

Результаты исследования ADVANCE и постинтервенционной наблюдательной программы ADVANCE-ON: изменились ли наши представления о взаимосвязи гликемического фактора и риска сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа?

Шестакова М.В.^{1,2}, Халимов Ю.Ш.³

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М. Сеченова, Москва

³ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

В статье представлен анализ результатов исследования ADVANCE и постинтервенционной программы ADVANCE-ON, посвященных оценке влияния интенсивного контроля гликемии на частоту микро- и макрососудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и оценке долгосрочных результатов интенсивного контроля гликемии. Обсуждается динамика представлений о влиянии характера гликемического контроля на развитие риска сердечно-сосудистых осложнений. На основании анализа результатов исследований объясняется безопасность терапии гликлазидом МВ у пациентов с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; ADVANCE; ADVANCE-ON; препараты сульфонилмочевины; гликлазид МВ

Results of the ADVANCE trial and interventional observational program ADVANCE-ON: whether our understanding of the relationship of glycemic factors and the risk of vascular complications in patients with type 2 diabetes has changed?

Shestakova M.V.^{1,3}, Khalimov Y.S.²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²Military medical academy of S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russian Federation

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The results from the analysis of the ADVANCE trial and post-intervention program ADVANCE-ON are presented in this article. These studies are dedicated to study the effect of intensive glycemic control on the incidence of micro- and macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and evaluation of long-term results of intensive glycemic control. We discuss the progress of views on the impact of glycemic control on the development of cardiovascular complications. According to the analysis of the research results, gliclazide MR is safe in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular complications.

Key words: type 2 diabetes; ADVANCE; ADVANCE-ON; drugs sulfonylureas; gliclazide

DOI: 10.14341/DM7696

Эра доказательной медицины определила приоритеты и в диабетологии, главным из которых явилось доказательство ведущей роли достижения адекватного контроля гликемии для предупреждения сосудистых осложнений сахарного диабета (СД). Как хорошо известно, начало данным исследованиям было положено в исследовании The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (1982–1993 гг.), когда стало очевидным положение о том, что многолетнее поддержание компенсации углеводного обмена у больных СД 1 типа способствует достоверному снижению частоты развития диабетических микроангиопатий [1].

В другом основополагающем для доказательной диабетологии исследовании UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) приняли участие более 4500 пациентов с СД 2 типа (СД2), а интервенционная фаза продолжалась около 10 лет. Результаты UKPDS позволили установить несколько важнейших положений современной диабетологии. Так, было показано, что лечение метформином может снизить риски сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 с ожирением [2]. Помимо этого у пациентов с СД2 нашли подтверждение ранее полученные в исследовании DCCT данные о том, что длительное поддержание строгого гликемического контроля достоверно

снижает риски развития диабетических микроангиопатий. Так, снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 0,9% сопровождалось достоверным снижением частоты достижения любых конечных точек, связанных с диабетом, на 12%, развития диабетической ретинопатии (ДР) — на 21%, а альбуминурии — на 33%. Хотя частота макрососудистых осложнений в данном исследовании в целом не снизилась, обнадеживающей оказалась отчетливая тенденция к снижению риска развития инфаркта миокарда на 16% [2].

Клиническую значимость имели и данные о том, что лечение больных СД2 препаратами сульфонилмочевины и инсулина хоть и является безопасным для долгосрочного контроля диабета, через 3–4 года от начала требует интенсификации, так как у большей части больных утрачивается гликемический контроль вследствие неуклонного снижения секреции инсулина [3]. Кроме того, результаты UKPDS показали, что у пациентов с артериальной гипертензией даже умеренное снижение артериального давления (АД) с помощью каптоприла или атенолола также может достоверно снизить риски микроангиопатий.

Последующий анализ результатов UKPDS показал не только линейную зависимость между уровнем HbA_{1c} и частотой микро- и макрососудистых заболеваний, но и обосновал гипотетическую возможность эффективного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2 при многолетнем поддержании «около-нормальных» ($HbA_{1c} < 6,5\%$) значений гликемии [4].

Как известно, с целью практического подтверждения этой гипотезы почти одновременно были инициированы несколько масштабных проспективных исследований со схожим дизайном, направленным на доказательство протективной роли эффективного контроля гликемии в отношении развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных СД2 с высоким кардиоваскулярным риском: ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [5].

Так, в наиболее масштабное исследование ADVANCE, которое проводилось в 215 центрах в 20 странах мира с 2001 по 2003 гг., были включены 11 140 больных СД2 в возрасте 55 лет и старше, имеющих не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Была проведена оценка влияния интенсивного контроля гликемии на частоту макрососудистых событий (первичная комбинированная конечная точка — нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть) и микрососудистых событий (возникновение новых случаев или ухудшение течения нефропатии и ретинопатии) у больных СД2, которые были проанализированы как в совокупности, так и отдельно [6, 7].

Кроме того, были изучены вторичные конечные точки, включавшие компоненты первичной конечной точки, смертность от всех причин, ИБС и церебровас-

кулярные заболевания, сердечную недостаточность, заболевания периферических сосудов, развития микроальбуминурии, новые случаи или ухудшение течения нейропатии и так далее. Также была изучена частота развития тяжелых и нетяжелых гипогликемий, нежелательных явлений, проведена оценка качества жизни и оказания медицинской помощи.

Особенностью исследования ADVANCE являлось использование в качестве основного сахароснижающего препарата с целью достижения целевого уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ гликлазида модифицированного высвобождения (МВ), который получали более 90% пациентов, при этом, более чем 70% больным данный препарат был назначен в максимальной дозе 120 мг/сут.

Средний уровень HbA_{1c} в конце исследования (медиана наблюдения составила 4,8 лет) оказался на 0,67% меньше в группе интенсивного контроля (6,5%), чем в группе стандартного лечения (7,3%), а гликемия натощак в среднем снизилась на 1,22 ммоль/л.

Последующий анализ исследования ADVANCE, посвященный оценке влияния «фактора пациента» на возможности достижения компенсации СД2, в котором в качестве препарата сравнения применялся оригинальный гликлазид МВ, показал, что из 11 140 рандомизированных пациентов 7768 больных (69,7%) достигли целей гликемического контроля ($HbA_{1c} \leq 7,0\%$) или его снижения более чем на 10%, в том числе 3198 больных — в группе стандартного лечения [8]. Пациенты, достигшие эффективного контроля гликемии, отличались более коротким анамнезом заболевания и более низким исходным уровнем HbA_{1c} . Интенсификация лечения с назначением максимальной дозы гликлазида МВ — 120 мг/сут и добавлением нового перорального препарата или инсулинотерапии была ассоциирована с увеличением более чем в 2 раза (относительный риск (ОР) = 2,07; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,95–2,20) и в 2,5 раза (ОР = 2,52; 95% ДИ 2,30–2,77) вероятности достижения эффективного контроля гликемии соответственно. Эти взаимосвязи сохранялись после коррекции с учетом исходных характеристик и не изменялись в зависимости от количества пероральных препаратов, принимаемых на время интенсификации лечения. Более эффективный гликемический контроль был связан с интенсификацией лечения при более низких уровнях HbA_{1c} на всех этапах течения заболевания и в обеих группах (интенсивного и стандартного лечения) исследования ADVANCE [9].

Более качественный гликемический контроль в группе интенсивного лечения сопровождался достоверным снижением на 10% ОР развития комбинированных основных макро- и микрососудистых событий. Эти результаты не зависели от исходного уровня HbA_{1c} и гликемии натощак, возраста, пола, а также наличия в анамнезе сосудистого заболевания. Вместе с тем, риск микроангиопатий в целом снизился на 14%, что было обусловлено, прежде всего, снижением на 21% ОР развития новых случаев или ухудшения течения нефропатии, с тенденцией к снижению потребности в заместительной почечной терапии или смерти от осложнений со стороны почек

или сердечно-сосудистых осложнений. Также было отмечено достоверное снижение на 9% ОР развития новых случаев микроальбуминурии [9].

Важно отметить, что стратегия интенсивного лечения больных СД2 с использованием гликлазида МВ, несмотря на достижение строгого контроля гликемии ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$), не приводила к увеличению общей (как в исследовании ACCORD) и сердечно-сосудистой смертности, оказалась нейтральной по отношению к изменению массы тела, а также не сопровождалась каким-либо увеличением риска развития злокачественных новообразований [10].

Интенсивный контроль гликемии в исследовании ADVANCE был ассоциирован с возрастанием числа госпитализаций, вероятно, вследствие более частых контактов с медицинскими работниками, а также незначительным увеличением случаев тяжелых гипогликемий. Вместе с тем, частота тяжелых гипогликемических эпизодов в группе интенсивного контроля (0,6% пациентов в год), хотя и превышала данный показатель в группе стандартного лечения (0,3% пациентов в год), была существенно ниже, чем у пациентов интенсивной ветви лечения в других крупных проспективных исследованиях: UKPDS (1,4%), ACCORD (3,1%), VADT (3,8%), ORIGIN (1%).

Огромную практическую значимость имеют данные ADVANCE о влиянии комбинированного эффекта интенсивного контроля АД и глюкозы крови в отношении риска развития макро- и микрососудистых осложнений у больных СД2. Как показало исследование, каждая из интервенций обладала независимым протективным эффектом в отношении первичных и вторичных точек, однако комбинированный контроль фактора АД и фактора гликемии носил явный взаимодополняющий характер [11]. Так, по сравнению с группой стандартного контроля гликемии и плацебо, комбинированное лечение пациентов в группе интенсивного контроля гликемии, получавших антигипертензивную терапию периндоприлом и индапамидом, сопровождалось снижением уровня HbA_{1c} в среднем на 0,61% в сочетании со снижением систолического АД на 7,1 мм рт.ст., а диастолического АД — на 2,9 мм рт.ст. и привело к более выраженному, на 28% (95% ДИ 19–35%, $p < 0,0001$), снижению частоты развития «почечных событий», в том числе — на 33% частоты новых случаев или прогрессирования имеющейся нефропатии (95% ДИ 12–50%, $p = 0,005$), снижению на 54% риска развития макроальбуминурии (95% ДИ 35–68%, $p < 0,0001$), а также снижению на 25% риска новых случаев микроальбуминурии (95% ДИ 16–33%, $p < 0,001$) [11].

Кроме того, комбинированный подход сопровождался более значительным, на 18% (95% ДИ 1–32%, $p = 0,04$), снижением ОР смертности от всех причин. Полученные данные подтвердили на существенно большей когорте пациентов результаты исследования STENO-2, включавшего, как известно, всего 160 пациентов с СД2 и микроальбуминурией, которое доказало преимущества многофакторного управления СД2 в отношении пред-

упреждения развития диабетических микро- и макроангиопатий [12].

Основной предпосылкой для проведения постинтервенционного наблюдательного исследования ADVANCE-ON послужили результаты продленных многолетних наблюдений за основной когортой пациентов после завершения их участия в исследованиях DCCT (EDIC) и UKPDS (UKPDS-ptm), продемонстрировавших сохранение положительного потенциала у больных, включенных ранее в интенсивную ветвь терапии, несмотря на ухудшение гликемического контроля вскоре после завершения основной фазы исследования, соответствующего показателям в группе стандартного лечения. Так, несмотря на раннюю потерю различий в показателях углеводного обмена у больных СД2 интенсивной ветви после завершения их участия в исследовании UKPDS, наблюдалось снижение риска развития инфаркта миокарда на 15% ($p = 0,01$), микрососудистых осложнений на 24% ($p = 0,001$) и смерти от любой причины на 13% ($p = 0,007$) по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию, что позволило сформулировать гипотезу существования «положительной метаболической памяти» [13, 14].

Кроме того, хотя результаты ADVANCE не подтвердили положительного влияния интенсивного контроля глюкозы на риски макроангиопатий в краткосрочной перспективе, учитывая, что альбуминурия является независимым фактором риска развития кардиоваскулярных событий у больных СД2 [15], можно было предположить дополнительную протективную роль этого фактора в отношении риска развития макроангиопатий при более долгосрочном наблюдении за пациентами.

Учитывая вышесказанное, исследование ADVANCE-ON как постинтервенционная наблюдательная программа была инициирована исследовательской группой исследования ADVANCE, при этом дизайн, проведение и анализ результатов были выполнены независимо от спонсоров исследования ADVANCE [16]. Так, через два года после завершающих визитов в исследовании ADVANCE, 172 из 215 (80%) локальных сайтов согласились принять участие в наблюдательной части исследования. Из 10 088 пациентов, выживших и завершивших участие в ADVANCE, 8484 пациента (4283 из группы интенсивного контроля и 4211 — из группы стандартного контроля гликемии) продолжили наблюдение с ежегодной оценкой уровней HbA_{1c} , гликемии натощак, артериального давления, массы тела, уровней креатинина в крови и отношения экскреции с мочой альбумина и креатинина (рис. 1).

После заключительного рандомизационного визита пациентам было отменено лечение периода рандомизации, они были переведены под наблюдение лечащего врача и стали получать схемы лечения на основе принципов реальной клинической практики. Никаких попыток повлиять на выбор терапии лечащим врачом не предпринималось. Так, в группе интенсивного контроля доля пациентов, получавших гликлазид МВ, снизилась с 91 до 24% (26% стали получать другие препараты сульфо-

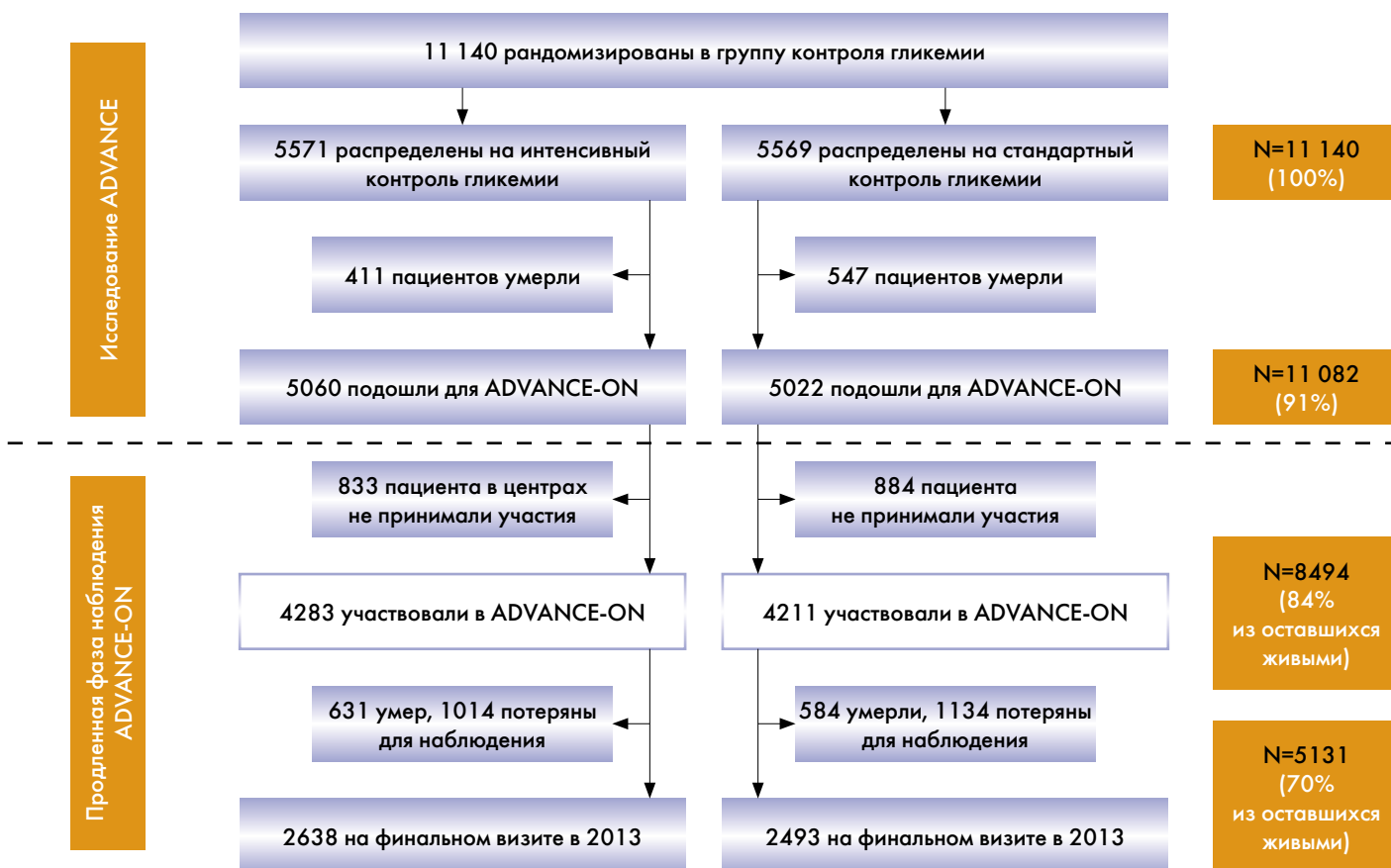


Рис. 1. Численная характеристика участников исследований ADVANCE и ADVANCE-ON.

нилмочевины (СМ), метформина — с 72 до 54%, прочих сахароснижающих препаратов — с 36 до 33%, а инсулина, напротив, возросла с 40 до 47%. Вместе с тем, в группе больных стандартной терапией, получавших препараты СМ (кроме гликлазида) в 55% случаев, к завершению исследования ADVANCE-ON доля пациентов на инсулинотерапии возросла почти в два раза (с 24 до 44%), что может указывать на лучшее сохранение секреторной функции поджелудочной железы у больных СД2 при многолетнем лечении гликлазидом МВ по сравнению с терапией другими препаратами СМ.

Как и в исследовании ADVANCE, в наблюдательной программе ADVANCE-ON оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась с использованием первичной комбинированной конечной точки: смертности по любой причине в совокупности с большими макрососудистыми событиями (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины) и вторичных конечных точек: сердечно-сосудистой смерти, больших клинических макрососудистых событий (необходимость трансплантации почки или проведения гемодиализа, смерть по причине болезни почек, ретинопатия). Завершили исследование 5131 (70%) пациентов, оставшихся живыми (из них 2638 — в группе предшествующего интенсивного лечения и 2493 — в группе стандартной терапии). Медиана постинтервенционного и общего наблюдения за пациентами составила соответственно 5,4 и 9,9 лет для сахароснижающей ветви и 5,9 и 9,9 лет — для антигипертензивной ветви наблюдения.

Вскоре после включения пациентов в исследование ADVANCE-ON уровень HbA_{1c} между группами почти не различался: к первому пострандомизационному визиту межгрупповая разница в уровне HbA_{1c} составила всего 0,08% (95% ДИ 0,07–0,22; P=0,29), и значения данного показателя оставались сходными к концу наблюдения (7,2% — в группе интенсивного контроля гликемии и 7,5% — в группе стандартной терапии), что исключало положительное влияние гликемического фактора на результаты исследования. Аналогично, через 6 мес после последнего визита в интервенционный период исследования в обеих группах практически не различались уровни систолического (137 и 136 мм рт. ст.) и диастолического (74 и 74 мм рт. ст.) давления, на протяжении всего периода наблюдения. В период исследования ADVANCE-ON среди больных сахароснижающей ветви было зарегистрировано 1234 случая смерти и 1019 пациентов перенесли большое макрососудистое событие. Как и в исследовании ADVANCE, постинтервенционное наблюдение не подтвердило положительного эффекта интенсивного контроля гликемии в отношении смерти по любой причине или состоявшегося большого макрососудистого осложнения. Дополнительных преимуществ в отношении частоты указанных событий не показал и анализ в разных подгруппах пациентов (в зависимости от пола, возраста, длительности СД и др.), в том числе и в подгруппе, в которой интенсивный контроль гликемии сочетался с применением антигипертензивной терапии периндоприлом-индапамидом.

Вместе с тем, положительный эффект на первичные конечные точки, установленный в группе больных интенсивного контроля АД (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,98; $P=0,03$), хоть и снизился, но в период постинтервенционного наблюдения по-прежнему сохранялся в отношении показателя смертности по любой причине (ОР 0,91; 95% ДИ 0,84–0,99; $P=0,03$). При субанализе результатов в разных подгруппах пациентов также не было выявлено достоверных изменений в отношении отдаленных положительных эффектов интенсивного контроля АД ($P>0,20$) на конечные точки. Как и в период завершения интервенционной фазы, влияние контроля уровня АД с помощью периндоприла-индапамида на количество больших макроваскулярных событий у больных СД2 оказалось незначительным.

При анализе вторичных точек среди пациентов группы интенсивного гликемического контроля было отмечено отсутствие как положительной, так и негативной динамики в отношении совокупного числа случаев развития больших микрососудистых событий или тяжелых осложнений со стороны глаз, ассоциированных с диабетом. Вместе с тем, у больных, получавших в прошлом интенсивную сахароснижающую терапию, было отмечено выраженное, на 46%, снижение случаев достижения терминальной стадии заболевания почек (ОР 0,54; 95% ДИ 0,34–0,85; $P=0,007$) (рис. 2).

Достоверного снижения риска развития смерти вследствие заболевания почек или других вторичных событий, включая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, выявлено не было. Также не отмечено отсроченной пользы совокупного интенсивного контроля гликемии и АД в отношении отдельно взятого первичного или вторичного события ($P>0,10$). Вместе с тем, проведенный дополнительный анализ показал, что включение в оценку совокупных результатов только тех сайтов, в которых набор пациентов из числа выживших составлял 85% и выше, демонстрирует сохранение положительного влияния контроля АД на частоту развития больших макроваскулярных событий у обследованных лиц ($P=0,03$).

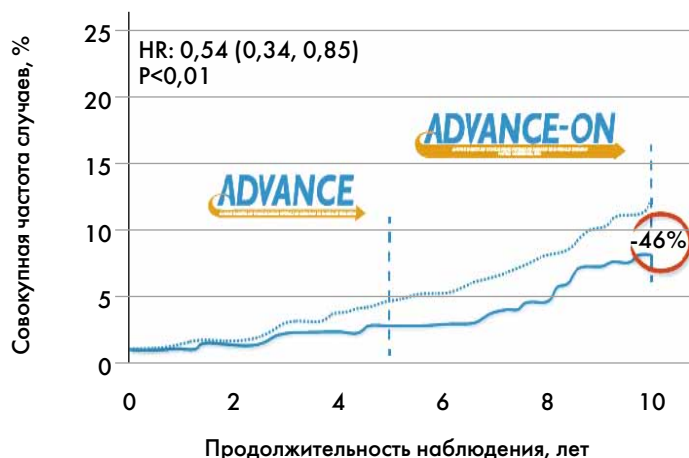


Рис. 2. Частота случаев развития терминальной стадии заболевания почек у пациентов в исследованиях ADVANCE и ADVANCE-ON.

Как отмечалось выше, постинтервенционные наблюдения за пациентами в исследованиях DCCT и UKPDS продемонстрировали длительно сохраняющийся положительный эффект на риск сосудистых осложнений предшествующего многолетнего эффективного гликемического контроля у больных СД2. Подтверждением существования феномена «положительной метаболической памяти» могут служить и полученные в исследовании ADVANCE-ON данные о том, что у пациентов группы интенсивного лечения через 10 лет после завершения интервенционной фазы риск развития терминальной стадии заболевания почек снизился почти в 1,5 раза по сравнению с больными группы стандартной терапии.

Несмотря на то, что исследование ADVANCE-ON, в отличие от результатов DCCT и UKPDS, не подтвердило дополнительной пользы длительного поддержания компенсации углеводного обмена в отношении развития сердечно-сосудистых исходов у пациентов СД2 в отдаленный период времени, данное противоречие, по мнению исследователей ADVANCE, может объясняться несколькими причинами [16]. Прежде всего, когорта пациентов в данном исследовании характеризовалась более длительным анамнезом СД, а также более высоким кардиоваскулярным риском по сравнению с молодыми пациентами с СД1 (DCCT-EDIC) или впервые выявленными СД2 с меньшим числом факторов сердечно-сосудистого риска (UKPDS). Данный факт дает основание предположить, что применение гликлазида МВ у пациентов более молодого возраста с коротким анамнезом диабета могло более эффективно предупреждать развитие инфаркта и инсульта, а также сердечно-сосудистую летальность.

Кроме того, в исследовании ADVANCE разница в уровне HbA_{1c} между группой интенсивного и стандартного контроля гликемии была хоть и не столь значительно, но меньше, чем в исследовании UKPDS (0,67 и 0,9% соответственно) и особенно отличалась от значений данного показателя в исследовании DCCT (2%). Также в исследовании ADVANCE и ADVANCE-ON оказались менее продолжительными, чем в DCCT и UKPDS, интервенционный и постинтервенционный периоды наблюдения.

Потенциально снизить вклад контроля гликемии в снижение сердечно-сосудистых рисков у обследованных группы интенсивного лечения мог менее высокий исходный уровень HbA_{1c} в исследовании ADVANCE по сравнению с другими исследованиями. Кроме того, в наблюдательной программе ADVANCE-ON в группе интенсивного контроля отмечалось раннее повышение уровня HbA_{1c} до значений, соответствующих группе сравнения, тогда как в исследованиях DCCT и UKPDS в постинтервенционный период в обеих ветвях наблюдалось сохранение данного показателя сниженным.

Наконец, в исследовании ADVANCE более значительная часть пациентов исходно получала комплексную кардиотропную терапию (антигипертензивная, гиполипидемическая, антитромбоцитарная), что могло

«маскировать» положительный эффект гликемического контроля, а более высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов в этом исследовании мог не позволить полностью реализовать влияние коррекции гликемии на достижение конечных точек.

Таким образом, многоцентровое проспективное исследование ADVANCE и его продленная фаза ADVANCE-ON продемонстрировали, что эффективный гликемический контроль с помощью гликлазида МВ является важным фактором снижения риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии у больных СД2, положительный эффект которого может сохраняться многие годы после завершения интервенции.

Достижение целевого уровня HbA_{1c} с помощью максимальных доз гликлазида МВ сопровождается низким риском развития гипогликемий и не приводит к увеличению массы тела.

Более низкая частота перевода больных интенсивной ветви на инсулинотерапию в постинтервенционный период исследования ADVANCE-ON, по сравнению с пациентами группы стандартной терапии, свидетельствует об отсутствии негативного влияния гликлазида МВ на секреторную функцию панкреатических бета-клеток.

Кроме того, терапия гликлазидом МВ не повышает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов СД2 с высоким кардиоваскулярным риском, в том числе при длительном постинтервенционном наблюдении, что позволяет эффективно и безопасно использовать данный препарат в широкой клинической практике. Сопоставление результатов исследования ADVANCE – ADVANCE-ON с другими проспективными исследованиями предполагает возможность реализации положительного влияния гликлазида МВ на частоту макрососудистых событий при его применении у пациентов более молодого возраста с относительно коротким анамнезом диабета, у которых отсутствуют органические изменения в сердечно-сосудистой системе.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке компании Servier.

Авторы декларируют отсутствие иных явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16. doi: 10.2337/dc13-2112
2. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-853. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405
5. Bloomgarden ZT. Glycemic Control in Diabetes: A Tale of Three Studies. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1913-1919. doi: 10.2337/dc08-zb09
6. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
7. Patel A. 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. *The Lancet*. 2007;370(9590):829-840. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8
8. Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, et al. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(2):126-133. doi: 10.1016/j.diabres.2010.05.012
9. van Dieren S, Kengne AP, Chalmers J, et al. Intensification of medication and glycaemic control among patients with type 2 diabetes – the ADVANCE trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(5):426-432. doi: 10.1111/dom.12238
10. Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J, et al. Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(7):1608-1614. doi: 10.1007/s00125-011-2104-x
11. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. 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;32(11):2068-2074. doi: 10.2337/dc09-0959
12. Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-393. doi: 10.1056/NEJMoa021778
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470
14. Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the “metabolic memory”. *Vascul Pharmacol*. 2012;57(5-6):133-138. doi: 10.1016/j.vph.2012.05.005
15. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. The Relationship between Proteinuria and Coronary Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine*. 2008;5(10):e207. doi: 10.1371/journal.pmed.0050207
16. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-1406. doi: 10.1056/NEJMoa1407963

Шестакова Марина Владимировна

д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, заведующая кафедрой диabetологии и эндокринологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М. Сеченова. Москва, Российская Федерация

Халимов Юрий Шавкатович

д.м.н., профессор, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга, начальник кафедры Военно-полевой терапии ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: yushkha@gmail.com