

Диабетическая ретинопатия. Результаты международных многоцентровых исследований

Смирнова О.М.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Диабетическая ретинопатия (ДР) является главной причиной слепоты во всех странах мира. Главными факторами в развитии этого микрососудистого осложнения при сахарном диабете (СД) являются хроническая гипергликемия и артериальная гипертензия. За последние годы проведено несколько международных многоцентровых исследований по изучению влияния интенсивного контроля гликемии и артериальной гипертензии на возникновение и прогрессирование ДР у больных СД 1 и 2 типа. Приводятся данные исследований DCCT, UKPDS, DIRECT, ADVANCE (AdREM).

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, гипергликемия, артериальная гипертензия, патогенез, классификация

Diabetic retinopathy. Results of international multicentre studies

Smirnova O.M.

Endocrinological Research Centre, Moscow

Diabetic retinopathy (DR) is a main cause of blindness throughout the world, with chronic hyperglycemia and arterial hypertension being the key contributors to the development of this microvascular complication. A few international multicentre studies have recently been conducted to assess effect of intensive control of glycemia and AH on the development and progress of DR in type 1 and 2 DM patients. Results of DCCT, UKPDS, DIRECT, ADVANCE, and AdREM studies are reviewed.

Key words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, hyperglycemia, arterial hypertension, pathogenesis, classification

Диабетическая ретинопатия (ДР) является наиболее частой причиной новых случаев слепоты среди взрослых лиц в возрасте от 20 до 74 лет. В течение двух первых десятилетий течение заболевания почти у всех пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и более чем у 60% с сахарным диабетом 2 типа (СД2) диагностируется ДР. В эпидемиологическом исследовании диабетической ретинопатии (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy — WESDR) у 3,6% пациентов с дебютом СД1 в молодом возрасте и у 1,6% пациентов с развитием СД2 во взрослом возрасте была диагностирована слепота. У лиц с началом СД в молодом возрасте у 86% слепота явилась следствием ДР. В группе пациентов с дебютом сахарного диабета (СД) во взрослом возрасте, у которых имелись и другие заболевания глаз, типичные для данной возрастной группы, частота слепоты, обусловленной ДР, составила ¼ [1].

Патогенез ДР достаточно хорошо изучен. Установлены факторы, влияющие на прогрессирование ДР. К ним относятся следующие:

- степень компенсации углеводного обмена;
- продолжительность СД;
- возраст;
- гипертония;
- курение;
- заболевание почек;
- беременность;
- генетическая предрасположенность.

ДР характеризуется наличием специфических аномалий в сосудах и ткани сетчатки. Выявляется изменение калибра и извитости ретинальных сосудов, появление микроаневризм, кровоизлияний, отека, твердых и мягких экссудатов, новообразованных сосудов.

Изучение морфологических изменений при ДР выявило утолщение базальной мембраны, потерю капиллярных перicyтов, вследствие этого — развитие ацеллюлярности капилляров, что ведет к ухудшению перфузии кислорода через их стенку и возникновению полей ишемии и гипоксии сетчатки. Все это в конечном итоге приводит к неоваскуляризации. Новообразованные сосуды в свою очередь функционально

неполноценны, и становятся новым источником кровоизлияний [2].

По мнению Verman E.R. [1], сетчатка может быть особенно чувствительна к повреждению, поскольку имеет самую высокую скорость утилизации глюкозы и кислорода на единицу веса, чем какая-либо другая ткань, и имеет высокую активность гликолитического и аэробного патологического пути метаболизма глюкозы. Неоспоримым является факт, что главную роль в развитии ДР играет хроническая гипергликемия. Имеются данные, полученные в результате проведения многоцентровых исследований, выполненных при СД1 и СД2, подтверждающие первостепенное значение нормогликемии. Многолетние наблюдения за пациентами с СД1, у которых современными методами интенсифицированной инсулинотерапии, самоконтролем, обучением удалось в течение длительного времени поддерживать состояние нормогликемии, подтвердили значительное снижение риска прогрессирования микрососудистых осложнений.

Биохимические процессы, приводящие к морфологическим изменениям в сетчатке, хорошо изучены. Пусковым моментом, безусловно, является хроническая гипергликемия, которая приводит к активизации альдозоредуктазной активности, повышению неферментативного гликирования белков, изменению мио-инозитол фосфатидилинозитолового механизма, повышению активности протеинкиназы С, снижению гепаринсульфат протеогликана, усилению самоокисления глюкозы, изменению активности и уровней вазоактивных субстанций, таких как эндотелин, простаноиды, оксид азота (NO), гистамин, разрушению тканей свободными радикалами и выделению ростовых факторов.

Одна из гипотез предполагает, что активация альдозоредуктазы приводит к накоплению сорбитола и избирательной денервации муральных клеток в стенках капилляров сетчатки. Вторым механизмом влияния усиления полиолового патологического пути может быть утолщение базальной мембраны капилляров, которое в свою очередь гипотетически приводит к закрытию капилляров сетчатки. Однако применение ингибиторов альдозоредуктазы у больных с СД1 не подтвердило возможности предотвращения с их помощью

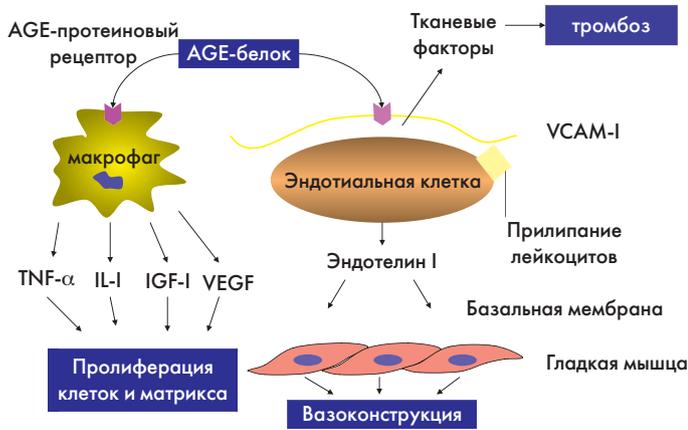


Рис. 1. Повреждение клеток-мишеней конечными продуктами гликирования (AGE)

прогрессирования ДР. Взаимосвязь между неэнзиматическим или энзиматическим гликированием белков и прогрессированием ДР доказана.

Другой возможный механизм развития ДР связан с избыточной продукцией гормона роста и ростовых факторов. Гипергликемия, являющаяся следствием недостатка инсулина, вызывает повышенную выработку гормона роста. Повышенные уровни гормона роста в условиях гипоинсулинемии изменяют синтез белков гепатоцитами, что приводит к диспротеинемии. Повышение уровня фибриногена и α -2 глобулина усиливает агрегацию эритроцитов, а повышение уровня гормона роста связано с повышением продукции фактора Виллебранда эндотелиальными клетками. Гипергликемия ухудшает продукцию простациклина эндотелиальными клетками, что вызывает усиление агрегации тромбоцитов. Усиленная агрегация эритроцитов и тромбоцитов вызывает нарушение гемореодинамики в системе микроциркуляции, а ухудшение кровотока в системе микроциркуляции ведет к гипоксии и ишемии сетчатки.

Гипоксия и ишемия сетчатки вызывают избыточную продукцию вазопротрофиеративного фактора, который стимулирует рост новых сосудов вокруг диска зрительного нерва и в других участках сетчатки.

Продолжается изучение природы вазопротрофиеративных факторов, которым отводится важная роль в процессах неоваскуляризации сетчатки. Высказывается предположение, что все они являются пептидами, обладающими выраженными митогенными свойствами. Подобные свойства приписываются факторам роста фибробластов (FGF), сосудистому эндотелиальному фактору (VEGF), инсулиноподобным факторам роста (IGF) и др. Таким образом, можно заключить, что хроническая гипергликемия, являясь иницирующим фактором развития ДР, вызывает ряд биохимических нарушений. Вслед за этим развиваются функциональные изменения сетчатки, включающие замедление скорости кровотока и насыщения кислородом, что приводит к нарушениям электрофизиологии сетчатки и повышению проницаемости капилляров. Это в конечном итоге и вызывает морфологические изменения сосудов сетчатки (рис. 1).

Клинические проявления и стадии развития ДР хорошо известны. Эти данные легли в основу международной классификации ДР. Важно отметить, что на ранних стадиях развития заболевания не отмечается изменений остроты зрения, и поэтому пациенты не обращаются к врачу. В связи с этим возрастает значение своевременной ранней диагностики.

В настоящее время в большинстве стран используется классификация ДР, предложенная Kohner E. и Porta M. Выделяются следующие стадии: I стадия – начальная (фоновая) –

Таблица 1

| Классификация диабетической ретинопатии | | |
|---|--|--|
| Характеристики | Уровень | Симптомы |
| Микроаневризмы, точечные кровоизлияния, твердые экссудаты далеко от макулы | 1. Фоновая ретинопатия | Нет симптомов нарушения зрения |
| + Просачивание в область макулы, окклюзия капилляров | 2. Фоновая ретинопатия с макулопатией | Часто присутствует снижение центрального зрения (трудность при чтении) |
| Ватные экссудаты, венные аномалии, крупные кровоизлияния | 3. Препролиферативная ретинопатия | Нет симптомов нарушения зрения |
| Неоваскуляризация в области диска или других участков сетчатки | 4. Проллиферативная ретинопатия | У части пациентов имеются симптомы снижения остроты зрения |
| Массивная фиброваскулярная пролиферация, тракционная отслойка сетчатки, неоваскулярная глаукома | 5. Конечная стадия диабетического поражения глаз | Значительное снижение остроты зрения, вплоть до слепоты |

имеются микроаневризмы, кровоизлияния, экссудаты. Указанные патологические изменения выражены нерезко и носят единичный характер. II стадия – непролиферативная (фоновая с макулопатией) – характеризуется наличием венных аномалий, большим количеством экссудатов, множеством крупных ретинальных геморрагий, отеком. III стадия – препролиферативная, IV – пролиферативная – имеются массивные кровоизлияния в сетчатку, стекловидное тело, неоваскуляризация диска и/или периферических участков сетчатки, фиброзная ткань с области преретинальных кровоизлияний, V стадия – конечные изменения сетчатки витреоретинальные тракции и отслойка сетчатки. Новообразованные сосуды радужной оболочки (рубеоз) часто являются причиной развития вторичной глаукомы (табл. 1).

Принципы лечения ДР заключаются в достижении оптимальной компенсации углеводного и липидного обмена, контроля артериального давления, улучшения функции почек, своевременного выявления поражений сетчатки (скрининг) и последующего динамического наблюдения (мониторинг), лечении поражения сетчатки (лазерная фотокоагуляция, витрэктомия).

Необходимо подчеркнуть, что ведущую роль в профилактике и лечении всех микрососудистых осложнений, в том числе и ДР, бесспорно, играет строгий контроль гликемии и артериальной гипертензии.

Это доказано результатами международных многоцентровых многолетних исследований. Международные многоцентровые исследования, изучавшие влияние гликемического контроля на прогрессирование ДР:

- DCCT – Diabetes Control and Complication Trial (1993);
- UKPDS – UK Prospective Diabetes Study (1998);
- Kumamoto Study (2000);
- FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (2007);
- DIRECT – The Diabetes Retinopathy Candesartan Trail (2008);
- ADVANCE (AdRem) – Action in Diabetes and Vascular Disease; Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation study (AD Retinal Measurements study) (2009).

В основу оценки и объективизации данных по картине

- ✓ Золотой стандарт оценки возникновения и прогрессирования ретинопатии
- ✓ Стереоскопические снимки глазного дна с 7 перекрывающихся стандартных полей

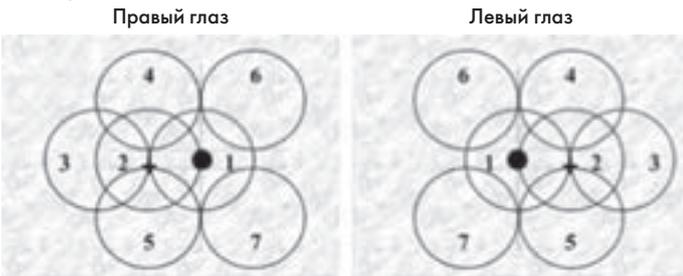


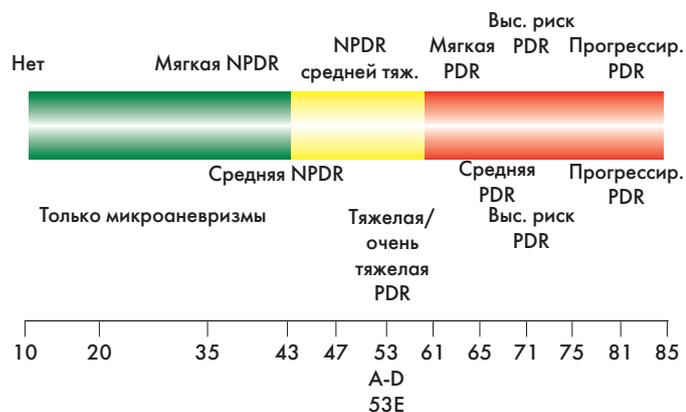
Рис. 2. Шкала ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study)

сетчатки во всех выполняемых международных многоцентровых исследованиях был использован общепринятый метод стереоскопического фотографирования с помощью фундускамеры семи стандартных полей сетчатки. Данная методика оценки была разработана в Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). По полученным результатам создана шкала оценки прогрессирования ДР [5]. После проведения прямой офтальмоскопии с расширенным зрачком производится фотографирование сетчатки (рис. 2), и результаты оцениваются по шкале (рис. 3).

Проводится подсчет следующих патологических изменений в каждом из семи полей в правом и левом глазу соответственно:

- микроаневризмы;
- геморрагии;
- твердые экссудаты;

| ETDRS уровень ретинопатии | Тяжесть ретинопатии |
|---------------------------|-----------------------|
| 10 | Нет |
| 20 | Только микроаневризмы |
| 35 | Мягкая NPDR |
| 43 | Умеренная NPDR |
| 47 | Умеренно тяжелая NPDR |
| 53 a-d | Тяжелая NPDR |
| 53 e | Очень тяжелая NPDR |
| 61 | Мягкая PDR |
| 65 | Умеренная PDR |
| 71, 75 | Высокого риска PDR |
| 81, 85 | Прогрессирующая PDR |

Рис. 3. Шкала ETDRS по оценке тяжести ДР
NPDR – непролиферативная ДР
PDR – пролиферативная ДР

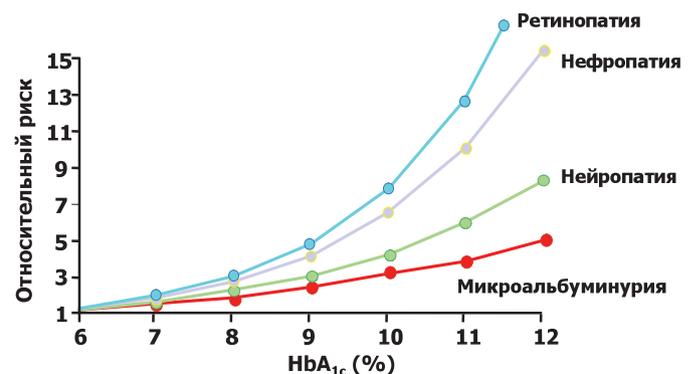
- ватные мягкие экссудаты;
- аномалии калибра вен;
- перивенозные экссудаты;
- аномалии артериол;
- ИРМА (интратретинальные микрососудистые аномалии);
- артериовенозные перетяжки;
- фиброзная пролиферация;
- возвышение сетчатки;
- неоваскуляризация;
- преретинальные геморрагии;
- витреальные геморрагии;
- очаги ЛФК;
- поля макулярного отека;
- уплотнение макулярного отека.

Отдельно проводится оценка состояния сетчатки в области диска зрительного нерва и макулярной области (поле 1 и 2). Затем каждое из найденных изменений оценивается в баллах от 0 (нет изменений) до 8 (оценка невозможна). Затем по каждому глазу баллы суммируются.

Самая тяжелая степень поражения сетчатки выражается 81-85 баллами. Уровень от 10 до 21 балла считается нормальным. О прогрессировании ДР свидетельствует переход через 2 уровня.

Результаты международных многоцентровых исследований

Результаты многоцентрового международного исследования DCCT [3] показали, что поддержание удовлетворительного гликемического контроля в группе лиц с СД1 способствовало снижению риска развития сосудистых осложнений (рис. 4). Пациенты, включенные в исследование (1441), или не имели никаких признаков ДР (когорта первичной профилактики), или имели минимальные до средних проявления ДР (когорта вторичной профилактики), получали либо стандартное лечение (одной или двумя инъекциями инсулина), либо интенсивное лечение, включавшее три и более инъекций инсулина или постоянную подкожную инфузию инсулина. В течение первых 36 месяцев наблюдения в когорте первичной профилактики частота случаев прогрессирования ДР между двумя группами была сходной. В последующий период наблюдения отмечено постепенное снижение риска прогрессирования только в группе интенсивного контроля (на 76%). В группе вторичной профилактики при интенсивной терапии в тот же период времени также отмечено снижение риска прогрессирования ДР на 54%. В целом в когорте первичной профилактики на интенсивной терапии отмечено суммарное снижение всех микроангиопатий:

Рис. 4. DCCT: взаимосвязь между уровнем HbA_{1c}, гипогликемией и осложнениями

- диабетической ретинопатии – на 76%;
- диабетической нейропатии – на 60%;
- микроальбуминурии – на 39%;
- альбуминурии – на 54%.

Протективный эффект гликемического контроля был также доказан у больных с СД2. Многоцентровое исследование UKPDS, выполненное у больных с выявленным впервые СД2 в Великобритании и его результаты были представлены в 1998 г. Оказалось, что и при СД2 нормализация показателей углеводного обмена играет существенную роль как важнейший фактор снижения риска прогрессирования сосудистой патологии [4]. Было установлено, что частота микрососудистых осложнений была ниже на 25% у лиц, получавших интенсивное лечение. Эпидемиологический анализ полученных данных показал, что существует четкая взаимосвязь между риском микрососудистых осложнений и гликемией, а снижение уровня гликогеомоглобина на каждый 1% (например, с 8 до 7%) снижало риск микрососудистых осложнений на 35%. Основными выводами UKPDS были следующие.

Достижение и поддержание нормогликемии снижает:

- все осложнения СД на 12%;
- частоту инфаркта миокарда на 14%;
- частоту микрососудистых осложнений на 25%.

Доказанным является также участие артериальной гипертензии в качестве важнейшего фактора риска в развитии и прогрессировании ДР. Результаты Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) показали, что повышение диастолического давления на каждые 10 мм рт.ст. повышает риск прогрессирования пролиферативной ДР на 50%. Имеются данные о взаимосвязи системной гипертензии с частотой развития экссудатов, кровоизлияний и других тяжелых повреждений сетчатки. По данным UKPDS, контроль АД снижает частоту всех осложнений на 24%, смертность – на 32%, инсультов – на 44%, сердечной недостаточности – на 56%, микрососудистых осложнений – на 37%.

Наличие дислипидемии также неблагоприятно сказывается на течении ДР. Опубликовано немало клинических данных о тесной связи между уровнем холестерина и наличием твердых экссудатов в сетчатке. В исследовании WESDR показано, что повышение уровня холестерина на 50 мг/у пожилых пациентов с СД1 вызывало увеличение частоты появления твердых экссудатов в сетчатке на 50%. По данным группы ETDRS, опубликованным позднее, установлена тесная взаимосвязь между повышенными уровнями холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов с частотой выявления твердых экссудатов в сетчатке.

Целью исследования DIRECT было изучение возможности использования блокатора рецептора ангиотензина Кандесартана для предотвращения развития и прогрессирования ДР при СД2. Программа исследования состояла из трех рандомизированных, параллельных плацебо-контролируемых, двойных слепых групп исследований. Исследование по вторичной профилактике (DIRECT – Protect 2) включало 1905 больных СД2 с уже имеющейся ДР. Всем пациентам назначался Кандесартан в дозах 16–32 мг в день или плацебо. Длительность наблюдения составила в среднем 4,7 года. Полученные результаты показали, что Кандесартан усиливает регрессию ДР на 34% ($p=0,009$). Отмеченное улучшение картины глазного дна не зависело от наличия гипертензивного статуса в начале исследования. Регрессия ДР наблюдалась в глазах при уровне 35 по шкале ETDRS, но отсутствовала при более тяжелых нарушениях.

Другим важным исследованием явилось исследование Куамото (Kumamoto Study), целью которого также явилось изучение влияния интенсивного контроля гликемии на частоту развития и тяжесть микрососудистых осложнений при СД2.

Из 110 пациентов были составлены две равные группы: когорты первичной профилактики (55 человек без ДР) и когорты вторичной профилактики (55 человек с простой ДР). Больные получали либо стандартную инсулинотерапию (СИТ) с 1–2 инъекциями инсулина пролонгированного действия, либо (группа интенсивной инсулинотерапии (ИИТ)) – базис-болюсную инсулинотерапию. Наблюдение проводили в течение 8 лет.

Оценка прогрессирования ДР проводилась по шкале ETDRS. Также использовали фотографирование глазного дна на фундус камере и флуоресцентную ангиографию.

Оценка фотографий выполнялась двумя независимыми экспертами – офтальмологом и интернистом. Прогрессирование ДР оценивали по 2 и более шагам в случае двух последовательных ежемесячных исследований. При сравнительном анализе в первичной профилактической когорте через 8 лет наблюдения на ИИТ отмечено более редкое прогрессирование ДР по сравнению с группой СИТ (15,4 против 47,9%). Во второй когорте (с исходной простой ДР) прогрессирование отмечено в 24% случаев в группе ИИТ против 56% в группе СИТ.

Был сделан вывод, что интенсивный контроль гликемии с помощью ИИТ может задержать развитие и прогрессирование ретинопатии, нефропатии и нейропатии, также как при СД1 [7].

Исследование ADVANCE было завершено в 2007 г. Его предварительные результаты были доложены в 2008 г. Целью исследования явилось изучение эффективности режима интенсивного контроля гликемии, основанного на применении гликлазида модифицированного высвобождения (Диабетона МВ), а также эффективности антигипертензивной терапии в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2. В исследовании оценивались первичные и вторичные конечные точки.

К первичным конечным точкам были отнесены комбинации микро- и макрососудистых осложнений. Из макрососудистых учитывали нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда 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 (соотношение альбумин-креатинин >300 мкг/мг [33,9 мг/ммоль]), удвоение креатинина плазмы выше 200 мкмоль/л (2,3 мг/%), возникновение необходимости почечно-заместительной терапии или смерть по причине патологии почек.

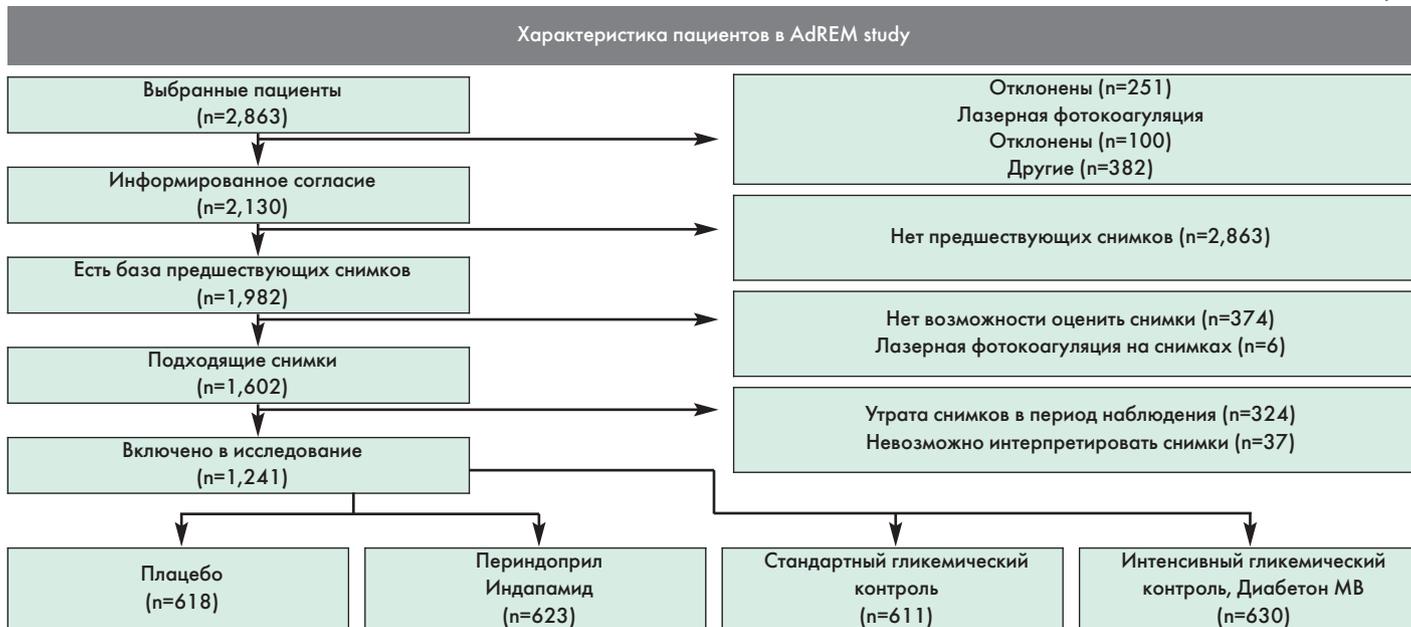
О прогрессировании ДР судили по развитию пролиферативной ретинопатии, макулярного отека, слепоты по причине диабета или проведению ретикулярной фотокоагуляции.

Вторичными конечными точками в исследовании являлись:

- все и основные случаи цереброваскулярных заболеваний;
- все и основные случаи коронарной болезни сердца;
- все случаи сердечной недостаточности;
- все случаи периферической сосудистой патологии;
- все сердечно-сосудистые заболевания;
- общая смертность;
- госпитализация;
- микроальбуминурия;
- нарушения зрения;
- новая или прогрессирующая нейропатия;
- когнитивная дисфункция и деменция.

Исследование ADVANCE изначально было разработано таким образом, чтобы обеспечить статистическую мощность не менее 90% для обнаружения снижения относительных рисков основных макрососудистых и микрососудистых событий

Таблица 2



на 16%. Вычисленные размеры требуемой выборочной совокупности и длительность наблюдения основывались на предположениях о том, что общая частота макро- и микрососудистых событий составит около 3%, различие по уровням АД между группами активной терапии и плацебо в антигипертензивной ветви исследования составит 6 мм рт.ст., а различие по уровням гликогеоглобина между группами интенсивного и стандартного контроля превысит 1%. 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 было принято решение о продлении периода наблюдения пациентов в антигипертензивной ветви исследования на 12 месяцев, а в сахароснижающей – на 18 месяцев.

О дизайне и результатах основного исследования ADVANCE сообщалось ранее [8]. Важным фрагментом работы является завершившееся в 2009 г. исследование AdRem Project – эффекты снижения артериального давления и интенсивного контроля глюкозы на возникновение и прогрессирование ретинопатии у пациентов с СД2: рандомизированное контролируемое исследование [9]. Его целью было оценить эффект снижения АД (Периндоприл + Индапамид) и интенсивного контроля глюкозы (Гликлазид МВ) на возникновение и прогрессирование диабетической ретинопатии в субпопуляции пациентов исследования ADVANCE [9]. Для оценки ДР использовали методику ETDRS с оценкой фотографий по шкале. Первичными конечными точками считали прогрессирование ретинопатии более 2-х шагов по ETDRS классификации. Вторичной конечной точкой было прогрессирование ДР >1 и >3 шагов. Клиническая характеристика и распределение пациентов представлены в таблице 2.

Таким образом, в исследование был включен 1241 пациент. Средний возраст составил $65,6 \pm 5,8$ года, средняя дли-

тельность заболевания – 6 лет (2-11 лет). 61,3% были мужчины. ДР (ETDRS \geq 20) была диагностирована у 40,1% пациентов.

САД составило $142,7 \pm 21,7$ мм рт.ст., ДАД – $79,3 \pm 10,8$ мм рт.ст.

В результате обработки полученных данных было установлено, что наблюдается четкая позитивная тенденция к снижению новых случаев и прогрессирования ДР, *не достигающая статистической достоверности*:

- в части интенсивного контроля АД – 22%;
- в части интенсивного снижения гликемии – 15%.

Возможными причинами недостижения статистической достоверности могут быть следующие:

- число участников было ниже ожидаемого (в основной анализ включен 1241 пациент вместо ожидаемых 2000);
- более низкая частота событий (новых случаев и прогрессирования ДР в связи с хорошим исходным контролем гликемии и артериальной гипертензии);
- недостаточное качество фотографий;
- недостаточная длительность наблюдения.

Было принято решение о продлении исследования.

Таким образом, интенсивный контроль гликемии и артериальной гипертензии во всех перечисленных выше международных многоцентровых исследованиях способствовал замедлению прогрессирования ДР. В исследовании AdRem отсутствие статистически значимой разницы между группами может быть объяснено методологическими ограничениями. Но, тем не менее, все приведенные результаты убедительно доказывают, что главным направлением, которое может реально снизить риск возникновения и прогрессирования ДР, является строгий контроль гликемии и артериального давления. Эти результаты имеют чрезвычайно важное практическое значение, поскольку дают в руки врача-эндокринолога реальный инструмент для лечения и профилактики микрососудистых осложнений СД.

Литература

1. Fong D.S., Aiello L., Gardner T.W., Berman E.R. et.al. Retinopathy in Diabetes // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol.27, Suppl. 1, Jan. – P. S84–87.
2. Смирнова О.М. Диабетическая ретинопатия. Современные проблемы // *Сахарный диабет*. – 2008. – 3. – С.12–15.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *New Engl. J. Med.* – 1993. – 329. – P. 977–986.
4. Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J. et.al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis // *Diabetologia*. – 2001. – 44. – P. 156–163.
5. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs – An Extension of the Modified Airlie House Classification. ETDRS Report Number 10 // *Ophthalmology*. – 1991. – May. Vol. – S786–806.
6. Sjolie A.K., Klein R., Porta M., et al. DIRECT Programme Study Group. Effect of Candesartan on progression and regression retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT- Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. // *Lancet*. – 2008. – 372. – P. 1385–1393.
7. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. Long-term Results of Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetes Patients // *Diabetes Care*. – 2000. – 23. Suppl.2. – P. B21–B29.
8. Смирнова О.М. Цели и задачи исследования ADVANCE. Дизайн исследования. Обоснование применения Диабетона МВ // *Сахарный диабет*. – 2009. – №2. – С. 6–10.
9. Beulens J.W., Patel A., Vingerling J.R., Cruickshank J.K., Hughes A.D., Stanton A., Lu J., McG Thom S.A., Grobbee D.E., Stolk R.P. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidents and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Diabetologia*. – 2009. – 10. – P. 2027–2036.

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения обучения и психосоциальной реабилитации больных сахарным диабетом, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: dr_smr@mail.ru