

ACTUALITĂȚI ÎN PREVENȚIA COMPLICAȚIILOR DIABETULUI ZAHARAT

Updates in the prevention of diabetes complications

Conf. Dr. Adrian VLAD, Șef Lucr. Dr. Alexandra SIMA

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, România

Diabetul zaharat reprezintă o importantă problemă de sănătate publică prin prevalența sa în continuă creștere, complicațiile pe care le poate induce și costurile pe care le generează.

În 2017, conform Federației Internaționale de Diabet (IDF), au existat în lume 425 de milioane de persoane cu diabet zaharat, estimându-se că, în anul 2045, numărul lor va crește la 620 de milioane (1).

Complicațiile care pot apărea ca urmare a evoluției diabetului zaharat pot fi clasificate în acute și cronice. Complicațiile acute metabolice necesită, în majoritatea situațiilor, spitalizare și tratament de urgență. Complicațiile cronice degenerative sunt cele care au răsunetul cel mai important asupra calității vieții și cele care influențează prognosticul pe termen lung. Aceste complicații se referă la afectarea vaselor de sânge, în special a arterelor, dar și a nervilor periferici, determinând o serie de manifestări mai mult sau mai puțin caracteristice. Pe lângă hiperglicemie, la apariția acestor complicații contribuie și hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, obezitatea, fumatul.

Pentru a înțelege importanța complicațiilor, trebuie amintit faptul că diabetul zaharat este prima cauză de insuficiență renală, de cazuri noi de orbire și de amputații netraumatice, este a cincea cauză de deces (după infecții, boli cardiovasculare, cancer, accidente), scade speranța de viață cu 5-10 ani și crește riscul bolilor cardiovasculare de 2-4 ori. Afectarea sistemului nervos este întâlnită la 60-70% dintre pacienți, boala arterială periferică apare la 10-20% dintre persoanele cu diabet zaharat, iar ulcerațiile membrelor inferioare la 12-25% (2).

Complicațiile cronice degenerative ale diabetului zaharat pot fi clasificate în microangiopate, macroangiopate și neuropate. În cazul complicațiilor microangiopate, sunt afectate arterele mici și arteriolele, cu răsunet clinic în cazul localizării acestor leziuni în vasele retinei și ale glomerulului renal, dând naștere retinopatiei, respectiv nefropatiei diabetice. Complicațiile macroangiopate reprezintă localizarea leziunilor la nivelul arterelor de calibrul mediu și mare și, practic, se suprapun aterosclerozei, având unele caracteristici aparte: apar mai frecvent (inclusiv la sexul feminin), mai precoce, mai distal. Cele mai cunoscute localizări ale macroangiopatiei sunt la nivelul arterelor coronare (boala coronariană), al vaselor cerebrale (boala cerebrovasculară) și la arterele membrelor inferioare (arteriopatia periferică). Neuropatia diabetică poate afecta orice filete nervoase, dar mai frecvent sunt interesați nervii periferici de la membrele inferioare (poli-neuropatia predominant senzitivă simetrică distală). Afectarea sistemului nervos vegetativ determină neuropatie autonomă, cu diversele sale entități. Complicațiile microangiopate apar mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat tip 1, iar cele macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat tip 2, în condițiile în care aceștia, de cele mai multe ori, prezintă și alți factori de risc pentru bolile cardiovasculare.

Prevenția complicațiilor este un deziderat important în managementul diabetului zaharat și poate fi realizată prin atingerea tuturor țintelor terapeutice – glicemice, lipidice, ponderale și ale tensiunii arteriale. Evident, pentru o depistare și o intervenție terapeutică rapidă este necesar un screening periodic al complicațiilor.

Depistarea retinopatiei diabetice se efectuează prin examen oftalmoscopic sau, mai acurat, prin angiografie cu fluoresceină. În practică, se folosește examenul oftalmoscopic. Primul examen oftalmoscopic trebuie efectuat, în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 1, la 5 ani după stabilirea diagnosticului sau la pubertate (în funcție de care dintre aceste două momente survine primul), iar în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 2, încă de la stabilirea diagnosticului (3). Ulterior, la pacienții fără modificări evidențiabile, controalele sunt repetate anual.

Screening-ul nefropatiei diabetice, respectiv al bolii cronice de rinichi asociate diabetului zaharat, se realizează prin determinarea excreției urinare de albumină (albuminurie pe 24 de ore sau raport albumină/creatinină urinară din urină spontană) și calcularea ratei de filtrare glomerulară. Screeningul respectă același protocol ca în cazul retinopatiei diabetice. În plus, la pacienții cu diabet zaharat tip 1 care prezintă asociat și hipertensiune arterială, prima determinare se face la stabilirea diagnosticului (3). Ulterior, controalele se repetă anual.

Screening-ul macroangiopatiei și al neuropatiei implică o anamneză amănunțită, precum și o evaluare clinică și paraclinică pentru fiecare localizare:

- pentru boala coronariană – electrocardiogramă, ecocardiografie, test de efort etc.;
- pentru boala cerebrovasculară – ecografie Doppler carotidiană, cu măsurarea grosimii intimă-medie, tomografie computerizată a creierului etc.;
- pentru boala arterială periferică – măsurarea indicelui gleznă-braț, angioCT de artere periferice;
- pentru neuropatia predominant senzitivă simetrică distală – efectuarea testelor de sensibilitate, măsurarea vitezei de conducere nervoasă.

Anamneza și examenul fizic trebuie efectuate la fiecare vizită, iar investigațiile suplimentare se vor realiza în funcție de rezultatele acestei examinări, cel puțin anual.

Managementul diabetului zaharat – o modalitate de prevenire a complicațiilor cronice

În prezent, este bine cunoscut faptul că un management corect al diabetului zaharat și al bolilor asociate (în special metabolice și cardiovasculare), cu atingerea țintelor terapeutice conform ghidurilor în vigoare, constituie o modalitate de prevenire a complicațiilor cronice degenerative ale diabetului zaharat. Aceste cunoștințe se datorează publicării unor studii de amploare care au dovedit că un bun control glicemic duce la scăderea semnificativă a frecvenței apariției și la întârzierea pro-

gresiei complicațiilor microangiopate. Pentru pacienții cu diabet zaharat tip 1, studiul care a adus aceste dovezi pentru prima oară a fost DDCT (4), iar pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2 studiul a fost UKPDS (5). Ele au fost publicate în anii '90 și au avut ca urmare apariția ghidurilor de tratament care stabileau ținte terapeutice pentru hemoglobina A_{1c} ca marker al controlului glicemic. Studii ulterioare au arătat că pentru prevenția complicațiilor macroangiopate nu este suficientă atingerea țintelor pentru hemoglobina A_{1c} , ci este necesar controlul mai multor parametri cardiometabolici. Țintele pentru acești parametri cardiometabolici sunt revizuite anual și publicate în ghidurile societăților internaționale de specialitate, cele mai utilizate fiind ghidul ADA (3) și Consensul ADA-EASD (6).

Pentru anul 2019, pentru adultul cu diabet zaharat, cu excepția femeilor însărcinate, țintele terapeutice publicate de ADA sunt următoarele (3):

- glicemie à jeun – 80-130 mg/dl;
- glicemie postprandială < 180 mg/dl;
- hemoglobina A_{1c} < 7%;
- tensiunea arterială < 140/90 mmHg (< 130/80 mmHg la pacienții cu risc cardiovascular înalt, boală cronică de rinichi);
- LDL colesterol < 100 mg/dl (< 70 mg/dl, în caz de boală cardiovasculară certă); dacă ținta nu poate fi atinsă în condițiile administrării dozei maxime tolerate de statină, se consideră acceptabilă și o scădere cu 30-40% a LDL colesterolului față de valoarea inițială;
- trigliceride < 150 mg/dl
- HDL colesterol > 40 mg/dl la bărbați, respectiv > 50 mg/dl la femei;
- greutate corporală – scădere inițială cu > 5-7% din greutate, la pacienții supraponderali și obezi;
- renunțare la fumat.

Managementul diabetului zaharat implică participarea unei echipe multidisciplinare care să asigure pacientului suport psihologic, educație terapeutică și să îi ofere date despre principalele măsuri terapeutice, și anume modificarea stilului de viață și farmacoterapia.

Multe studii realizate în ultimele decenii au demonstrat importanța adoptării unui stil de viață sănătos în prevenția și tratamentul numeroaselor afecțiuni, aceste constatări fiind de maximă importanță în cazul bolilor în care stilul de viață așa-numit „modern” are un rol decisiv în etiopatogenie.

Rolul modificării stilului de viață la pacienții cu diabet zaharat este de a acționa ca adjuvant în atingerea țintelor parametrilor cardiometabolici enunțate anterior și, prin aceasta, în prevenția complicațiilor diabetului zaharat. Cunoștințele despre rolul alimentației și recomandările referitoare la ce anume înseamnă o nutriție adecvată sunt în continuă schimbare, dar, chiar dacă în prezent cercetările referitoare la acest subiect nu sunt încă finalizate, există deja anumite date bine dovedite și a căror aplicare în practică aduce beneficii certe pentru pacienți. Stilul de viață influențează greutatea corporală, nivelul glicemiei, al lipidelor, al tensiunii arteriale, inflamația, funcția endotelială, microbiota etc.

Faptul că dieta este un element indispensabil în tratamentul pacienților cu diabet zaharat este cunoscut de mult, fiind dovedit că menținerea unei alimentații adecvate poate duce la ameliorarea controlului glicemic, prin scăderea hemoglobinei A_{1c} cu 1-1,9% la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și cu 0,3-2% la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Tipul de alimentație cu cele mai multe dovezi în ceea ce privește efectele benefice este cel echilibrat, adaptat fiecărei persoane în parte din punctul de vedere al aportului caloric, aducând un aport crescut de fructe,

legume, leguminoase, oleaginoase, care conțin acizi grași nesaturați, fibre alimentare, vitamine și minerale (3). Alimentele care trebuie reduse la minimum sunt cele bogate în glucide simple, produsele din carne procesată, cele care conțin acizi grași trans nesaturați și cele care au un conținut mare de sodiu. Există studii în ultimele decenii care arată că dieta mediteraneeană și cea săracă în glucide (*low carb*) ar avea cele mai bune efecte asupra sănătății și ar avea și avantajul unei bune aderențe. Pe lângă alimentație, obligatoriu este să menționăm și activitatea fizică, care are beneficii foarte importante în menținerea unei bune funcționalități a aparatului cardiovascular, în scăderea greutății corporale, combaterea insulinoresistenței etc., sedentarismul fiind recunoscut ca unul dintre factorii de risc pentru bolile cardiometabolice. În momentul de față, se consideră că o creștere a gradului de efort fizic poate ameliora parametrii glicemici, lipidici și tensiunea arterială și, astfel, poate preveni complicațiile diabetului zaharat. Efortul fizic recomandat este de cel puțin 30 de minute de activitate moderată zilnică (mers pe jos în ritm alert, de exemplu), la care să se adauge, în măsura în care este posibil pentru pacient, două sesiuni săptămânale de activitate fizică mai intensă.

Rolul farmacoterapiei

Spre deosebire de diabetul zaharat tip 2, unde prevenția primară a afecțiunilor cardiovasculare reprezintă cel mai important obiectiv terapeutic, la pacienții cu diabet zaharat tip 1, pe primul plan se situează obținerea unui control glicemic optim, respectiv atingerea țintelor glicemice pe tot parcursul zilei și obținerea unor valori ale hemoglobinei A_{1c} cât mai joase, în condițiile unei variabilități glicemice reduse și ale unui număr cât mai mic de episoade de hipoglicemie. Studiile clinice efectuate la pacienții cu diabet zaharat tip 1, între care de referință sunt DCCT (4) și continuarea sa, EDIC (7), confirmă faptul că un control glicemic intensiv determină, în timp, o reducere a riscului de apariție și de agravare a retinopatiei, nefropatiei și neuropatiei diabetice. Dezideratul terapeutic menționat anterior este consecința faptului că pacienții cu diabet zaharat tip 1 sunt mai tineri și asociază în mai mică măsură alți factori de risc cardiovascular, astfel încât perspectiva afecțiunilor generate de ateroscleroză este mult mai îndepărtată, pacienții dezvoltând de multe ori complicații microangiopate și neuropate înaintea celor macroangiopate.

Tratamentul insulinic în diabetul zaharat tip 1 urmărește mimarea secreției fiziologice a unui pancreas sănătos, respectiv asigurarea unei insulinemii bazale cvasiconstante pe parcursul nictemerului, precum și a unor cantități mai mari de insulină în perioadele postprandiale. Terapia poate fi realizată în două feluri: prin administrarea unui regim cu injecții multiple de insulină (de tip „bazal-bolus”), respectiv prin folosirea unor dispozitive de infuzie continuă a insulinei (pompe de insulină).

Preparatele insulिनice au cunoscut o dezvoltare continuă, mai ales în ultimii 20 de ani, odată cu apariția analogilor de insulină. Și analogii au fost perfecționați de-a lungul anilor, astfel încât acum avem la dispoziție analogi ultrarapizi și analogi bazali de generația a doua.

Dintre analogii ultrarapizi de insulină, în România este disponibilă insulina fiasp (8), care, din punctul de vedere al structurii chimice, este o insulină aspart la care au fost adăugate vitamina B3 (nicotinamida), cu rolul de a crește viteza de absorbție, și L-arginina, care stabilizează preparatul. Prin urmare, în comparație cu insulina aspart, insulina fiasp apare în circulație cu 5 minute mai repede (la aproximativ 4 minute după administrare), are timpul de atingere a jumătății concentrației maxime cu 9 minute mai scurt, oferă pacientului o cantitate de insulină mai mare de 4 ori în primele 15 minute și de două ori în primele 30 de minute, având o durată totală de acțiune mai scurtă. Diferențele farmacocinetice sunt chiar mai evi-

dente în cazul administrării continue subcutanate. Beneficiile suprapunerii mai exacte a acțiunii insulinei peste curba de absorbție a glucidelor sunt un *peak* hiperglicemic postprandial mai estompat și un risc de hipoglicemii tardive postprandiale mai redus. Dat fiind profilul farmacocinetic, insulina fiasp poate fi injectată și postprandial, dacă situația o impune, și pare a fi superioară celorlalți analogi rapizi în cazul utilizării în pompele de insulină.

Dintre analogii bazali de insulină de generația a doua, pacienții din țara noastră au la dispoziție insulina glargin U-300 (9), fiind așteptată, în cursul anului viitor, și insulina degludec (10). Mecanismul prin care aceste două insuline bazale au profil farmacocinetic superior celor de primă generație este diferit. În cazul glarginului U-300, este vorba despre concentrația de 3 ori mai mare în comparație cu glarginul clasic, realizând, la aceeași doză de insulină injectată, precipitate cu volum de 3 ori mai mic și cu suprafață redusă la jumătate, având drept consecință o eliberare mai constantă și mai susținută a insulinei. În cazul insulinei degludec, vorbim despre particularități ale structurii chimice, reprezentate de eliminarea treoninei din poziția B-30 și atașarea la aminoacidul din poziția B-29 a unui diacid gras cu 16 atomi de carbon, prin intermediul unui „spacer” reprezentat de acidul glutamic. Consecința practică a acestor modificări este o durată mai lungă de acțiune a insulinei bazale și o variabilitate glicemică mai mică, premisele unui control glicemic mai bun.

Pe lângă progresele înregistrate de preparatele insulinice, și tehnologia vine în sprijinul pacienților cu diabet zaharat tip 1.

Dispozitivele de monitorizare continuă a glucozei (senzorii) în timp real sunt folosiți din ce în ce mai mult de către pacienți, mai ales în condițiile în care, în anumite condiții, costurile sunt suportate de Casa Națională de Asigurări de Sănătate. Folosirea dispozitivelor menționate anterior, mai ales a celor din generațiile noi, contribuie la reducerea valorii hemoglobinei A_{1c} cu aproximativ 0,5%, în condițiile diminuării variabilității glicemice, a numărului de hipoglicemii (mai ales ușoare și moderate) și a timpului petrecut în hipoglicemie (11).

Pompele de insulină se folosesc pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat tip 1 de aproximativ 40 de ani. Ele au fost perfecționate continuu, în sensul reducerii dimensiunilor, creșterii acurateței infuziei, îmbunătățirii materialelor din care sunt confecționate sistemele de infuzie și optimizării interfeței prin care pacientul comunică cu dispozitivul. Având în vedere și perfecționarea sistemelor de monitorizare continuă a glucozei, s-a născut, firesc, ideea punerii la punct a unui pancreas artificial,

adică a unui dispozitiv complet automat care să detecteze concentrația de glucoză în țesutul interstițial și care, în funcție de valoarea acesteia, să injecteze mai multă sau mai puțină insulină (eventual și glucagon), fără să fie nevoie de intervenția pacientului. Deși un asemenea dispozitiv nu este încă disponibil, există alte sisteme (concepute ca etape intermediare în dezvoltarea produsului menționat anterior) care pot fi folosite de pacienți.

În România, pacienții pot beneficia de o pompă de insulină augmentată cu senzor, care are capacitatea de a-și autosuspenda infuzia de insulină atunci când valorile măsurate de senzor sunt în scădere și se prevede atingerea pragului de hipoglicemie în următoarele 30 de minute (12). Infuzia de insulină este reluată automat atunci când pericolul hipoglicemiei a trecut sau chiar dacă hipoglicemia persistă după două ore de întrerupere, pacientul având și opțiunea de a decide asupra reluării funcționării pompei în orice moment. În plus, atunci când concentrațiile glucozei interstițiale se apropie de un prag de hiperglicemie, sistemul furnizează o alarmă, atrăgând atenția pacientului asupra necesității unei corecții insulinice. Sistemul nu are capacitatea de a-și autoajusta rata infuziei bazale (facilitate existentă la sisteme mai noi) și nici de a decide singur asupra mărimii bolusului prandial (caz în care ar fi un pancreas artificial adevărat). În comparație cu generația anterioară de pompe de insulină augmentate cu senzor (care își suspendă infuzia ratei bazale doar atunci când este atins un prag de hipoglicemie prestabilit, neavând capacitatea de predicție), folosirea acestui tip de pompă „inteligentă” are drept consecință reducerea incidenței episoadelor de hipoglicemie și creșterea duratei de timp pe care pacientul o petrece în intervalul terapeutic stabil, în condițiile unor valori similare ale hemoglobinei A_{1c} .

Trebuie menționat faptul că, în România, este așteptată lansarea, în cursul anului următor, a unui sistem de generație mai nouă, care are capacitatea de a adapta (crește sau reduce) rata bazală în funcție de valorile glucozei interstițiale, măsurate de senzor, astfel încât intervenția pacientului se impune doar în momentul administrării bolusurilor prandiale.

La pacienții cu diabet zaharat tip 2, controlul glicemic strict ajută la prevenirea complicațiilor microvasculare, fapt demonstrat de o serie de studii clinice. Pentru acești pacienți însă, principala problemă o reprezintă com-

plicațiile macrovasculare, principala cauză de morbiditate și mortalitate, iar ele nu pot fi prevenite chiar dacă se obține euglicemia. Mai mult chiar, un studiu clinic a sugerat faptul că un tratament intensiv al diabetului zaharat poate chiar să crească mortalitatea cardiovasculară.

În ultimii ani, s-au impus în terapia diabetului zaharat tip 2 două noi clase de medicamente: agoniștii de receptori ai peptidului-1 glucagon-like (GLP-1) și inhibitorii cotransportorului-2 al sodiului și glucozei (SGLT2). În prezent, ele sunt privite ca „vedete” ale tratamentului pacienților cu diabet zaharat tip 2, dat fiind faptul că, spre deosebire de celelalte antidiabetice (cu excepția, poate, a metforminului administrat pacienților nou-diagnosticați cu diabet zaharat tip 2), au demonstrat protecție cardiovasculară.

Agoniștii receptorilor GLP-1 reprezintă singura clasă de medicamente antidiabetice, în afara insulinei, care se administrează subcutanat (de menționat că un reprezentant al clasei, semaglutidul, se poate prezenta și sub formă de comprimate, dar această formă nu este încă disponibilă). Ei se leagă de aceiași receptori ca GLP-1 nativ, dar, datorită structurii chimice modificate, au un timp de înjumătățire plasmatică mult mai lung, putând fi administrați de două ori pe zi, o dată pe zi sau o dată pe săptămână. Pe lângă efectele glicemice, exercitate direct, prin acțiunea asupra pancreasului, sau indirect, prin inhibarea senzației de foame și întârzierea evacuării gastrice, agoniștii receptorilor GLP-1 au și o serie de efecte extraglicemice, între care protecția cardiovasculară. Aceasta a fost sugerată de o serie de date experimentale, fiind confirmată de o pleiadă de studii cu obiectiv cardiovascular, publicate în ultimii ani, efectuate cu liraglutid, exenatid cu acțiune prelungită, semaglutid, albiglutid și dulaglutid (13-17). Dat fiind faptul că loturile de pacienți din aceste studii au diferit mai ales prin prevalența patologiei cardiovasculare și

durata de urmărire, rezultatele nu au fost identice. Totuși, o metaanaliză ne permite să afirmăm faptul că analogii receptorilor GLP-1 menționați anterior sunt protectori doar dacă sunt indicați în prevenția secundară a afecțiunilor cardiovasculare, în timp ce în prevenția primară beneficiile nu sunt evidente, fiind nevoie, probabil, de o durată de timp mai lungă de administrare (18).

Inhibitorii SGLT2 acționează prin blocarea cotransportorului-2 al sodiului și glucozei din tubul contort proximal. Reducerea valorilor glicemice se realizează, practic, prin inducerea unei glucozurii. În plus, alți factori ai riscului cardiovascular (între care hipertensiunea arterială și obezitatea) sunt influențați în sens favorabil, fiind create premisele pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore. Ipoteza enunțată anterior a fost demonstrată, de altfel, printr-o serie de studii clinice realizate cu principalii reprezentanți ai clasei: empagliflozinul, dapagliflozinul și canagliflozinul (19-21). La fel ca în cazul agoniștilor receptorilor GLP-1, și în cazul acestor preparate există diferențe între trialuri referitoare la prevalența bolilor cardiovasculare, numărul de pacienți și durata de urmărire. Cu toate acestea, se poate spune că, în cazul pacienților cu boli cardiovasculare cunoscute, inhibitorii SGLT2 determină o reducere a obiectivului compozit reprezentat de decesele cardiovasculare, infarctul miocardic acut nonfatal și accidentul vascular cerebral nonfatal. În plus, pentru toți pacienții a fost consemnată reducerea semnificativă a numărului de internări pentru insuficiență cardiacă și nefroprotecție (18).

Ca o consecință firească a acestor rezultate, ultimele ghiduri terapeutice pentru diabetul zaharat tip 2 recomandă folosirea, pentru pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică documentată sau boală cronică de rinichi, în a doua treaptă terapeutică, în asociere la metformin, a unui agonist al receptorilor GLP-1 sau a unui inhibitor SGLT2 cu beneficii dovedite (aceștia din urmă fiind preferați în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă sau cu boală cronică de rinichi) (6).

BIBLIOGRAFIE

1. <https://www.diabetesatlas.org>. IDF Diabetes Atlas, Eighth Edition, 2017 (accesat în data de 17 iulie 2019).
2. Cowie CC, Casagrande SS, Menke A et al. Diabetes in America, 3rd ed. National Institutes of Health, *NIH Pub No.* 17-1468, 2018.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S1-S193.
4. Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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.
5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461-2498.
7. Lachin JM, Genuth S, Cleary P et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and

- Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342(6): 381-389.
8. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 23 iulie 2019).
 9. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 23 iulie 2019).
 10. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_en.pdf (accesat în data de 23 iulie 2019).
 11. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl 27): 302-325.
 12. <https://www.medtronic-diabetes.com.au/products/mini-med-640g-system> (accesat în data de 23 iulie 2019).
 13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.
 14. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228-1239.
 15. Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376(9): 891-892.
 16. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10157): 1519-1529.
 17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193): 121-130.
 18. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I 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.
 19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128.
 20. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347-357.
 21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644-657.