

Архипов М.В., Вавилова И.М., Гизатулина Т.П., Гиляревский С.Р., Добрынина И.Ю., Долженкова Н.А., Енина Т.Н., Есяян А.М., Киселева Т.П., Резник И.И., Смирнова Е.Н., Спасенков Г.Н., Суплотова Л.А., Шулькина С.Г., Виноградова Н.Г., Грачев В.Г., Гричук Е.А., Липченко А.А., Рейтблат О.М., Урванцева И.А. DOI 10.25694/URMJ.2020.11.38

Резолюция онл йн совещ ния экспертов Ур льского регион по результ т м исследований EMPeror-REDUCED «Нов я эр в лечении п циентов с ХСН. От исследований EMpA-REG OUTCOME к исследов нию EMPeror-REDUCED»

Arkhipov M. V., Vavilova I. M., Gizatulina T.P., Gilyarevskiy S.R., Dobrynina I. Yu., N. Dolzhenkova N.A., Enina T. N., Yesayan, A. M., Kiseleva T. P., Reznik I. I., Smirnova E. N., Spasenkov G.N., Suplotova L. A., Shulkina S.G., Vinogradova N. G., Grachev V. G., Grichuk E.A., Lipchenko A.A., Reitblat O. M. Urvantseva I. A.

Resolution of the online meeting of experts of the Ural region on the results of the EMPeror-REDUCED study " a New era in the treatment of patients with CHF. From the EMpA-REG OUTCOME study to the EMPeror-REDUCED study»

Резюме

Н состоявшемся 3 октября 2020 г. онл йн совещ нии экспертов были р ссмотрены исследования кл сс инГЛТ2 – сердечно-сосудистые и почечные исходы при лечении п циентов с СД 2 тип и без СД 2 тип , т кже итоги международного многоцентрового исследования EMPeror-REDUCED и принят ряд предложений и рекомендаций, к с ющихся д льнейшего изучения сердечно-сосудистых и почечных эффектов эмп глифлозин и его применения в клинической пр ктике у больных хронической сердечной недостаточностью

Ключевые слов : эмп глифлозин, хроническ я сердечн я недостаточность, сердечно-сосудист я смертность, хроническ я болезнь почек, исследование EMPeror-REDUCED, EMpA REG OUTCOME

Для цитиров ния: Архипов М.В., Вавилова И.М., Гизатулина Т.П., Гиляревский С.Р., Добрынина И.Ю., Долженков Н.А., Енин Т.Н., Есяян А.М., Киселев Т.П., Резник И.И., Смирнов Е.Н., Спасенков Г.Н., Суплотов Л.А., Шулькин С.Г., Виноградов Н.Г., Грачев В.Г., Гричук Е.А., Липченко А.А., Рейтблат О.М., Урванцев И.А., Резолюция онл йн совещ ния экспертов Ур льского регион по результ т м исследований EMPeror-REDUCED «Нов я эр в лечении п циентов с ХСН. От исследований EMpA-REG OUTCOME к исследов нию EMPeror-REDUCED», Ур льский медицинский журнал, №11 (194) 2020, с. 170 - 175, DOI 10.25694/URMJ.2020.11.38

Summary

On October 3, 2020, an online meeting of experts reviewed the inGlT2 class of studies – cardiovascular and renal outcomes in the treatment of patients with and without type 2 diabetes, as well as the results of the international multicenter EMPeror-REDUCED study, and adopted a number of proposals and recommendations for further study of the cardiovascular and renal effects of empagliflozin and its use in clinical practice in patients with chronic heart failure

Key words: empagliflozin, chronic heart failure, cardiovascular mortality, chronic kidney disease, EMPeror-REDUCED study, EMpA REG OUTCOME

For citation: Arkhipov M. V., Vavilova I. M., Gizatulina T.P., Gilyarevskiy S.R., Dobrynina I. Yu., N. Dolzhenkova N.A., Enina T. N., Yesayan, A. M., Kiseleva T. P., Reznik I. I., Smirnova E. N., Spasenkov G.N., Suplotova L. A., Shulkina S.G., Vinogradova N. G., Grachev V. G., Grichuk E.A., Lipchenko A.A., Reitblat O. M. Urvantseva I. A.

Resolution of the online meeting of experts of the Ural region on the results of the EMPEROR-REDUCED study "a New era in the treatment of patients with CHF. From the EMPA-REG OUTCOME study to the EMPEROR-REDUCED study", Ural Medical Journal, No. 11 (194) 2020, p. 170 - 175, DOI 10.25694/URMJ.2020.11.38

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являясь финалом сердечно-сосудистого континуума [1], приводит к максимальным рискам ухудшения течения не только этиологических факторов, но и декомпенсации самой ХСН, повторным госпитализациям, что значительно удорожает ведение данной категории пациентов [2, 3]. Сердечной недостаточностью страдают более 60 миллионов человек во всем мире, при этом в США и Европе по причине этой патологии ежегодно госпитализируют более миллиона пациентов. В России ХСН страдают 8 млн человек и 39% пациентов в России умирают от хронической сердечной недостаточности [5]. Больные сердечной недостаточностью часто испытывают одышку и усталость, что может заметно влиять на качество жизни. У пациентов с данной патологией часто также имеется нарушение функции почек, что может крайне отрицательно влиять на прогнозы в отношении исходов этого заболевания [12]. Декомпенсация ХСН часто приводит к смертельному исходу, что становится социально-экономической проблемой для государства. Проблема профилактики декомпенсаций и создание базиса стабильного течения ХСН является одной из главнейших задач кардиологического медицинского сообщества, что заставляет считать данное направление одним из приоритетных в медицине [4].

Согласно определению, изложенному в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества, ХСН представляет собой «патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием других этиологических факторов происходит нарушение способности сердца к наполнению или опорожнению, сопровождающееся дисбалансом нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензиновой системы, симпатoadреналовой системы, системы натрийуретических пептидов, калликреин-кининовой системы), с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости, что приводит к дальнейшему нарушению функции сердца (ремоделированию) и других органов-мишеней (пролиферации), а также к несоответствию между обеспечением органов и тканей организма кровью и кислородом с их метаболическими потребностями» [6–8]. В настоящее время актуальность проблемы ХСН для здравоохранения обусловлена распространенностью патологии и значительными экономическими затратами, обусловленными тяжелым прогрессирующим течением заболевания, многократными госпитализациями, ранней инвалидизацией, дорогостоящим кардиохирургическим и продолжительным медикаментозным лечением, комплексной программной реабилитацией и высоким уровнем смертности. Одним из основных стратегических направлений в эффективном лечении больных с ХСН, улучшении качества их жизни, снижении смертности и продолжении жизни пациентов явля-

ется изучение и выявление этой патологии на максимально ранних стадиях лежащего в основе заболевания [9].

В современном мире сахарный диабет (СД) 2 го типа вышел за рамки профессиональных интересов одной специальности. СД 2 го типа, сердечно-сосудистые заболевания и хроническая болезнь почек, рассматриваемые с позиций единого кардиорено-метаболического континуума, ложатся тяжким экономическим бременем на общество. Социально-медицинское значение сахарного диабета в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями как в России, так и во многих странах мира, представляется настолько высоким, что международные эксперты в настоящее время рассматривают эти патологии как «две стороны одной медали». В то же время совершенствование методов диагностики и медицинских технологий привело к отчетливому снижению частоты и смертности от ряда осложнений СД 2 го типа, включая инфаркт миокарда и инсульт, но их место заняли иные состояния. Так, сердечная недостаточность (СН) при СД 2 го типа заняла позицию одного из самых частых осложнений с распространенностью в среднем 24–40%. В последние годы стали известны результаты исследований сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов из групп ингибиторов дипептидилпептидазы-4, агонистов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 го типа (иНГЛТ2). Данные препараты, кроме иНГЛТ2, по механизму своего действия влияющие на инсулинорезистентность и гипергликемию, продемонстрировали нейтральный или отрицательный результат влияния на частоту госпитализаций из за СН.

Исследование EMPA-REG OUTCOME с иНГЛТ2 эмпаглифлозином, обладающим особым инсулиннезависимым механизмом действия, продемонстрировало снижение не только сердечно-сосудистой смертности на 38%, общей смертности на 32%, но и частоты госпитализаций по поводу СН на 35%. Помимо этого, результаты данного исследования послужили отправной точкой для уточнения патофизиологии СН и возможностей снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с СД 2-го типа. [10].

Мех низм действия и НГЛТ2

Перечень возможных механизмов позитивного влияния ингибиторов SGLT2 на течение ХСН включает осмотический диурез, снижение жесткости артериальной стенки, снижение веса и артериального давления, снижение уровня мочевого кислоты и уменьшение альбуминурии. В недавнем исследовании Griffin с соавторами на пациентах с ХСН и СД2, принимающих эмпаглифлозин, было продемонстрировано, что снижение объема крови и плазмы при применении эмпаглифлозина 10 мг в сравнении с плацебо происходило без поражения почек или

негативной нейрогуморальной активации, не отмечалось изменения или снижения содержания биомаркеров поражения канальцев почек, а также значительного изменения СКФ, при этом наблюдалась нормализация уровня норадреналина [24].

Как показало исследование EMPA-HEART [22,23] - рандомизированное исследование по изучению влияния эмпаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо на структуру, функцию и биомаркеры левого желудочка у пациентов с СД2 и ИБС через 6 месяцев терапии, в результате происходило снижение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) в группе пациентов, принимающих эмпаглифлозин в сравнении с группой плацебо [скорректированная разница (95% ДИ) между группами -3,35 (-5,9, -0,81) $P = 0,01$], а также улучшение функции ЛЖ - повышение фракции ЛЖ [скорректированная разница (95% ДИ) между группами 2,21 (-0,23, 4,66); $P = 0,07$].

Обсуждаются также изменения метаболизма кардиомиоцита: в частности, смещение в сторону окисления жирных кислот, кроме того, типичное для применения ингибиторов НГЛТ2 повышение концентрации кетоновых тел может рассматриваться дополнительным источником энергии для кардиомиоцита в условиях сердечной недостаточности. Результаты исследований с ингибиторами НГЛТ2 оказались столь впечатляющими, что появилась гипотеза о возможности использования препаратов этого класса для лечения ХСН у пациентов, не имеющих сахарного диабета. Эта гипотеза позволила инициировать соответствующие клинические исследования [11].

Исследования инГЛТ2 при СНФВ

Первым исследованием среди инГЛТ2, в котором была проведена проверка гипотезы о возможности использования препаратов этого класса для лечения ХСН у пациентов, не имеющих сахарного диабета, стало исследование DAPA-HF с применением дапаглифлозина [6]. В данном исследовании было продемонстрировано снижение первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по причине ХСН, экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения ХСН) на 26% ($p < 0,0001$) у пациентов независимо от наличия сахарного диабета.

Следующее исследование - это исследование EMPEROR-REDUCED, которое подтвердило благоприятное воздействие эмпаглифлозина на прогноз пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Продемонстрировано, что прием эмпаглифлозина 10 мг один раз в сутки в сравнении с плацебо ассоциирован со значимым 25% снижением относительного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине сердечной недостаточности, составляющих первичную конечную точку. Результаты были представлены на ежегодном Конгрессе Европейского кардиологического общества ESC 2020 и опубликованы в журнале The New England Journal of Medicine. Эмпаглифлозин также снизил относительный риск первой и повторной госпитализации по причине сердечной недостаточности на 30% и существенно - на 50% - замедлил терминальную ста-

дию хронической болезни почек или стойкое снижение СКФ. Кроме того, скорость снижения рСКФ, показателя функции почек, при приеме эмпаглифлозина была более медленной, чем в случае применения плацебо. Результаты в подгруппах не зависели от наличия или отсутствия сахарного диабета.

Результаты исследования EMPEROR- REDUCED показали, что при применении у взрослых с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса эмпаглифлозин снижает количество госпитализаций по причине сердечной недостаточности, одновременно замедляя снижение функции почек. Абсолютное снижение риска, наблюдаемое в рамках поискового анализа первичной конечной точки EMPEROR- REDUCED, соответствовало показателю NNT по лечению 19 пациентов в течение 16 месяцев для предотвращения одной сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине сердечной недостаточности. Эти результаты являются в высокой степени статистически значимыми и клинически важными [13].

В EMPEROR- REDUCED результаты по изучению эффективности были достигнуты в условиях простого режима дозирования приема препарата один раз в сутки без необходимости в титровании. Профиль безопасности был аналогичен ранее установленному профилю безопасности эмпаглифлозина. Отсутствовали клинически значимые различия в нежелательных явлениях, включая гиповолемию (снижение объема циркулирующей крови), гипотонию (низкое артериальное давление, почечную недостаточность (нарушение функции почек), гиперкалиемию (высокий уровень калия) или гипогликемические явления (низкий уровень сахара в крови) в сравнении с плацебо.

Дизайн исследования EMPEROR REDUCED

- EMPEROR- REDUCED 11 — это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III, целью которого явилось изучить безопасность и эффективность эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной терапии у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса у пациентов с СД2 и без СД2, возраст ≥ 18 лет, с хронической сердечной недостаточностью (класс II – IV по NYHA). В исследовании приняло участие более 3700 пациентов, включая как пациентов с сахарным диабетом 2 типа, так и пациентов без него. У всех пациентов, включенных в исследование, в анамнезе отмечалась хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II–IV по системе Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) в течение как минимум 3 месяцев, а фракция выброса левого желудочка составляла $\leq 40\%$ (согласно самой последней оценке).

- Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группу приема эмпаглифлозина в дозе по 10 мг один раз в сутки или в группу получения плацебо в дополнение к стандартной терапии с последующим наблюдением до 16 месяцев (медианный показатель)

- Комбинированной первичной конечной точкой

служила продолжительность периода до первого случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине сердечной недостаточности. Иерархическое тестирование также позволяет провести подтверждающий анализ основных вторичных конечных точек в виде подтвержденных госпитализаций по причине сердечной недостаточности (первой и последующих) и изменения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, в ходе исследования проведен анализ нескольких вторичных конечных точек в качестве ознакомительных.

• Пациенты в исследовании EMPEROR-REDUCED получали очень высокий уровень фоновой медикаментозной терапии, а также аппаратную терапию: электрофизиологические методы лечения (CRT, ICD) получал каждый четвертый пациент. Исходная стандартная терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина/комбинация блокатора рецепторов ангиотензина и ингибитора неприлизина (88,3%), бета-блокаторы (94,7%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (71,3%) и диуретики (95,0%). Аппараты на исходном уровне: ИКД или CRT-D (31,4%), CRT-d или CRT-P (11,8%).

Основные результаты исследований EMPEROR REDUCED

Эмпаглифлозин достиг первичной конечной точки и всех подтверждающих основных вторичных конечных точек в исследовании EMPEROR-REDUCED.

У пациентов с сердечной недостаточностью (СН) со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) эмпаглифлозин обеспечивал значительное снижение на 25% относительного риска первичной комбинированной конечной точки* «сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по причине сердечной недостаточности», в дополнение к стандартной терапии (снижение абсолютного риска [САР] на 5,2%, число больных, которых необходимо лечить [ЧБНЛ] составило 19 в течение 16 месяцев).

Влияние эмпаглифлозина на первичную конечную точку было сопоставимым во многих клинически значимых подгруппах, включая пациентов с сахарным диабетом и без него на исходном уровне и пациентов, получавших лечение комбинацией блокатора рецепторов ангиотензина и ингибитора неприлизина (АРНИ) на ис-

ходном уровне.

Эмпаглифлозин на 30% снижал частоту первой и повторных госпитализаций по причине сердечной недостаточности по подтвержденной вторичной конечной точке.

Эмпаглифлозин обеспечивал защиту почек путем значимого замедления ухудшения функции почек† и уменьшения количества осложнений со стороны почек на 50%.‡

Пациенты, получавшие плацебо, постепенно потеряли 2,28 мл/мин/1,73 м² в год, тогда как у пациентов, получавших эмпаглифлозин, наблюдавшаяся потеря функции почек составляла 0,55 мл/мин/1,73 м² за год.

Кроме того, почечные конечные точки, включавшие терминальную хроническую почечную недостаточность или устойчивое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ)†, снижались на 50% (ДИ 0,32–0,77).

В целом профиль безопасности в рамках исследования EMPEROR-REDUCED был сопоставим с известным профилем безопасности эмпаглифлозина. Отсутствовало клинически значимое увеличение количества случаев гиповолемии, гипотензии или гипогликемии, гипо- и гиперкалиемии.

Профиль безопасности

В рамках исследования EMPEROR-REDUCED профиль безопасности был сопоставим с известным профилем безопасности эмпаглифлозина.

Не наблюдалось различий между группами по варианту лечения в отношении частоты гипогликемии, гипотензии с клиническими проявлениями, гиповолемии, инфекций мочевыводящих путей, ампутаций нижних конечностей, переломов костей или серьезных нежелательных явлений, связанных с ухудшением функции почек.

Частота генитальных инфекций была в целом низкой, но при этом несколько более высокой у пациентов, получавших эмпаглифлозин, чем у пациентов, получавших плацебо (1,7% в сравнении с 0,6%). Показатели по осложненным генитальным инфекциям были схожими в группах плацебо и эмпаглифлозина.

Случаев кетоацидоза в этом исследовании зарегистрировано не было.

3 заключение

3 октября 2020 г. состоялось региональное онлайн совещание экспертов, посвященное результатам многоцентрового исследования EMPEROR-REDUCED «Новая эра в лечении пациентов с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-REDUCED», которые были впервые представлены на виртуальном ежегодном Конгрессе Европейского кардиологического общества ESC 2020.

На совещании обсуждались вопросы, касающиеся актуальных проблем лечения пациентов с ХСН, а также результаты исследования EMPEROR REDUCED, посвященного изучению эффектов эмпаглифлозина на сердеч-

*Дизайн исследования не предусматривал оценку отдельных компонентов первичной конечной точки; †Подтверждающая вторичная конечная точка «угол наклона кривой изменения рСКФ»; ‡Почечные исходы представляли собой комбинированную поисковую конечную точку, включая регулярный диализ или трансплантацию почки или стойкое снижение рСКФ на $\geq 40\%$ (СКД-ЕП) или стойкое снижение рСКФ на < 15 мл/мин/1,73 м² (для пациентов с рСКФ ≥ 30 на исходном уровне) или стойкое снижение рСКФ на < 10 мл/мин/1,73 м² (для пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² на исходном уровне).

но-сосудистую смертность и события, характеризующие ухудшение течения СН у пациентов с СНнФВ. В заключении экспертами были сделаны основные выводы, что благодаря эффекту эмплаглифлозина на прогноз и улучшению симптомов у пациентов с СНнФВ, благоприятному профилю безопасности и удобству применения при отсутствии необходимости титрации дозы, эмплаглифлозин может быть рассмотрен в качестве дополнения к стандартной терапии СНнФВ с целью уменьшения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по СН, первых и повторных госпитализаций, а также замедлению прогрессирования хронической болезни почек.

Результаты исследования EMPEROR-REDUCED показали, что эмплаглифлозин можно будет рекомендовать как новый стандарт для пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса после регистрации показания по лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса у пациентов с/без СД2 типа.

Данные, полученные в исследовании EMPEROR-REDUCED, продемонстрировали, что эмплаглифлозин значительно снижал риск достижения комбинированной конечной точки в виде сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по причине сердечной недостаточности у взрослых с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, в то же время обладая благоприятным профилем безопасности. Эти результаты свидетельствуют о том, что эмплаглифлозин представляет собой потенциальный терапевтический вариант с благоприятным профилем безопасности для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.

Компания Boehringer Ingelheim [«Берингер Ингельхайм»] предоставит данные исследования EMPEROR-REDUCED в органы здравоохранения в установленном порядке и будет подавать заявку на регистрацию нового показания к применению эмплаглифлозина. Сроки принятия регуляторных решений будут зависеть от регуляторных процедур в отдельных странах.

Эмплаглифлозин уже одобрен для применения с целью снижения сердечно-сосудистой смертности в дополнение к сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В инструкции по применению эмплаглифлозина содержится информация: препарат показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения:

- общей смертности за счет снижения сердечно-со-

судистой смертности;

- сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Исследование EMPA-REG OUTCOME продемонстрировало способность эмплаглифлозина предотвращать госпитализации по причине сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Имеются рекомендации национальных и международных ассоциаций по применению иНГЛТ2 для лечения пациентов с СД2 и сердечной недостаточностью. Международные клинические руководства и рекомендации признают эмплаглифлозин в качестве средства для профилактики или замедления развития сердечной недостаточности при СД2 [14-21]. Данные по конечной точке сердечно-сосудистой смерти в исследовании EMPA-REG OUTCOME включены в утвержденные FDA14 и EMA15 инструкции по медицинскому применению эмплаглифлозина и тщательно проверены международными регуляторными органами, органами здравоохранения, международными научными сообществами.

EMPEROR-Reduced показывает снижение числа всех госпитализаций по причине сердечной недостаточности у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом или без последнего.

В обоих исследованиях эмплаглифлозин обеспечивал защиту почек путем значимого замедления ухудшения функции почек (подтверждающая вторичная конечная точка «угол наклона кривой изменения рСКФ») и уменьшения количества почечных осложнений.

Отношения и деятельность. Совет Экспертов прошел при поддержке компании ООО Берингер Ингельхайм. ■

Архипов М.В., Вавилова И.М., Гизатулина Т.П., Гиляревский С.Р., Добрынина И.Ю., Долженкова Н.А., Енина Т.Н., Есаян А.М., Киселева Т.П., Резник И.И., Смирнова Е.Н., Спасенков Г.Н., Суплотова Л.А., Шулькина С.Г., Виноградова Н.Г., Грачев В.Г., Гричук Е.А., Липченко А.А., Рейтблат О.М., Урванцева И.А.

** Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).*

Литер тур :

1. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic diseases: the leading causes of death and disability in the United States. <http://www.cdc.gov/chronicdisease/overview/index.htm>. Accessed May 11, 2016.
2. Ward BW, Schiller JS, Goodman RA. Multiple chronic conditions among US adults: a 2012 update. *Prev*

Chronic Dis 2014;11:E62.

3. Mendis S, Puska P, Norrving B editors: World Health Organization: Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva; 2011.
4. Department of Public Health University of Oxford: European Cardiovascular Disease Statistics 2008. [http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European_cardiovascular_disease_statistics_2008.pdf]

5. *Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the Inter-national Diabetes Federation. Diabet Med. 2006;23:469-480.*
6. *Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: Systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007;334:299.*
7. *Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, et al. for the Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. Ann Intern Med. 2005;142:323-332. 19.*
8. *Hoerger TJ, Hicks KA, Sorensen SW, et al. Cost-effectiveness of screening for pre-diabetes among overweight and obese U.S. adults. Diabetes Care. 2007;30:2874-2879.*
9. *Lindgren P, Lindstrom J, Tuomilehto J, et al. for the DPS Study Group. Lifestyle intervention to prevent diabetes in men and women with impaired glucose tolerance is cost-effective. Int J Technol Assess Health Care. 2007;23:177-183.*
10. *Slavici et al. BMC Health Services Research 2013, 13:75 <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/13/75>*