, van der Merwe L, Levitt NS. A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational Type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. *Diabet Med*. 2007;24(3):253–258. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02053.x

461. Roland JM, Murphy HR, Ball V, Northcote-Wright J, Temple RC. The pregnancies of women with Type 2 diabetes: poor outcomes but opportunities for improvement. *Diabet Med*. 2005;22(12):1774–1777. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01784.x

462. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin Glargine Safety in Pregnancy: A transplacental transfer study. *Diabetes Care*. 2010;33(1):29–33. doi: 10.2337/dc09-1045

463. Holcberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, Wiznizer A, Segal D, Polachek H, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115(1):117–118. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.10.006

464. Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, Knie B, Portnoi G, Koren G. Transfer of Insulin Lispro Across the Human Placenta: In vitro perfusion studies. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1390–1394. doi: 10.2337/diacare.26.5.1390

465. Suffecool K, Rosenn B, Niederkofler EE, Kiernan UA, Foroutan J, Antwi K, et al. Insulin Detemir Does Not Cross the Human Placenta. *Diabetes Care*. 2015;38(2):e20–e21. doi: 10.2337/dc14-2090

466. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy Outcome Following Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Antagonists. *Hypertension*. 2012;60(2):444–450. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196352

467. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. 2015;350(10):h1035. doi: 10.1136/bmj.h1035

468. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic Control and Progression of Retinopathy: The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care*. 1995;18(5):631–637. doi: 10.2337/diacare.18.5.631

469. Damm JA, Asbjornsdottir B, Callesen NF, Mathiesen JM, Ringholm L, Pedersen BW, et al. Diabetic Nephropathy and Microalbuminuria in Pregnant Women With Type 1 and Type 2 Diabetes: Prevalence, antihypertensive strategy, and pregnancy outcome. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3489–3494. doi: 10.2337/dc13-1031

470. Ringholm L, Damm JA, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER. Diabetic Nephropathy in Women With Preexisting Diabetes: From Pregnancy Planning to Breastfeeding. *Curr Diab Rep*. 2016;16(2):12. doi: 10.1007/s11892-015-0705-3

471. Carr DB, Koontz GL, Gardella C, Holing E V, Brateng DA, Brown ZA, et al. Diabetic nephropathy in pregnancy: suboptimal hypertensive control associated with preterm delivery. *Am J Hypertens*. 2006;19(5):513–519. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.12.010

472. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2587–2598. doi: 10.2215/CJN.10841210

473. O'Neill SM, Kenny LC, Khashan AS, West HM, Smyth RM, Kearney PM. Different insulin types and regimens for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;2:CD011880. doi: 10.1002/14651858.CD011880.pub2

474. Simmons D, Thompson CF, Conroy C, Scott DJ. Use of Insulin Pumps in Pregnancies Complicated by Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes in a Multiethnic Community. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2078–2082. doi: 10.2337/diacare.24.12.2078

475. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, et al. Effectiveness of a Regional Prepregnancy Care Program in Women With Type 1 and Type 2 Diabetes: Benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2514–2520. doi: 10.2337/dc10-1113

476. American Diabetes Association. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S81–S89. doi: 10.2337/dc19-S008

477. Abell SK, Boyle JA, de Courten B, Soldatos G, Wallace EM, Zoungas S, et al. Impact of type 2 diabetes, obesity and glycaemic control on pregnancy outcomes. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2017;57(3):308–314. doi: 10.1111/ajo.12521

478. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: Systematic review of

observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006;6(1):30. doi: 10.1186/1471-2393-6-30

479. Wahabi HA, Esmaeil SA, Fayed A, Al-Shaikh G, Alzeidan RA. Pre-existing diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. *BMC Res Notes*. 2012;5(1):496. doi: 10.1186/1756-0500-5-496

480. Taylor C, McCance DR, Chappell L, Nelson-Piercy C, Thorne SA, Ismail KMK, et al. Implementation of guidelines for multidisciplinary team management of pregnancy in women with pre-existing diabetes or cardiac conditions: results from a UK national survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):434. doi: 10.1186/s12884-017-1609-9

481. Tieu J, Middleton P, Crowther CA, Shepherd E. Preconception care for diabetic women for improving maternal and infant health. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;8:CD007776. doi: 10.1002/14651858.CD007776.pub3

482. Meneilly GS, Knip A, Miller DB, Sherifali D, Tessier D, Zahedi A. Diabetes in Older People. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S283–S295. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.021

483. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1520–1574. doi: 10.1210/jc.2019-00198

484. International Diabetes Federation Working Group. Managing older people with Type 2 Diabetes . Global Guideline. Brussels: International Diabetes Federation; 2013; 94 p.

485. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S139–S147. doi: 10.2337/dc19-S012

486. Schernthaner G, Barnett AH, Patel S, Hehnke U, von Eynatten M, Woerle H-J. Safety and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged ≥ 65 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1078–1086. doi: 10.1111/dom.12321

487. Round EM, Engel SS, Golm GT, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of 25 clinical studies. *Drugs Aging*.

2014;31(3):203–214. doi: 10.1007/s40266-014-0155-7

488. Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle H-J. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9902):1413–1423. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61500-7

489. Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E, Fleming D, Frederich R. Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging*. 2013;8:419–430. doi: 10.2147/CIA.S41246

490. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(5):405–418. doi: 10.1016/j.amjopharm.2010.10.003

491. Doucet J, Chacra A, Maheux P, Lu J, Harris S, Rosenstock J. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(4):863–869. doi: 10.1185/03007995.2011.554532

492. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):906–914. doi: 10.1111/dom.12102

493. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(7):751–755. doi: 10.1111/j.1532-5415.1996.tb03729.x

494. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1681–1686.

495. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol diabetes*. 2010;118(4):215–219. doi: 10.1055/s-0029-1241823

496. Chilcott J, Tappenden P, Jones ML, Wight JP. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2001;23(11):1792–1823.

497. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(1):32–39. doi: 10.1503/cmaj.080486

498. Мустафина СВ, Рымар ОД, Сазонова ОВ, Щербакова ЛВ, Воевода МИ. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири. *Сахарный диабет* [Internet]. 2016;19(2):113–118. doi: 10.14341/DM200418-10

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Дедов Иван Иванович** – академик РАН, д.м.н., профессор; президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации. dedov@endocrincentr.ru (mailto:nephro@endocrincentr.ru)
2. **Шестакова Марина Владимировна** – академик РАН, д.м.н., профессор; директор Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный ученый секретарь и член Президиума Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD); член Американской диабетической ассоциации (ADA); сопредседатель секции сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета при Российском кардиологическом обществе; член экспертного совета ВАК по терапевтическим наукам. (mailto:nephro@endocrincentr.ru)shestakova.mv@gmail.com (mailto:shestakova.mv@gmail.com)
3. **Майоров Александр Юрьевич** - д.м.н., профессор, заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент ОООИ «Российская Диабетическая Ассоциация»; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD); член Американской диабетической ассоциации (ADA); член Европейской научной группы по обучению пациентов с диабетом (DESG). (mailto:shestakova.mv@gmail.com)education@endocrincentr.ru (mailto:education@endocrincentr.ru)
4. **Шамхалова Минара Шамхаловна** – д.м.н., профессор, заведующая отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов

(РАЭ); член Американской диабетической ассоциации (ADA). (mailto:education@endocrincentr.ru)shamkhalova@mail.ru (mailto:shamkhalova@mail.ru)

5. **Сухарева Ольга Юрьевна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). (mailto:shamkhalova@mail.ru)olgasukhareva@mail.ru (mailto:olgasukhareva@mail.ru)
6. **Галстян Гагик Радикович -** д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD); член Американской диабетической ассоциации (ADA). (mailto:olgasukhareva@mail.ru)galstyangagik964@gmail.com (mailto:galstyangagik964@gmail.com)
7. **Токмакова Алла Юрьевна** – д.м.н., главный научный сотрудник отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:galstyangagik964@gmail.com)alla-tokmakova@yandex.ru (mailto:alla-tokmakova@yandex.ru)
8. **Никонова Татьяна Васильевна** – д.м.н., заведующая отделением референс-центр обучения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). (mailto:alla-tokmakova@yandex.ru)tatiana_nikonova@mail.ru (mailto:tatiana_nikonova@mail.ru)
9. **Суркова Елена Викторовна -** д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения терапии диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской научной группы по обучению пациентов с диабетом (DESG). (mailto:tatiana_nikonova@mail.ru)elenasurkova@mail.ru (mailto:elenasurkova@mail.ru)
10. **Кононенко Ирина Владимировна -** к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии диабета ФГБУ «НМИЦ

эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:elenasurkova@mail.ru)shakhtarina@bk.ru (mailto:shakhtarina@bk.ru)

11. **Егорова Дарья Никитична –** к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:shakhtarina@bk.ru)egorovadasha@yandex.ru (mailto:egorovadasha@yandex.ru)
12. **Ибрагимова Людмила Ибрагимовна** - к.м.н., ведущий научный сотрудник центра «Диабет и беременность» ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейского общества молодых эндокринологов (EYES). (mailto:egorovadasha@yandex.ru)ibragimovaliudmila@gmail.com (mailto:ibragimovaliudmila@gmail.com)
13. **Шестакова Екатерина Алексевна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:ibragimovaliudmila@gmail.com)katiashestakova@mail.ru (mailto:katiashestakova@mail.ru)
14. **Клефортова Инна Игоревна –** к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:katiashestakova@mail.ru)iklefort@mail.ru (mailto:iklefort@mail.ru)
15. **Скляник Игорь Александрович** - научный сотрудник отдела прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:iklefort@mail.ru)sklyanik.igor@gmail.com (mailto:sklyanik.igor@gmail.com)
16. **Ярек-Мартынова Ивона Яновна** – к.м.н., заместитель директора Института диабета по лечебной работе, ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской

Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации кардиоваскулярной профилактики и реабилитации (EACPR). (mailto:sklyanik.igor@gmail.com)iwonamj@mail.ru (mailto:iwonamj@mail.ru)

17. **Северина Анастасия Сергеевна –** к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:iwonamj@mail.ru)ansev1@mail.ru (mailto:ansev1@mail.ru)
18. **Мартынов Сергей Андреевич –** д.м.н., заведующий кабинетом экстракорпоральных методов лечения почечной патологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российского диализного общества (РДО); Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA – EDTA). (mailto:ansev1@mail.ru)smartynov@inbox.ru (mailto:smartynov@inbox.ru)
19. **Викулова Ольга Константиновна –** к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделением эпидемиологии и государственного регистра сахарного диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:smartynov@inbox.ru)olga-vikulova-1973@yandex.ru (mailto:olga-vikulova-1973@yandex.ru)
20. **Калашников Виктор Юрьевич –** член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделом кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (mailto:olga-vikulova-1973@yandex.ru)victor9368@gmail.com (mailto:victor9368@gmail.com)
21. **Бондаренко Ирина Зиятовна –**д.м.н., главный научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (mailto:victor9368@gmail.com)iz_bondarenko@mail.ru (mailto:iz_bondarenko@mail.ru)
22. **Гомова Ирина Сергеевна** – к.м.н., врач функциональной диагностики отдела кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения

Российской Федерации. (mailto:iz_bondarenko@mail.ru)ivist08@yandex.ru (mailto:ivist08@yandex.ru)

23. **Старостина Елена Георгиевна** – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:ivist08@yandex.ru)elena.starostina59@yandex.ru (mailto:elena.starostina59@yandex.ru)
24. **Аметов Александр Сергеевич –** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD); член Американской диабетической ассоциации (ADA). (mailto:elena.starostina59@yandex.ru)alexander.ametov@gmail.com (mailto:alexander.ametov@gmail.com)
25. **Анциферов Михаил Борисович** – д.м.н., проф., главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:alexander.ametov@gmail.com)antsiferov@rambler.ru _ (mailto:antsiferov@rambler.ru)
26. **Бардымова Татьяна Прокопьевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-эндокринолог Министерства здравоохранения Иркутской области; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:antsiferov@rambler.ru)tpbardymova@mail.ru (mailto:tpbardymova@mail.ru)
27. **Бондарь Ирина Аркадьевна –** д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Сибирском федеральном округе; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:tpbardymova@mail.ru)ibondar2008@gmail.com (mailto:ibondar2008@gmail.com)

28. **Валеева Фарида Вадутовна –** д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Приволжском федеральном округе, член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) (mailto:ibondar2008@gmail.com)val_farida@mail.ru (mailto:val_farida@mail.ru)
29. **Демидова Татьяна Юльевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). (mailto:val_farida@mail.ru)t.y.demidova@gmail.com (mailto:t.y.demidova@gmail.com)
30. **Мкртумян Ашот Мусаелович –** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.Е. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD); член Американской диабетической ассоциации (ADA). (mailto:t.y.demidova@gmail.com)vagrashot@mail.ru (mailto:vagrashot@mail.ru)
31. **Петунина Нина Александровна** – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, проф., заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Центральном федеральном округе; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской

ассоциации по изучению диабета (EASD); член Американской диабетической ассоциации (ADA). napetunina@mail.ru (mailto:napetunina@mail.ru)

32. **Руяткина Людмила Александровна** – д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ); член Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD); председатель Новосибирской ассоциации эндокринологов. (mailto:vagrashot@mail.ru)larut@list.ru (mailto:larut@list.ru)
33. **Суплотова Людмила Александровна –** д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог Департамента здравоохранения Тюменской области; вице-президент Российской ассоциации эндокринологов. (mailto:larut@list.ru)suplotovala@mail.ru (mailto:suplotovala@mail.ru)
34. **Ушакова Ольга Вячеславовна** - д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и профилактической медицины КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края; главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Российской Федерациив Дальневосточном федеральном округе; главный внештатный специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Хабаровского края; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ). (mailto:suplotovala@mail.ru)oluschk@mail.ru (mailto:oluschk@mail.ru)
35. **Халимов Юрий Шавкатович** – д.м.н., профессор, начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»; заместитель главного терапевта Министерства обороны Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга; член Правления Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ).

(mailto:oluschk@mail.ru)yushkha@gmail.com
(mailto:yushkha@gmail.com)

-

Ни у кого из членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое повлияло бы или могло повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей.

(mailto:yushkha@gmail.com)

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи – эндокринологи;

2. Врачи терапевты;

3. Врачи общей практики.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	**Расшифровка**
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Связанные документы

1) Техника инъекций и инфузии при лечении сахарного диабета. Методическое руководство http://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/MP102.PDF

2) Характеристики сахароснижающих препаратов.

Группа препаратов	Международное непатентованное название	Суточная доза (мг)	Кратность приема (раз/сутки)	Длительность действия (часы)
Производные сульфонилмочевины	Глибенкламид** микронизированный	1,75 – 14	1 – 2	16 – 24
	Глибенкламид** немикронизированный	2,5 – 20	1 – 2	16 – 24
	Гликлазид**	80 – 320	1 – 2	16 – 24
	Гликлазид с модифицированным высвобождением**	30 – 120	1	24
	Глимепирид	1 – 6	1	24
	Гликвидон	30 – 180	1 – 3	8 – 12
Прочие гипогликемические препараты	Репаглинид	0,5 – 16	3 – 4	3 – 4
	Натеглинид	120 – 480	3 – 4	3 – 4
Бигуаниды	Метформин**	500 – 3000	1 – 3	8 – 12
	Метформин** пролонгированного действия	500 – 2550	1 – 2	12 – 24
Тиазолидиндионы (глитазоны)	Пиоглитазон	15 – 45	1	16 – 24
	Росиглитазон	2 – 8	1 – 2	12 – 24
Прочие гипогликемические препараты	Эксенатид	10 – 20 мкг	2	12
	Эксенатид пролонгированного действия	–	1 раз в неделю	168
	Лираглутид	0,6 – 1,8	1	24
	Ликсисенатид**	10 – 20 мкг	1	24
	Дулаглутид	–	1 раз в неделю	168
	Семаглутид		1 раз в неделю	168

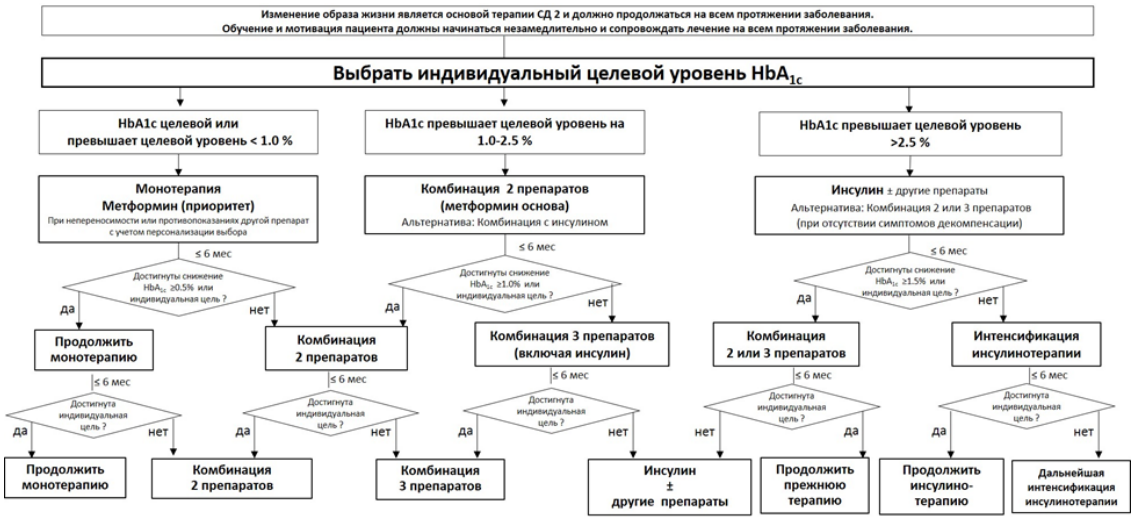
Группа препаратов	Международное непатентованное название	Суточная доза (мг)	Кратность приема (раз/ сутки)	Длительность действия (часы)
Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4	Ситаглиптин**	25 – 100	1	24
	Вилдаглиптин**	50 – 100	1 – 2	16 – 24
	Саксаглиптин**	2,5 – 5	1	24
	Линаглиптин**	5	1	24
	Алоглиптин**	12,5 – 25	1	24
	Гозоглиптин**	20 – 30	1	24
	Эвоглиптин	5	1	24
Альфа-глюкозидазы ингибиторы	Акарбоза	150 – 300	3	6 – 8
Прочие гипогликемические препараты	Дапаглифлозин**	5 – 10	1	24
	Эмпаглифлозин**	10 – 25	1	24
	Канаглифлозин	100 – 300	1	24
	Ипраглифлозин**	50-100	1	24
	Эртуглифлозин	5-15	1	24
Комбинации гипогликемических препаратов для приема внутрь	Глибенкламид + метформин	–	1 – 2	16 – 24
	Гликлазид + метформин	–	1 – 2	16 – 24
	Глимепирид + метформин	–	1 – 2	24
	Вилдаглиптин + метформин	–	1 – 2	16 – 24
	Ситаглиптин + метформин	–	1 – 2	24
	Ситаглиптин+ метформин пролонгированного действия	–	1	24
	Саксаглиптин + метформин пролонгированного действия	–	1	24
	Алоглиптин + метформин	–	2	24
	Эмпаглифлозин + метформин	–	2	24
	Дапаглифлозин + метформин пролонгированного действия	–	1	24
	Линаглиптин + эмпаглифлозин	–	1	24
	Саксаглиптин + дапаглифлозин	–	1	24

Группа препаратов	Международное непатентованное название	Суточная доза (мг)	Кратность приема (раз/ сутки)	Длительность действия (часы)
Гипогликемическое средство комбинировыанное (инсулина длительного действия аналог + глюкагоноподобного полипептида рецепторов агноист)	Инсулин деглудек + лираглутид	–	1	24
	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл + ликсисенатид **	–	1	24

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня HbA_{1c} в дебюте

Индивидуальный подход к больному с определением индивидуального целевого уровня HbA1c должен являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения. Мониторинг эффективности терапии по уровню HbA1c рекомендуется осуществлять каждые 3 мес. Принятие решения об интенсификации не позже, чем через 6 мес (у лиц с низким риском целесообразно не позже, чем через 3 мес). Выбор препаратов в составе комбинаций или при непереносимости метформина проводится с учетом рекомендаций по персонализированному выбору (при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, АССЗ, ХСН, ХБП, ожирения, риска гипогликемий определенные препараты/классы имеют преимущества). При использовании комбинаций следует учитывать рациональность сочетаний препаратов. Метформин рекомендуется использовать в любой комбинации сахароснижающих средств при отсутствии противопоказаний.



Приложение Б. Алгоритмы действий врача

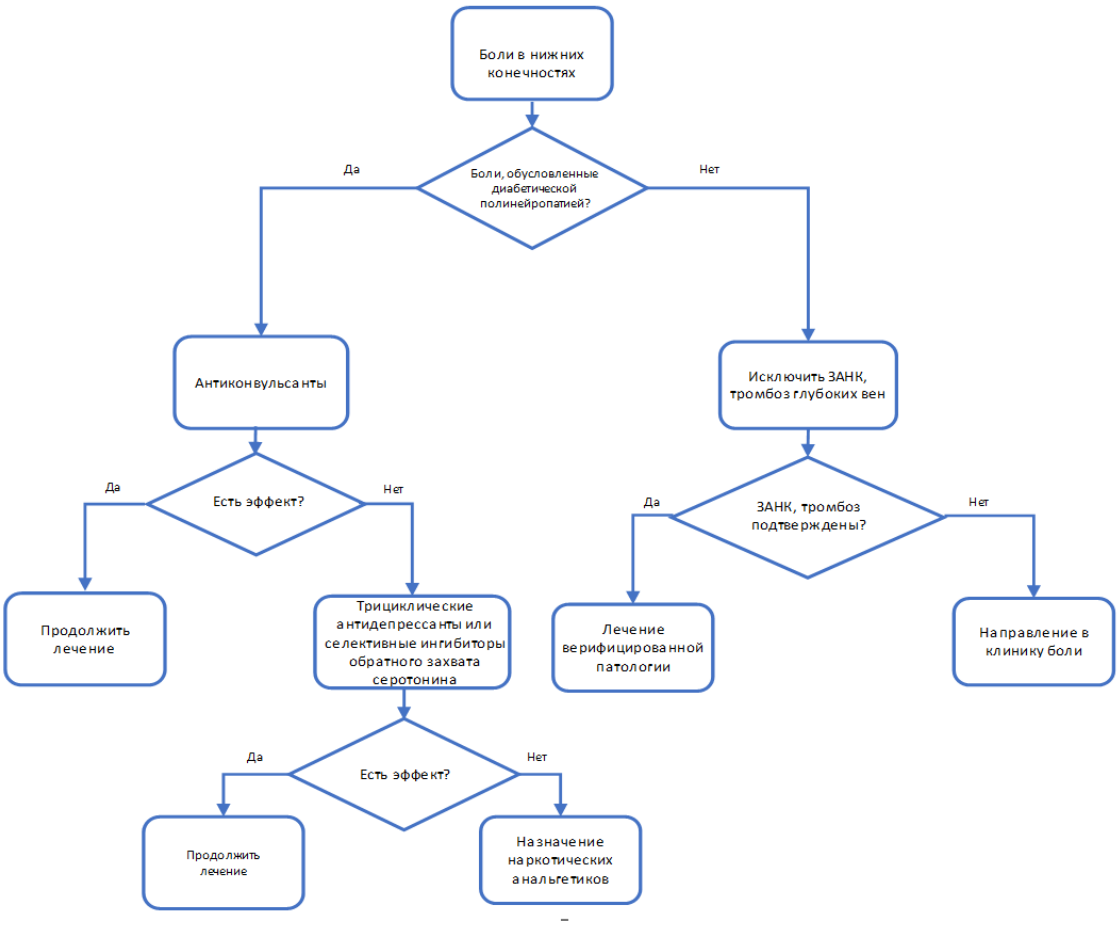
Сахарный диабет 2 типа с диабетической ретинопатией

Сахарный диабет 2 типа с диабетической макулопаией

Сахарный диабет 2 типа с поражением почек

* Количественными методами

Сахарный диабет 2 типа с болевой диабетической нейропатией


Боли в нижних конечностях
Боли, обусловленные диабетической полинейропатией?
Да
Нет
Антиконвульсанты
Исключить ЗАНК, тромбоз глубоких вен
Есть эффект?
Да
Нет
Продолжить лечение
Трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ЗАНК, тромбоз подтверждены?
Да
Нет
Лечение верифицированной патологии
Направление в клинику боли
Есть эффект?
Да
Нет
Продолжить лечение
Назначение наркотических анальгетиков

Приложение В. Информация для пациентов

Дневник пациента с сахарным диабетом 2 типа, не получающего инсулин Ф.И.О. _____

ДАТА	ВЕС	ТЕРАПИЯ					ГЛЮКОЗА КРОВИ				ПРИ
		ЗАВТРАК		ОБЕД	УЖИН						
							Завтрак	Обед	Ужин	На ночь	

HbA_{1c} _____ % (целевой уровень _____%) Дата _____

Дневник пациента с сахарным диабетом 2 типа, получающего инсулин: *Ф.И.О.*_____

ДАТА	ИНСУЛИН			ХЛЕБНЫЕ ЕДИНИЦЫ	ГЛЮКОЗА КРОВИ
	ЗАВТРАК	ОБЕД	УЖИН		

						Завтрак	Обед	Ужин	Завтрак	Обед

HbA_{1c} _____ % (целевой уровень _____%) Дата _____

Питание при избыточном весе

Продукты, которые следует употреблять без ограничения

○ капуста (все виды) ○ огурцы ○ салат листовой ○ зелень ○ помидоры ○ перец ○ кабачки ○ баклажаны ○ свекла ○ морковь ○ стручковая фасоль ○ редис, редька, репа ○ зеленый горошек (молодой) ○ шпинат, щавель ○ грибы	○ чай, кофе без сахара и сливок ○ минеральная вода ○ напитки на сахарозаменителях • Овощи можно употреблять в сыром, отварном, запеченном виде. • Использование жиров (масла, майонеза, сметаны) в приготовлении овощных блюд должно быть минимальным.

Продукты, которые следует употреблять в умеренном количестве

• нежирное мясо (постная говядина, телятина) • нежирная рыба (треска, судак, хек) • молоко и кисломолочные продукты (нежирные) • сыры менее 30% жирности • творог менее 5% жирности • картофель • кукуруза • зрелые зерна бобовых (горох, фасоль, чечевица)	• крупы • макаронные изделия • хлеб и хлебобулочные изделия (не сдобные) • фрукты • яйца • ○ «Умеренное количество» означает половину от Вашей привычной порции.

Продукты, которые необходимо исключить или максимально ограничить

q. масло сливочное r. масло растительное* s. сало t. сметана, сливки u. сыры более 30% жирности v. творог более 5% жирности w. майонез x. жирное мясо, копчености y. колбасные изделия z. полуфабрикаты (изделия из фарша, пельмени, замороженная пицца и т. п.) aa. пироги ab. жирная рыба** ac. кожа птицы ad. консервы мясные, рыбные и растительные в масле ae. орехи, семечки	q. сахар, мед r. варенье, джемы, сухофрукты s. конфеты, шоколад t. пирожные, торты и др. кондитерские изделия u. печенье, изделия из сдобного теста v. мороженое w. сладкие напитки (лимонады, фруктовые соки) x. алкогольные напитки ∘ *Следует по возможности исключить такой способ приготовления пищи как жарение.* ∘ *Старайтесь использовать посуду, позволяющую готовить пищу без добавления жира.* * растительное масло является необходимой частью ежедневного рациона, однако достаточно употреблять его в очень небольших количествах ** в жирных сортах рыбы содержатся полезные вещества, поэтому ограничение на нее менее строгое, чем на жирное мясо

Замена продуктов по системе хлебных единиц

1 ХЕ = количество продукта, содержащее 10–12 г углеводов.

Единицы измерения	**Продукты**	**Количество на 1 ХЕ**
Хлеб и хлебобулочные изделия[1]		
1 кусок	Белый хлеб	20 г
1 кусок	Черный хлеб	25 г
	Сухари	15 г
	Крекеры (сухое печенье)	15 г
1 ст. ложка	Панировочные сухари	15 г
[1] Пельмени, блины, оладьи, пирожки, сырники, вареники, котлеты также содержат углеводы, но количество ХЕ зависит от размера и рецепта изделия.		
Макаронные изделия		
1 – 2 ст. ложки в зависимости от формы изделия	Вермишель, лапша, рожки, макароны[2]	15 г
[2] В сыром виде; в вареном виде 1 ХЕ содержится в 2 – 4 ст. ложках продукта (50 г), в зависимости от формы изделия.		
Крупы, кукуруза, мука		

1 ст. ложка	Крупа (любая)[3]	15 г
1/2 початка, среднего	Кукуруза	100 г
3 ст. ложки	Кукуруза консервированная	60 г
4 ст. ложки	Кукурузные хлопья	15 г
10 ст. ложек	Попкорн («воздушная» кукуруза)	15 г
1 ст. ложка	Мука (любая)	15 г
2 ст. ложки	Овсяные хлопья	20 г
[3] Сырая крупа; в вареном виде (каша) 1 ХЕ содержится в 2ст. ложках с горкой (50 г).		
Картофель		
1 штука, средняя	Сырой и вареный картофель	75 г
2 ст. ложки	Картофельное пюре	90 г
2 ст. ложки	Жареный картофель	35 г
	Сухой картофель (чипсы)	25 г
Молоко и жидкие молочные продукты		
1 стакан	Молоко	250 мл
1 стакан	Кефир	250 мл
1 стакан	Сливки	250 мл
	Йогурт натуральный	200 г
Фрукты и ягоды (с косточками и кожурой)		
2–3 штуки	Абрикосы	110 г
1 штука, крупная	Айва	140 г
1 кусок (поперечный срез)	Ананас	140 г
1 кусок	Арбуз	270 г
1 штука, средний	Апельсин	150 г
1/2 штуки, среднего	Банан	70 г
7 ст. ложек	Брусника	140 г
Фрукты и ягоды (с косточками и кожурой)		
12 штук, небольших	Виноград	70 г
15 штук	Вишня	90 г
1 штука, средний	Гранат	170 г
1/2 штуки, крупного	Грейпфрут	170 г
1 штука, маленькая	Груша	90 г
1 кусок	Дыня	100 г
8 ст. ложек	Ежевика	140 г

1 штука	Инжир	80 г
1 штука, крупный	Киви	110 г
10 штук, средних	Клубника	160 г
6 ст. ложек	Крыжовник	120 г
8 ст. ложек	Малина	160 г
1/2 штуки, небольшого	Манго	110 г
2–3 штуки, средних	Мандарины	150 г
1 штука, средний	Персик	120 г
3–4 штуки, небольших	Сливы	90 г
7 ст. ложек	Смородина	120 г
1/2 штуки, средней	Хурма	70 г
7 ст. ложек	Черника	90 г
1 штука, маленькое	Яблоко	90 г
1/2 стакана	Фруктовый сок	100 мл
	Сухофрукты	20 г
Овощи, бобовые, орехи		
3 штуки, средних	Морковь	200 г
1 штука, средняя	Свекла	150 г
1 ст. ложка, сухих	Бобы	20 г
7 ст. ложек, свежего	Горох	100 г
3 ст. ложки, вареной	Фасоль	50 г
	Орехи	60–90 г[4]
[4] В зависимости от вида.		
Другие продукты		
2 ч. ложки	Сахар-песок	10 г
2 куска	Сахар кусковой	10 г
1/2 стакана	Газированная вода на сахаре	100 мл
1 стакан	Квас	250 мл
	Мороженое	65 г
	Шоколад	20 г
	Мед	12 г

Правила ухода за ногами при сахарном диабете

1. Ежедневно самостоятельно или с участием членов семьи осматривайте стопы, состояние кожи, включая промежутки между пальцами.
2. Немедленно сообщите лечащему врачу о наличии потертостей, порезов, трещин, царапин, ран и других повреждений кожи.
3. Ежедневно мойте ноги теплой водой (температура ниже 37^0С), просушивайте стопы аккуратно, мягким полотенцем, не забывая о межпальцевых промежутках.
4. При наличии ороговевшей кожи обработайте эти участки пемзой или специальной пилкой для кожи (не металлической). Не пользуйтесь для этих целей лезвием или ножницами.
5. Не используйте химические препараты или пластыри для удаления мозолей и ороговевшей кожи.
6. При сухой коже стоп после мытья смажьте их кремом, содержащим мочевину, кроме межпальцевых промежутков.
7. Осторожно обрабатывайте ногти, не закругляя уголки, используя пилочку, а не острые и режущие инструменты.
8. Для согревания ног пользуйтесь теплыми носками, а не грелкой или горячей водой, которые могут вызвать ожог из-за снижения чувствительности.
9. Носите бесшовные (или со швами наружу) носки/колготы, меняйте их ежедневно.
10. Не ходите без обуви дома и на улице, не надевайте обувь на босую ногу.
11. Проконсультируйтесь со специалистом кабинета «Диабетическая стопа» или ортопедом, нужно ли вам носить профилактическую или сложную ортопедическую обувь.
12. Ежедневно осматривайте обувь: нет ли в ней инородного предмета, не завернулась ли стелька, так как это может привести к потертости кожи стоп.
13. При повреждении кожи (трещина, царапина, порез) не используйте спиртосодержащие и красящие растворы. Используйте для обработки бесцветные водные антисептические растворы.

Содержание белка в продуктах питания

Для того, чтобы поддержать почки в хорошем состоянии, при снижении их функции необходимо соблюдать ограничение в питании белковой пищи.

- Животные белки содержатся в мясе, рыбе, птице, молочных и морских продуктах, яйцах.
- Животные белки наиболее ценные и должны составлять около 0,8 г/кг массы тела/сут. Более полную информацию Вам даст Ваш лечащий врач.

Содержание белка в продуктах животного происхождения

Продукт (вес в граммах или объем)	**Содержание белка, граммы**
Мясо (100 г или 1 жареный антрекот)	30
Птица (100 г или ¼ курицы весом в сыром виде 1 кг)	30
Рыба (100 г)	25
• Субпродукты (100 г)	
- почки	35
-сердце, язык	12
Молочные продукты	
- творог 100 г	16
- сырок творожный (100 г или 1 шт.)	7
- молоко, кисломолочные продукты – напитки (1 стакан)	7
- сыр (25 г)	6
- мороженое (100 г или 1 пачка)	3
- сметана (100 г или ½ стакана)	3
Яйца (1 шт.)	5

Содержание белка в крахмалистых продуктах

Продукт (вес в граммах или объем)	**Белок, граммы**
Хлеб 25 г или 1 кусок	2
• Каши (1 стакан)	
- овсяная, манная, гречневая	4
- рисовая, пшенная	6
Макаронные изделия (1 стакан)	6
Картофель (100 г или 1 средняя картофелина)	2
Фасоль (100 г)	21
Чечевица (100 г)	24

Обязательными мерами, кроме ограничения белка, может быть:

- **Ограничение продуктов, богатых калием, таких как:** орехи, горох желтый, капуста брюссельская, краснокочанная, картофель, ревень, редька, шпинат, щавель, изюм, курага чернослив, персики, абрикосы, ананас, бананы, кизил, финики, шелковица, смородина черная.
- **Ограничение поваренной соли! Общее количество соли на день – не более 5 г, то есть неполная чайная ложка.**

По возможности следует исключить из питания продукты, богатые солью: соленья (огурцы, помидоры, капуста), маринады, сельдь, консервы любые, готовые соусы.

Приложение Г.

Приложение Г1. Есть ли у вас предиабет или сахарный диабет 2 типа?

Опросник для пациентов FINDRISK

Тип: опросник

Назначение: выявление риска предиабета и сахарного диабета 2 типа

Русскоязычная версия валидирована [498]

Инструкция

- Ответьте на все 8 вопросов опросника.
- Для каждого вопроса выберите 1 правильный ответ и отметьте его в соответствующем квадратике.
- Сложите все баллы, соответствующие Вашим ответам на вопросы
- Используйте Ваш суммарный балл для определения Вашего риска развития сахарного диабета 2 типа или предиабета.
- Передайте заполненный опросник Вашему врачу/медсестре и попросите их объяснить Вам результаты опросника.

1. Возраст

- До 45 лет 0 баллов
- 45 – 54 года 2 балла
- 55 – 64 года 3 балла
- Старше 65 лет 4 балла

2. Индекс массы тела

Индекс массы тела позволяет выявить наличие у Вас избыточного веса или ожирения. Вы можете подсчитать свой индекс массы тела сами:

Вес___кг: (рост____м)^2 = ___кг/м^2

- Менее 25 кг/м^2 0 баллов
- 25 – 30 кг/м^2 1 балл
- Больше 30 кг/м^2 3 балла

3. Окружность талии

Окружность талии также указывает на наличие у Вас избыточного веса или ожирения.

Мужчины	**Женщины**	
< 94 см	< 80 см	0 баллов
94 – 102 см	80 – 88 см	3 балла
> 102 см	> 88 см	4 балла

4. Как часто Вы едите овощи, фрукты или ягоды?

- Каждый день 0 баллов
- Не каждый день 1 балл

5. Занимаетесь ли Вы физическими упражнениями регулярно?

Делаете ли вы физические упражнения по 30 минут каждый день или 3 часа в течение недели?

- Да 0 баллов
- Нет 2 балла

6. Принимали ли Вы когда-либо регулярно лекарства для снижения артериального давления?

- Нет 0 баллов
- Да 2 балла

7. Обнаруживали ли у Вас когда-либо уровень глюкозы (сахара) крови выше нормы

(во время диспансеризации, проф. осмотра, во время болезни или беременности)?

- Нет 0 баллов
- Да 5 баллов

8. Был ли у Ваших родственников сахарный диабет 1 или 2 типа?

- Нет 0 баллов
- Да: дедушка/бабушка, тетя/дядя, двоюродные братья/сестры 3 балла
- Да: родители, брат/сестра или собственный ребенок 5 баллов

- **РЕЗУЛЬТАТЫ:**
- Сумма баллов _____

КЛЮЧ К ОПРОСНИКУ

Ваш риск развития сахарного диабета в течение 10 лет составит:

	Общее количество баллов	**Уровень риска СД 2**	**Вероятность развития СД 2**
	Менее 7	Низкий риск	1 из 100, или 1 %
	7 – 11	Слегка повышен	1 из 25, или 4 %
	12 – 14	Умеренный	1 из 6, или 17 %
15 – 20		Высокий	1 из 3, или 33 %
Более 20		Очень высокий	1 из 2, или 50 %

- Если Вы набрали менее 12 баллов: у Вас хорошее здоровье и Вы должны продолжать вести здоровый образ жизни.
- Если Вы набрали 12 – 14 баллов: возможно, у вас предиабет. Вы должны посоветоваться со своим врачом, как Вам следует изменить образ жизни.
- Если Вы набрали 15 – 20 баллов: возможно, у Вас предиабет или сахарный диабет 2 типа. Вам желательно проверить уровень глюкозы (сахара) в крови. Вы должны изменить свой образ жизни. Не исключено, что Вам понадобятся и лекарства для снижения уровня глюкозы (сахара) в крови.
- Если Вы набрали более 20 баллов: по всей вероятности, у Вас есть сахарный диабет 2 типа. Вы должны проверить уровень глюкозы (сахара) в крови и постараться его нормализовать. Вы должны изменить свой образ жизни и Вам понадобятся и лекарства для контроля за уровнем глюкозы (сахара) в крови.

Снижение риска возникновения предиабета или сахарного диабета 2 типа

Вы не можете повлиять на свой возраст или наследственную предрасположенность к предиабету и сахарному диабету, но Вы можете изменить Ваш образ жизни и снизить тем самым риск развития этих заболеваний.

Вы можете снизить массу тела, стать более активным физически и потреблять более здоровую пищу. Эти изменения образа жизни особенно необходимы по мере увеличения возраста или при

наличии у Вас наследственной отягощенности по сахарному диабету.

Здоровый образ жизни необходим и в том случае, если у Вас уже диагностировали предиабет или сахарный диабет 2 типа.

Для снижения уровня глюкозы (сахара) в крови, массы тела и уменьшения неблагоприятного прогноза заболевания может понадобиться лекарственная терапия.

Приложение Г2. Шкала балльной оценки симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score).

Название симптома	**Баллы**
Жжение, онемение, покалывание	2
Утомляемость, судороги, боли	1
Локализация: *-стопы* *-икры* *-другая*	 2 1 0
Время возникновения: *-только ночью* *-ночью и днем* *-днем* *-сразу после пробуждения*	 2 1 0 1
Уменьшение симптоматики: *-при ходьбе* *-стоя* *-лежа*	 2 1 0
Сумма баллов	

Интерпретация результата:

3 – 4 балла – умеренная нейропатия

5 – 6 баллов – выраженная нейропатия

7 – 9 баллов – тяжелая нейропатия.

Приложение Г3. Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropath Screening Instrument, MNSI).

А. Анамнез
Ответьте на следующие вопросы, отметив «да=1» или «нет=0» на основании своих обычных ощущений

1. Бывает ли у вас ощущение онемения в ногах и стопах? 2. Испытывали ли вы когда-либо жгучую боль в ногах или стопах? 3. Ваши стопы очень чувствительны к прикосновению? 4. У вас были судороги мышц ног или стоп? 5. Вы отмечали когда-либо ощущение покалывания в ногах или стопах? 6. Вызывает ли у вас болезненные ощущения прикосновение постельного белья или одеяла к коже? 7. Когда вы входите в ванну или в душ, можете определить холодная вода или горячая? 8. Была ли у вас когда-либо незаживающая рана на коже стоп? 9. Говорил ли вам когда-либо лечащий врач, что у вас диабетическая нейропатия? 10. Ощущаете ли вы общую слабость большую часть времени? 11. Усиливаются ли ваши симптомы в ночное время? 12. Болят ли у вас ноги во время ходьбы? 13. Вы чувствуете свои стопы во время ходьбы? 14. Кожа ваших стоп настолько сухая, что появляются трещины? 15. Были ли у вас ампутации нижнихконечностей?	Да Да Да Да Да Да Да Да Да Да Да Да Да Да Да	Нет Нет Нет Нет Нет Нет Нет Нет Нет Нет Нет Нет Нет Нет Нет
Сумма баллов:		

Б. Физикальное обследование			
1. Внешний вид стоп			
Правая		Левая	
а) Нормальный Да=0 Нет=1		а) Нормальный Да=0 Нет=1	
б) Если нет, отметьте все нарушения, которые есть у пациента		б) Если нет, отметьте все нарушения, которые есть у пациента	
Деформации Сухая кожа, омозолелости Инфицирование Трещины Другое Укажите, какие именно изменения отмечаются помимо, перечисленных	Да Нет Да Нет Да Нет Да Нет Да Нет	Деформации Сухая кожа, омозолелости Инфицирование Трещины Другое Укажите, какие именно изменения отмечаются помимо, перечисленных	Да Нет Да Нет Да Нет Да Нет Да Нет
		Правая	Левая
2. Изъязвления		Нет=0 Есть=1	Нет=0 Есть=1
3. Ахиллов рефлекс		Вызывается = 0 Вызывается при помощи приема Ендрассика = 0,5 Отсутствует = 1	Вызывается = 0 Вызывается при помощи приема Ендрассика = 0,5 Отсутствует = 1
4. Вибрационная чувствительность у основания 1 пальца		Нормальная = 0 Снижена = 0,5 Отсутствует = 1	Нормальная = 0 Снижена = 0,5 Отсутствует = 1
5. Тактильная чувствительность		Нормальная = 0 Снижена = 0,5 Отсутствует = 1	Нормальная = 0 Снижена = 0,5 Отсутствует = 1
Сумма баллов:			

Приложение Г4. Опросник DN4 для диагностики болевой нейропатии.

БЕСЕДА С ПАЦИЕНТОМ

Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

		Да	Нет
1.	Ощущение жжения		
2.	Болезненное ощущение холода		
3.	Ощущение как от ударов током		

Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

		Да	Нет
4.	Пощипыванием, ощущением ползания мурашек		
5.	Покалыванием		
6.	Онемением		
7.	Зудом		

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

		Да	Нет
8.	Пониженная чувствительность к прикосновению		
9.	Пониженная чувствительность к покалыванию		

Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

		Да	Нет
10.	проведя в этой области кисточкой		