

Воздействие на факторы риска – реальный путь профилактики сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа

Кононенко И.В., Смирнова О.М.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И.Дедов)

Настоящая статья посвящена проблеме профилактики сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и необходимости мультифакторного подхода в лечении данной категории больных. Представлены результаты самого масштабного в диабетологии исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) о сочетанном влиянии гипотензивной терапии и интенсивной сахароснижающей терапии на риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, интенсивный контроль гликемии, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, исследование ADVANCE, Диабетон МВ

Targeting risk factors: a feasible way for prevention of vascular complications in type 2 diabetes mellitus

Kononenko I.V., Smirnova O.M.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The article addresses challenges in the prevention of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and discusses necessity of multifactorial approach to management of these conditions. We present results of a large-scale ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) trial that elucidates the combined influence of antihypertensive and of intensive glucose-lowering therapy on the risk of development of micro- and macrovascular complications of T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, intensive glycemic control, risk factors, cardiovascular disease, ADVANCE, Diabeton MR

Многочисленные эпидемиологические данные указывают на то, что такие факторы, как уровень гликемии, артериального давления, липидов являются факторами риска развития микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета (СД). Анализ результатов исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показал наличие независимой позитивной взаимосвязи между уровнем гликированного гемоглобина HbA_{1c} и сосудистыми осложнениями, включая сердечно-сосудистые [1]. Данные исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) также подтвердили влияние гипергликемии на сердечно-сосудистые события, заболевание почек и показатели смертности [2]. Европейская организация Emerging Risk Factors Collaboration с целью оценки рисков (HRs) заболеваемости и смертности, связанных с СД, провела анализ 102 проспективных исследований, включавших в общей сложности 698 782 пациентов без инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии и инсульта в анамнезе на момент начала наблюдения [3]. Объединенные данные этих исследований в виде отношения шансов представлены в таблице 1.

В наибольшей степени наличие СД повышало риск развития заболеваний почек, инфекционных заболеваний и сосудистых катастроф.

При этом было показано, что взаимосвязь между гликемией натощак и сосудистым риском имеет нели-

нейную зависимость (U-образную), которая прогрессивно увеличивается при уровне гликемии натощак более 5,59 ммоль/л.

Вместе с тем, данные, полученные в исследовании Finnish observation study, указывают на то, что влияние гипергликемии на сердечно-сосудистую смертность у больных СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) различно: увеличение на 1% уровня HbA_{1c} у больных СД1 увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности более чем на 50%,

Таблица 1

Риск развития сердечно-сосудистых событий и заболеваний, связанных с СД

Сердечно-сосудистые события/заболевания	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Патология почек	3,02	2,39–3,82
Инфекции	2,39	1,95–2,93
Смерть от сосудистых причин	2,32	2,11–2,56
Коронарная смерть	2,31	2,05–2,60
Заболевание печени	2,28	1,90–2,74
Ишемический инсульт	2,27	1,95–2,65
Ишемическая болезнь сердца	2,00	1,83–2,19
Умственные расстройства	1,64	1,45–1,92
Геморрагический инсульт	1,56	1,19–1,61
Смерть от онкологической патологии	1,25	1,19–1,31

в то время, как при СД2 всего лишь на 7,5% [4]. Эти данные указывают на то, что значительное, а может быть и доминирующее значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных СД2 имеют другие факторы риска: артериальная гипертензия и гиперлипидемия.

В связи с этим становятся понятными необходимость и актуальность проведения клинических исследований для оценки влияния тактики интенсивной сахароснижающей терапии, направленной на достижение уровня гликемии, близкого к нормальному, на риск сердечно-сосудистой смертности, различных исходов ССЗ и прогрессирование микрососудистых осложнений.

Результаты исследования UKPDS доказали неоспоримую пользу интенсивного контроля гликемии в отношении уменьшения количества микрососудистых осложнений СД – ретинопатии и нефропатии при длительном периоде наблюдения (12 лет). Необходимо подчеркнуть, что в данном исследовании участвовали пациенты с впервые выявленным СД2, практически не имевшие осложнений диабета.

Анализ взаимосвязи степени компенсации углеводного обмена с развитием и прогрессированием макрососудистых осложнений по-прежнему остается актуальной задачей. Известные сегодня результаты носят противоречивый характер. Результаты проведенного мета-анализа, включавшего в себя данные 13 рандомизированных контролируемых исследований, позволили авторам прийти к заключению, что интенсивная терапия не оказывала влияние на уровень общей смертности, смертности от ССЗ, однако ассоциировалась с уменьшением риска нефатального ИМ (0,85; 0,74–0,96, $p < 0,001$) и микроальбуминурии (0,90; 0,85–0,96, $p < 0,001$). При этом, на фоне интенсивной терапии, более чем в 2 раза увеличивался риск тяжелой гипогликемии (2,33; 1,62–3,36, $p < 0,001$) [5].

В связи с этим представляют особый интерес результаты возможно самого масштабного в диабетологии исследования ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation [6].

Целью исследования ADVANCE было: изучить эффективность режима интенсивного контроля гликемии, основанного на применении гликлазида модифицированного высвобождения (Диабетон МВ), а также эффективность антигипертензивной терапии с помощью современной комбинации индапамид + периндоприл (Нолипрел А) в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2.

Учитывая, что помимо гипергликемии артериальная гипертензия также является значимым фактором риска развития ССЗ, в исследовании были поставлены три основных вопроса.

1. Какие преимущества могут быть получены в результате жесткого контроля (более выраженного снижения) АД у пациентов с СД2, включая нормотензивных?
2. Какие преимущества могут быть получены в результате более интенсивного гликемического контроля ($HbA_{1c} < 6,5\%$) в сравнении со стандартным?

3. Какие преимущества могут быть получены в результате комбинации первых двух?

Всего было рандомизировано 11 140 пациентов с СД2. Медиана периода наблюдения составила 5,0 лет. Необходимо подчеркнуть, что в исследование были включены больные СД2 с длительным анамнезом заболевания, при этом 32% как в группе стандартной терапии, так и в группе интенсивного контроля уже имели макрососудистые заболевания. Пероральные сахароснижающие препараты принимали 91% пациентов уже на исходном этапе исследования. Учитывая все это, становятся понятными трудность и актуальность поставленной задачи.

Группы интенсивного и стандартного контроля гликемии были сопоставимы по базовым клинικο-демографическим характеристикам: средний возраст составил 66 ± 6 лет, женщин было 42%, средняя длительность СД была $7,9 \pm 6,3$ и $8,0 \pm 6,4$ лет соответственно; макрососудистые заболевания в анамнезе были зарегистрированы у 32% в обеих группах, микрососудистые осложнения – у 10%. Исходный средний уровень HbA_{1c} был практически одинаковым: $7,48 \pm 1,65$ и $7,48 \pm 1,63\%$ соответственно.

По окончании исследования оценивались первичные и вторичные конечные точки. К первичным конечным точкам были отнесены комбинации микро- и макрососудистых осложнений. Из макрососудистых осложнений учитывали: нефатальный инсульт, нефатальный ИМ или смерть по причине сердечно-сосудистого осложнения (включая внезапную смерть); из микрососудистых – впервые возникшую или прогрессирующую нефропатию, диабетическое поражение глаз. При оценке вновь развившейся или прогрессирующей нефропатии оценивали развитие макроальбуминурии (> 300 мкг/мг) – соотношение альбумин-креатинин [$33,9$ мг/ммоль], удвоение креатинина плазмы, возникновение необходимости заместительной почечной терапии или смерть по причине патологии почек [7].

О прогрессировании ретинопатии судили по развитию пролиферативной ретинопатии, макулярного отека, слепоты по причине диабета или проведению ретиальной фотокоагуляции.

Исследование ADVANCE изначально было разработано таким образом, чтобы обеспечить статистическую мощность не менее 90% для обнаружения снижения относительных рисков основных макрососудистых и микрососудистых событий на 16%. Однако в середине периода наблюдения (приблизительно через 3 года) стало очевидным, что общая частота регистрируемых событий значительно меньше, чем ожидалось. С целью повышения статистической мощности для достоверного выявления эффектов лечения ввели объединенный анализ основных первичных точек, а также продлили период наблюдения в антигипертензивной ветви исследования на 12 месяцев, а в сахароснижающей – на 18 месяцев.

В исследовании ADVANCE для интенсивного контроля уровня глюкозы использовался гликлазид МВ (модифицированного высвобождения), который после титрации до максимальной дозы (120 мг/сут) комбинировали с другими препаратами, по усмотрению врача для

достижения целевых значений HbA_{1c} — 6,5% и ниже. Интенсивная стратегия лечения также предполагала более частые визиты к врачу, мотивацию больного на изменение образа жизни и обязательное проведение самоконтроля гликемии.

На момент завершения исследования 74% пациентов принимали Диабетон МВ в комбинации с метформином, 19% — с глитазоном и 40% — с инсулином.

Стандартный контроль гликемии подразумевал достижение целевого уровня HbA_{1c} в соответствии с местными рекомендациями по лечению СД.

Важной особенностью исследования ADVANCE являлся постепенный темп снижения показателей гликемии. Снижение HbA_{1c} в группе интенсивного контроля составило лишь 0,5% в первые 6 месяцев лечения и достигло целевого уровня 6,5% только через 36 месяцев исследования.

Стратегия лечения в группе интенсивного контроля гликемии привела к достижению следующих результатов. Отмечалось достоверное снижение:

- основных микро- и макрососудистых осложнений на 10% ($p=0,013$);
- макрососудистых осложнений на 14% ($p=0,01$);
- уровня микроальбуминурии на 9% ($p=0,018$);
- уровня макроальбуминурии на 30% ($p<0,001$);
- развития новых случаев нефропатии и ее прогрессирования на 21% ($p=0,006$).

В исследовании ADVANCE эффект замедления прогрессирования нефропатии был обнаружен у пациентов как с высоким, так и низким уровнем систолического АД. В группе интенсивного контроля при применении Диабетона МВ впервые была продемонстрирована регрессия альбуминурии и даже ее нормализация.

Главным фактором, внесшим существенный вклад в снижение на 10% относительного риска комбинированной конечной точки в группе интенсивного контроля, являлось снижение на 21% относительного риска возникновения и прогрессирования нефропатии. Что касается общей частоты макрососудистых событий, то в исследовании ADVANCE было продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой смертности на 12%, которое не достигало порога статистической значимости. Однако благоприятные эффекты интенсивного гликемического контроля на риск основных макрососудистых событий не могут быть полностью исключены. По результатам обсервационных исследований, характеризующих зависимость между уровнем HbA_{1c} и риском сердечно-сосудистых событий, а также по данным мета-анализа рандомизированных исследований [8, 9], следовало бы ожидать, что уменьшение уровня HbA_{1c} на 0,7% приведет к снижению частоты макрососудистых событий приблизительно на одну шестую. Недостаточная статистическая мощность исследования ADVANCE не позволила с достоверностью подтвердить наличие такого эффекта. В данном исследовании ежегодная частота макрососудистых событий была меньше (2,2%), чем ожидалось на основании анализа проведенных ранее исследований (3,0%) [10, 11], что, вероятно,

связано с более широким применением статинов, гипотензивных и антитромбоцитарных средств.

В исследовании ADVANCE было показано, что взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и риском макрососудистых и микрососудистых событий, а также общей смертности носит нелинейный характер. Были установлены так называемые пороговые значения гликированного гемоглобина: так, ниже уровня 7,0% риск макрососудистых событий и смертности не изменялся, а ниже уровня 6,5% — не наблюдалось достоверно значимого изменения риска микрососудистых осложнений.

Однако выше этих значений риск сосудистых осложнений увеличивался значительно: каждый 1% повышения уровня HbA_{1c} ассоциировался с увеличением риска макрососудистых событий на 38%, микрососудистых — на 40%, смертности — на 38% (во всех случаях $p<0,0001$) [12].

Результаты сахароснижающей и гипотензивной ветвей исследования ADVANCE анализировались как независимо друг от друга, так и одновременно [13, 14]. Изначально пациенты были рандомизированы в соответствии с дизайном исследования на следующие группы: с постоянным приемом комбинации периндоприл/индапамид или плацебо и независимо от этого в группы стандартной и интенсивной сахароснижающей терапии. Всего было сформировано 4 группы, не отличающиеся по основным клинико-демографическим характеристикам.

В среднем через 4,3 года наблюдения в группе больных, получавших интенсивную гипогликемизирующую и гипотензивную терапию, средний уровень систолического АД был ниже на $7,1\pm 0,3$ мм рт. ст. и диастолического на $2,9\pm 0,2$ мм рт. ст. по сравнению с группой больных, получавших плацебо и стандартную сахароснижающую терапию ($p<0,001$). Различия по уровню HbA_{1c} в этих группах составило $0,61\pm 0,02\%$ ($p<0,001$).

Результаты наблюдения показали, что в отношении влияния на конечные клинические точки исследования не наблюдалось взаимодействия между данными терапевтическими эффектами, что указывало на их независимость друг от друга. Однако оба проводимых вмешательства дополняли друг друга, причем данный аддитивный эффект в наибольшей степени был выражен в снижении риска прогрессирования нефропатии и в отношении показателя смертности от любых причин (рис. 1).

Всего за весь период наблюдения у 1799 пациентов были зарегистрированы основные макро- и микрососудистые события: 431 (15,5%) в группе, получавшей сочетанную терапию, и 498 (17,9%) в группе, получавшей плацебо и стандартную сахароснижающую терапию. Общий относительный риск макро- и основных микрососудистых событий в первой группе был ниже на 15% (95% ДИ 3–25%, $p=0,02$), микрососудистых событий — на 19% (95% ДИ 3–32%, $p=0,02$), и для макрососудистых событий изменения были статистически не значимы.

Анализ комбинированного влияния интенсивного контроля гликемии и гипотензивной терапии на макро- и микрососудистые осложнения показал неоспоримую эффективность и необходимость многофакторного под-

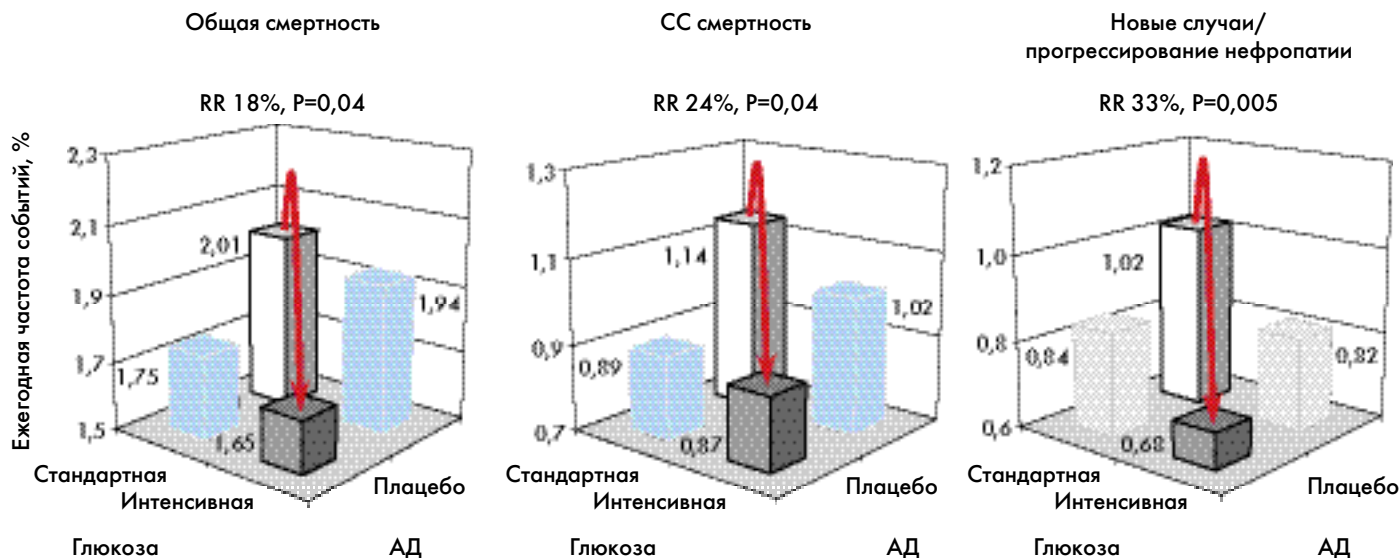


Рис. 1. Сочетанный эффект снижения АД и гликемии в исследовании ADVANCE [14].

хода в профилактике осложнений СД. При сравнении результатов (конечных точек) в группе больных с интенсивной тактикой снижения гликемии и получавших фиксированную комбинированную гипотензивную терапию (периндоприл/индапамид) с группой больных, получавших стандартную сахароснижающую терапию и плацебо, было установлено:

- снижение относительного риска развития всех случаев нефропатии на 28% ($p < 0,0001$, 95% ДИ 19–35%);
- уменьшение относительного риска развития новых случаев или прогрессирования нефропатии на 33% (12–50%, $p = 0,005$);
- уменьшение относительного риска появления новых случаев макроальбуминурии на 54% (35–68%, $p < 0,0001$);
- снижение относительного риска появления новых случаев микроальбуминурии на 25% (16–33%, $p < 0,0001$);
- снижение относительного риска смерти от любой причины на 18% (1–32%, $p = 0,04$).

Таким образом, было показано, что воздействие на два фактора риска ССЗ привело к более значимым эффектам, причем наблюдаемым уже через 5 лет от начала терапии. Эффективность многофакторного подхода в предотвращении прогрессирования сосудистых осложнений СД была продемонстрирована и ранее в исследовании UKPDS и STENO-2, однако исследование ADVANCE явилось самым масштабным, и наблюдаемые эффекты отмечались уже через 5 лет наблюдения. На основании прямого сравнения, через 6 лет наблюдения в исследовании UKPDS все еще не было статистически значимых различий по риску развития как микро-, так и макроальбуминурии, в то время как исследование ADVANCE к этому времени уже подтвердило статистически значимое снижение риска как микро-, так и макроальбуминурии.

Чтобы понять важность полученных результатов исследования ADVANCE, необходимо вспомнить, что:

- альбуминурия – это доказанный предиктор смерти от любой причины, особенно от ССЗ;

- сахарный диабет – это ведущая причина терминальной почечной недостаточности. Распространенность почечной недостаточности составляет 6 на 1000 человек в год, из них: 1/3 – умирают, 2/3 – нуждаются в диализе и из них 50% умирают в течение 3 лет.

Одной из ветвей ADVANCE было исследование AD-REM Project, целью которого являлась оценка эффективности гипотензивной терапии и интенсивного контроля гликемии на возникновение и прогрессирование ретинопатии. В исследовании наблюдалась четкая позитивная тенденция к снижению новых случаев и прогрессирования ретинопатии, однако не достигшая статистической достоверности: в части интенсивного контроля АД – на 22%, в части интенсивного снижения гликемии – на 15%.

В 2014 г. ожидаются первые результаты исследования ADVANCE ON, которое предназначено для оценки влияния интенсивного контроля гликемии на основные сосудистые исходы в течение более длительного периода наблюдения.

Больные СД имеют высокий риск сердечно-сосудистой патологии. Во многих странах разработана и используется система оценки сердечно-сосудистых рисков для выявления пациентов с высоким риском ССЗ. СД сам по себе рассматривается в качестве значимого фактора риска ССЗ. Результаты многих исследований показали, что по влиянию на дальнейший прогноз жизни пациента СД может быть приравнен к перенесенному ранее ИМ.

Существующие системы оценки рисков развития ССЗ разработаны как для больных СД, так и для общей популяции. Однако для больных СД их значительно меньше. Несмотря на убедительные положительные данные, полученные при использовании мультифакторного подхода в лечении больных СД (помимо компенсации углеводного обмена, проводилась гипопиридемическая и гипотензивная терапия), многие страны используют нормированный подход к назначению терапии, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска. Национальные руководства предполагают, что для каждого пациента должен

быть рассчитан индивидуальный сердечно-сосудистый риск, и лечение по стандартам страховой медицины будет проводиться пациентам с высоким абсолютным риском ССЗ.

Системы оценки рисков ССЗ были разработаны в результате анализа крупных популяционных исследований. Всего с этой целью было проведено 17 исследований (15 в США и Европе, 2 в Китае). Численность анализируемой когорты составляла от 1500 до 205 178 человек, продолжительность от 4,7 до 25 лет. Среди больных СД2 было проведено 8 исследований. Большинство систем оценки рисков включало такие классические факторы, как возраст, пол, курение, артериальное давление и уровень холестерина.

Для больных СД были выделены следующие факторы риска ССЗ: возраст на момент диагностики СД, длительность СД, показатели компенсации СД (гликированный гемоглобин и уровень гликемии натощак).

Дизайн и результаты исследования ADVANCE позволили разработать современную модель прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Была предложена модель для оценки 4-летнего риска ССЗ у 7168 участников, не имевших ранее ССР [14]. По мнению авторов, представленная модель может использоваться для количественной оценки рисков ССЗ и определять интенсивность лечения пациентов с диабетом. Возраст на момент постановки диагноза, длительность диабета, пол, пульсовое артериальное давление, наличие гипотензивной терапии, мерцательная аритмия, ретинопатия, уровень HbA_{1c}, соотношение альбумина/креатинина в моче и холестерин ЛПВП в исходном состоянии были выявлены в качестве значимых предикторов сердечно-сосудистых событий.

Абсолютно очевидно, что воздействие на модифицируемые факторы позволяет снизить риск развития ССЗ.

Данные исследования ADVANCE доказывают эффективность интенсивной стратегии сахароснижающей терапии с применением гликлазида модифицированного высвобождения (Диабетон МВ) в профилактике микро- и макрососудистых осложнений, что наиболее выражено

при мультифакторной тактике лечения.

Успех интенсивной сахароснижающей терапии, основанной на применении гликлазида МВ, в определенной степени связан с особыми уникальными характеристиками препарата: доказанными антиоксидантными свойствами, отсутствием влияния на апоптоз бета-клеток, отсутствием влияния препарата на механизмы ишемического preconditionирования (селективность по отношению к бета-клетке), низким риском развития гипогликемий (безопасность).

Результаты исследования ADVANCE послужили основанием для вынесения решения Минздравсоцразвития России о внесении дополнительных показаний к применению Диабетона МВ. Было внесено дополнение №4 в инструкцию к препарату от 14.02.2011г., согласно которому этот препарат рекомендуется в качестве средства профилактики осложнений СД, для снижения риска макрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и микро-сосудистых (ИМ, инсульт) осложнений у пациентов СД2 путем интенсивного контроля гликемии.

Согласно последним рекомендациям IDF, EASD/ADA, препараты сульфонилмочевины рекомендованы в качестве альтернативных препаратов при непереносимости или неэффективности монотерапии метформином и на сегодняшний день наряду с метформином являются лидирующим классом сахароснижающих препаратов. Данный класс препаратов неоднороден. Уникальные свойства Диабетона МВ, убедительная доказательная база, примером которой является исследование ADVANCE, указывают на несомненные его преимущества и должны быть приняты во внимание при выборе лечения больных СД2.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observation study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-412.
2. Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, Lonn E, Dagenais GR, McQueen M, Yusuf S; HOPE investigators. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. *Diabetologia*. 2005 Sep;48(9):1749-1755. Epub 2005 Jul 30.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2215-2222.
4. Juutilainen A, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):714-719. Epub 2007 Dec 14.
5. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 26;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
6. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A,

- Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-2572. Epub 2008 Jun 6.
7. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia*. 2001 Sep;44(9):1118-1120.
 8. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6):421-431.
 9. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krähenbühl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006 Jul;152(1):27-38.
 10. 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 Sep 12;352(9131):854-865.
 11. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *Lancet*. 2000 Jan 22;355(9200):253-259.
 12. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, Fulcher G, de Galan BE, Harrap S, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Poulter N, Travert F, Patel A, Neal B, Woodward M; ADVANCE Collaborative Group. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012 Mar;55(3):636-643. Epub 2011 Dec 21.
 13. Hamet P. What matters in ADVANCE and ADVANCE-ON. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jan;14 Suppl 1:20-9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01509.x.
 14. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Neal B, Patel A, Woodward M, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group, Cass A, Glasziou P, Harrap S, Lisheng L, Mancina G, Pillai A, Poulter N, Perkovic V, Travert F. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2068-2074. Epub 2009 Aug 3.
 15. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, Chalmers J, Colagiuri S, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Neal B, Woodward M; ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Jun;18(3):393-398. Epub 2011 Feb 28.

Кононенко Ирина Владимировна

к.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: shakhtarina@bk.ru

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., проф., г.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва