

# Влияние интенсивного контроля гликемии на развитие и прогрессирование диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа (по данным исследования ADVANCE)

Клефтортова И.И.

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

В статье представлены данные о влиянии интенсивного контроля гликемии (базирувавшегося на приеме Диабетона МВ) на развитие и прогрессирование диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа по данным исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation), как изолированно, так и в комплексе с активным контролем артериального давления, посредством комбинации периндоприла и индапамида.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, Диабетон МВ, диабетическая нефропатия, ADVANCE

## Influence of intensive glyceemic control on development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus (based on results from ADVANCE study)

Klefortova I.I.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Current article presents data on effects of intensive glyceemic control with Diabeton MR on development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), accumulated from ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation study). Influence of intensive therapy with Diabeton MR was assessed in that study separately and in conjunction with active antihypertensive treatment with perindopril and indapamide.

**Key words:** diabetes mellitus, Diabeton MR, diabetic nephropathy, ADVANCE

Во многих крупных клинических исследованиях была выявлена линейная прогрессивная зависимость между высоким уровнем гликемии и риском сосудистых осложнений и смертности [1–5]. В известном Британском проспективном исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) на 1% было ассоциировано со снижением риска инфаркта миокарда на 14%, риска микрососудистых осложнений на 37%, смертности на 14% [4]. Полученные данные нашли свое подтверждение в ряде крупных исследований, таких как DCCT (Diabetes Control Complications Trial), в котором было выявлено снижение риска ретинопатии, нефропатии в среднем на 50% [6], Steno-2 (Effect of Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes), где было показано, что совместное интенсивное воздействие на гликемию, в основе которого было применение гликлазида МВ (монотерапия или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами), артериальное давление, дислипидемию и тромботический статус привели к снижению риска макро- и микрососудистых осложнений на 53% и 60% соответственно [7].

Основной целью рандомизированного контролируемого исследования ADVANCE было изучение отдельного и совместного влияния интенсивной гипотензивной и интенсивной сахароснижающей терапии на риск развития и прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений при СД2.

В исследование были включены 11 140 пациентов в возрасте от 55 лет и старше, с наличием одного или более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1).

В исследовании участвовало 215 центров в 20 странах мира. Все пациенты в течение 6 недель вводного периода получали фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида (нолипрел) в дозе 2 мг/0,625 мг. Далее, после рандомизации, пациенты к обычной антигипертензивной терапии получали либо периндоприл и индапамид (нолипрел) в дозе 4 мг/1,25 мг, либо плацебо. За период наблюдения выявлено значимое снижение систолического артериального давления АД в группе периндоприл/индапамид по сравнению с плацебо: 134,7 мм рт. ст. к 140,3 мм рт. ст. (95% ДИ 5,2–6,0),  $p < 0,001$ ; диастолического АД 74,8 мм рт. ст. по сравнению с 77,0 мм рт. ст. (95% ДИ 2,0–2,4),  $p < 0,001$  [8].

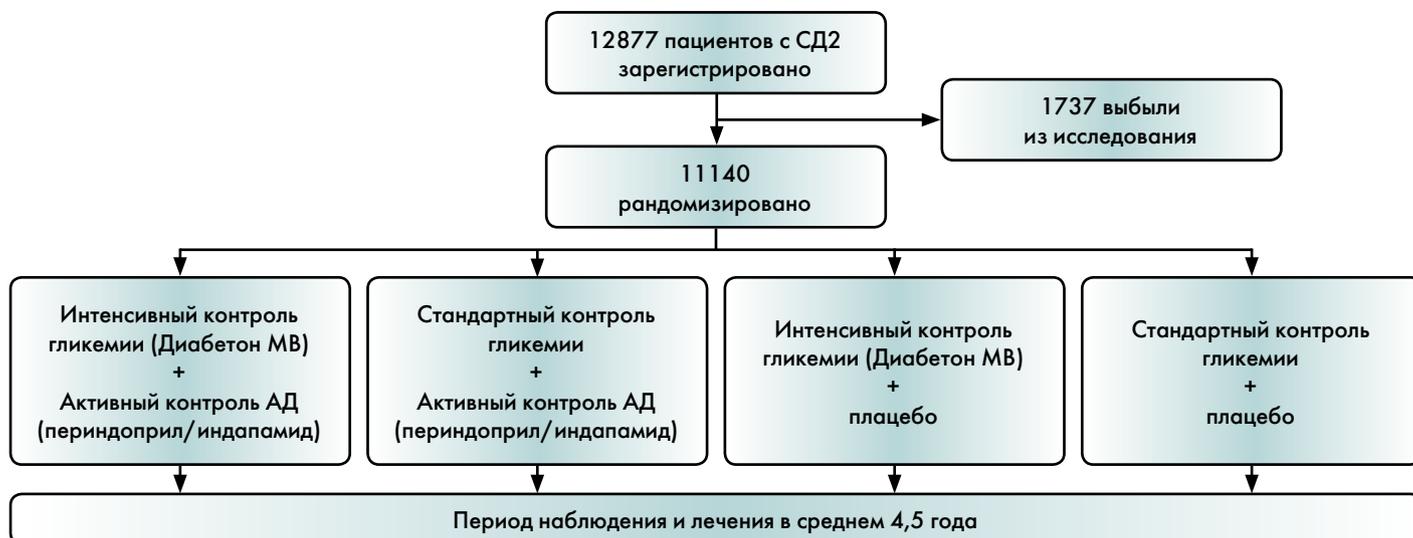


Рис. 1. Дизайн исследования ADVANCE.

В группе интенсивного контроля гликемии, целью которого было достижение уровня  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ , использовалась сахароснижающая терапия Диабетон МВ (гликлазид модифицированного высвобождения), с титрацией препарата до максимальной дозы (90%), также для достижения целевого уровня гликемии использовались другие сахароснижающие препараты, такие как метформин (74%), препараты из группы сульфонилмочевины (2%), тиазолидиндионы (17%), акарбоза (19%), глиниды (1%), инсулин пролонгированного действия, либо при необходимости инсулинотерапия в режиме многократных инъекций (40%).

В группе стандартного контроля гликемии пациенты получали терапию согласно стандартам страны-участницы. Гликлазид МВ принимали только 2% пациентов, другие препараты из группы сульфонилмочевины – 57%, метформин – 67%, тиазолидиндионы – 11%, акарбозу – 13%, глиниды – 3%, инсулин пролонгированного действия либо

при необходимости инсулинотерапию в режиме многократных инъекций – 24% [9, 10, 11].

К концу исследования в группе интенсивного контроля средний уровень  $HbA_{1c}$  составил 6,5%, в то время как в группе стандартного лечения практически не изменился – 7,3% (в начале исследования средний уровень  $HbA_{1c}$  7,5%) [8]. Было установлено, что частота тяжелых гипогликемий в группах интенсивной терапии по сравнению со стандартным контролем гликемии составила 2,7% к 1,5%. Это существенно ниже, чем в таких исследованиях, как ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) – 16,2% к 5,1% и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) – 21,2% к 9,9%. Кроме того, частота тяжелых гипогликемий в исследовании UKPDS также была на 75% выше, чем в исследовании ADVANCE [12, 13, 14].

В исследовании оценивались частота развития макрососудистых (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, фатальный или нефатальный

Таблица 1

Характеристика рандомизированных пациентов				
	Интенсивный контроль гликемии и активный контроль АД	Стандартный контроль гликемии и активный контроль АД	Интенсивный контроль гликемии и плацебо	Стандартный контроль гликемии и плацебо
N	2783	2786	2788	2783
Возраст, годы (M±SD)	65,8±6,3	65,8±6,4	65,7±6,5	65,8±6,4
Женский пол, n (%)	1198 (43,0)	1168 (41,9)	1181 (42,4)	1188 (42,7)
Длительность СД, годы (M±SD)	8,0±6,4	8,0±6,4	7,8±6,3	8,0±6,3
Макрососудистые осложнения в анамнезе, n (%)	896 (32,2)	902 (32,4)	898 (32,2)	894 (32,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	339 (12,2)	339 (12,2)	329 (11,8)	337 (12,7)
ОНМК в анамнезе, n (%)	254 (9,1)	248 (8,9)	261 (9,4)	259 (9,3)
Микрососудистые осложнения в анамнезе, n (%)	281 (10,1)	287 (10,3)	288 (10,3)	296 (10,6)
Макроальбуминурия в анамнезе, n (%)	94 (3,5)	103 (3,9)	94 (3,5)	111 (4,2)
Микроальбуминурия в анамнезе, n (%)	726 (27,4)	715 (26,9)	711 (26,7)	710 (26,7)
Ретинопатия в анамнезе, n (%)	195 (7,0)	194 (7,0)	206 (7,4)	198 (7,1)
$HbA_{1c}$ , % (M±SD)	7,5±1,6	7,6±1,6	7,5±1,6	7,5±1,5
Систолическое АД, мм рт.ст. (M±SD)	145,3±22,1	144,8±21,6	144,6±21,3	145,3±21,2
Диастолическое АД, мм рт.ст. (M±SD)	80,9±11,1	80,5±11,0	80,6±11,0	80,5±10,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	28,4±5,1	28,3±5,3	28,4±5,2	28,3±5,1

Таблица 2

Сочетанный эффект активного контроля АД и интенсивного контроля гликемии на микрососудистые осложнения СД

	Интенсивный контроль гликемии и активный контроль АД	Стандартный контроль гликемии и активный контроль АД	Интенсивный контроль гликемии и плацебо	Стандартный контроль гликемии и плацебо	P
Макро- и микрососудистые осложнения n, отношение риска (95% ДИ)	431 0,85 (0,75–0,97)	430 0,85 (0,74–0,96)	440 0,87 (0,77–0,99)	498 1,00	0,13
Микрососудистые осложнения n, отношение риска (95% ДИ)	213 0,81 (0,68–0,97)	226 0,85 (0,72–1,02)	217 0,83 (0,69–0,99)	260 1,00	0,32
Все почечные события n, отношение риска (95% ДИ)	590 0,72 (0,65–0,81)	630 0,77 (0,69–0,85)	686 0,88 (0,79–0,97)	777 1,00	0,33
Новые случаи или ухудшение уже существующей диабетической нефропатии n, отношение риска (95% ДИ)	81 0,67 (0,50–0,88)	100 0,82 (0,63–1,07)	96 0,80 (0,61–1,05)	120 1,00	0,93
Новые случаи появления микроальбуминурии n, отношение риска (95% ДИ)	525 0,75 (0,67–0,84)	542 0,77 (0,68–0,86)	605 0,90 (0,80–1,00)	673 1,00	0,29
Новые случаи появления макроальбуминурии n, отношение риска (95% ДИ)	44 0,46 (0,32–0,65)	74 0,77 (0,56–1,04)	73 0,77 (0,57–1,04)	95 1,00	0,30

инсульт) и микрососудистых осложнений (новые случаи развития или ухудшение существующей нефро- и ретинопатии), как в комплексе, так и по отдельности.

Во всех 4 группах исходно у 32% пациентов в анамнезе были макрососудистые осложнения, у 10% – микрососудистые осложнения (табл. 1).

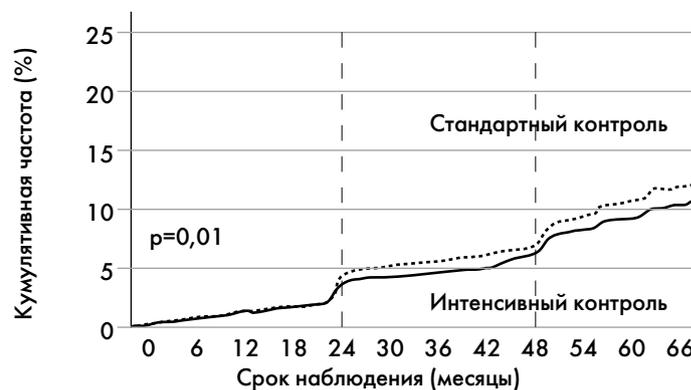
В таблице 2 показано отношение риска развития диабетической нефропатии в группах с комбинацией интенсивного контроля гликемии посредством Диабетона МВ и активного контроля АД, посредством сочетания периндоприла с индапамидом, для любого из активных компонентов лечения по сравнению с плацебо и стандартным контролем гликемии. За период наблюдения не было выявлено никакой взаимосвязи между эффектом активного контроля АД и интенсивного контроля гликемии на все исследуемые конечные точки ( $p > 0,1$ ); таким образом подтверждено, что эффекты обоих активных компонентов лечения были независимы.

По данным исследования отмечалось значимое снижение относительного риска развития основных макро- и микрососудистых событий в группе с комбинацией интенсивного контроля гликемии и активного контроля АД в сравнении с группой стандартного контроля гликемии и плацебо на 15%. Комбинация интенсивного контроля гликемии и активного контроля АД также ассоциировалась со снижением риска развития микрососудистых осложнений на 19% (3–32%,  $p=0,02$ ), но значимых различий в частоте развития макрососудистых осложнений выявлено не было (8% [10–23%],  $p=0,35$ ).

За период наблюдения развитие всех почечных событий было зарегистрировано у 2683 пациентов: у 590 (21,2%) в группе с комбинацией интенсивного контроля гликемии и активного контроля АД и у 777 (27,9%) в группе стандартного контроля гликемии и плацебо. Таким образом, в группе с комбинацией интенсивного контроля гликемии и активного контроля АД отмечается снижение на 28% относительного риска развития всех

почечных событий (95% ДИ 19–35%,  $p < 0,0001$ ), которые включают снижение относительного риска появления новых случаев или прогрессирование уже существующей диабетической нефропатии на 33% (95% ДИ 12–50%,  $p < 0,005$ ), новых случаев макроальбуминурии на 54% (95% ДИ 35–68%,  $p < 0,0001$ ) и новых случаев микроальбуминурии на 25% (95% ДИ 16–33%,  $p < 0,001$ ) [15].

В группе интенсивного контроля гликемии и плацебо было выявлено значимое снижение всех почечных событий по сравнению с группой стандартного контроля, включая новые случаи или ухудшение уже существующей диабетической нефропатии (относительный риск 0,79 (95% ДИ 0,66–0,93),  $p=0,006$ ) и новые случаи микроальбуминурии (относительный риск 0,91 (95% ДИ 0,85–0,98),  $p=0,02$ ). Частота новых случаев макроальбуминурии в группе интенсивного контроля также значительно снизилась по сравнению с группой стандартного контроля 2,9% к 4,1% (относительный риск 0,70 (95% ДИ 0,57–0,85),  $p < 0,001$ ). Значимых отличий в частоте удвоения сывороточного креатинина между 2 группами



Интенсивный контроль	5571	5495	5430	5358	5223	5120	5055	4968	4824	4258	1992	473
Стандартный контроль	5569	5498	5431	5353	5207	5069	4995	4911	4764	4204	2024	494

Рис. 2. Динамика появления микрососудистых событий в двух группах.

выявлено не было: 1,2% по сравнению с 1,1% в группе стандартного контроля (относительный риск 1,15 (95% ДИ 0,82–1,63),  $p=0,42$ ) (рис. 2). Однако отмечалась тенденция к снижению необходимости проведения заместительной почечной терапии и смерти в результате почечного заболевания 0,4% по сравнению с 0,6% в группе стандартного контроля (относительный риск 0,64 (95% ДИ 0,38–1,08),  $p=0,09$ ) [9].

Общая смертность в группе с интенсивным контролем гликемии снизилась на 14%, сердечно-сосудистая смертность на 18%, частота коронарных событий на 14%.

В исследовании был выявлен уровень  $HbA_{1c}$ , ассоциированный со сниженным риском развития макро-, микрососудистых событий и смерти. Для микрососудистых осложнений и смерти таким уровнем оказался  $HbA_{1c}$  ниже 7,0%, а для микрососудистых осложнений – ниже 6,5%. Превышение «порогового» значения  $HbA_{1c}$  на 1% ассоциировано с повышением риска развития микрососудистых событий на 38%, микрососудистых событий на 40%, а риска смерти на 38% ( $p<0,0001$ ) [16].

В заключение необходимо подчеркнуть, что в данном исследовании было выявлено снижение относительного риска развития всех почечных событий как в группе интенсивного контроля гликемии (посредством Диабетона МВ), так и в группе активного контроля АД (посредством комбинации периндоприла и индапамида). Особенно значимые результаты были получены в группе с сочетанным воздействием интенсивного контроля гликемии и АД, что стало возможно благодаря достижению целевого уровня гликемии и снижению уровня АД. На основании полученных данных для препарата Диабетон МВ были добавлены такие новые показания к применению, как профилактика микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и микрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт) осложнений у пациентов с СД2 путем интенсивного гликемического контроля [17]. В настоящий момент продолжается наблюдение за пациентами, участвовавшими в исследовании ADVANCE (ADVANCE-ON), что, возможно, позволит выявить дополнительное снижение риска развития макро- и микрососудистых осложнений.

### Список литературы

- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999; 22(2):233–240.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004; 141(6):413–420.
- 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; 141(6):421–431.
- 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 (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321(7258):405–412.
- Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Zethelius B, Cederholm J, on behalf of the National Diabetes Register (NDR). Additive effects of glycaemia and dyslipidaemia on risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetologia*. 2011; 54(10):2544–2551.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353(25): 2643–2653.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(8):580–591.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9590):829–840.
- 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; 358(24):2560–2572.
- Study Rationale and Design of ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia*. 2001; 44(9):1118–1120.
- Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, Pillai A, Billot L, de Galan B, Marre M, Neal B, Harrap S, Poulter N, Patel A. The efficacy of lowering glycaemic haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 89(2):126–133.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360(2):129–139.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A Position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*. 2009; 119(2):351–357.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared

- with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352(9131): 837–853.
15. 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, Mancia 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. *Diabetes Care*. 2009; 32(11): 2068–2074.
16. 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 HbA<sub>1c</sub> levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012; 55(3):636–643.
17. Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Диабетон® МВ, таблетки с модифицированным высвобождением, 60 мг. Изменение № 4 от 14 февраля 2011 года. ЛСР-006030/09-140211.

---

**Клефорова Инна Игоревна**

к.м.н., ст.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа,  
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
**E-mail: iklefort@mail.ru**

---