

# Влияние компенсации углеводного обмена и вида гипогликемизирующей терапии на исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом 2 типа

Мичурова М.С., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Калашников В.Ю.

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

*Появление в клинической практике методик чрескожных коронарных вмешательств с применением стентов, выделяющих лекарство, открыло новые возможности в лечении ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом. Однако, несмотря на это, больные сахарным диабетом имеют более высокий уровень смертности, частоты инфаркта миокарда; у них чаще возникает необходимость повторной реваскуляризации целевого сосуда, чем у пациентов без сахарного диабета. В данной статье обсуждаются возможные механизмы влияния компенсации углеводного обмена и характера гипогликемизирующей терапии на исходы чрескожных коронарных вмешательств.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; ишемическая болезнь сердца; чрескожные коронарные вмешательства

## Effects of diabetes compensation by various classes of antihyperglycemic agents on endovascular intervention outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus

Michurova M.S., Kononenko I.V., Smirnova O.M., Kalashnikov V.Yu.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

*Introduction of drug-eluting stents for percutaneous coronary interventions opened novel options for treating coronary heart disease (CHD) in patients with diabetes mellitus. However, mortality and myocardial infarction rates are still higher among diabetes patients. They also require repeated revascularization of the target vessel more often than euglycemic individuals do. Current review discusses possible effects of diabetes compensation by various classes of antihyperglycemic agents on endovascular intervention outcomes.*

**Keywords:** diabetes mellitus type 2; coronary heart disease; percutaneous coronary intervention

DOI: 10.14341/DM2014134-40

Сахарный диабет (СД) – хроническое прогрессирующее заболевание, приводящее к высокой инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни больных. По данным IDF, в 2011 г. число больных СД составило 366 млн человек [1]. Согласно прогнозам экспертов ВОЗ, их число к 2030 г. достигнет 552 млн человек. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти более чем 50% больных. СД значительно повышает риск фатальных и нефатальных сосудистых катастроф [2].

Появление в клинической практике методов чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) открыло новые возможности в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе у больных СД. Ежегодно в США проводятся около 1,5 млн операций ЧКВ, из них 25% у пациентов с СД [3]. Внедрение в практику стентов, выделяющих лекарство (СВЛ), во многом позволило улучшить результаты реваскуляризации миокарда (РМ). С применением СВЛ достоверно снизилась частота рестенозов, потребность в повторной реваскуляризации [3–5]. Однако, несмотря на это, больные СД

находятся в группе более высокого риска рестеноза [6] и других значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ [7–11]. Рестеноз является основным ограничивающим фактором долгосрочного успеха ЧКВ [6]. По всей видимости, механизм рестеноза у больных СД отличается от такового у больных без СД. Высокая частота рестенозов при СД связана с усиленной пролиферацией клеток гладкой мускулатуры сосуда (гиперплазия неоинтимы) [12]. В ответ на механическое повреждение сосудистой стенки, развивающееся сразу после имплантации стента, происходит повреждение эндотелия, разрыв внутренней эластической мембраны, отделяющей интиму от меди, и повреждение мышечного слоя артерии [13]. Десквамация эндотелия и обнажение базальной мембраны сопровождаются адгезией тромбоцитов и лейкоцитов в месте повреждения, что потенцирует локальное тромбообразование и постепенное распространение воспалительного процесса. Чем глубже повреждение стенки сосуда, тем чаще образуются скопления агрегатов, вплоть до образования многослойного покрытия из тромбоцитов [14]. При агрегации тромбо-

циты выделяют факторы роста и интерлейкины, которые активируют клеточную пролиферацию [15–17]. Каждое из этих событий усугубляется наличием СД, а именно гипергликемией и гиперинсулинемией. Хроническая гипергликемия приводит к образованию конечных продуктов гликирования (КПГ), что, в свою очередь, запускает многие патологические процессы, в том числе синтез различных ростовых факторов (трансформирующий фактор роста- $\beta$ , фактор роста фибробластов) [18, 19], участвующих в патогенезе рестеноза, а также усиливает транскрипцию матриксных генов [20]. КПГ, накапливаясь в тканях в большом количестве при СД, взаимодействуют со специфическими рецепторами RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), присутствующими на всех клетках, участвующих в развитии рестеноза, в первую очередь, на клетках гладкомышечной мускулатуры. Взаимодействие КПГ и RAGE в стенке сосудов приводит к воспалению и пролиферации гладкомышечных клеток и, как следствие, к гиперплазии интимы и рестенозу [21, 22].

Кроме того, в настоящее время установлено, что в процессе рестеноза важную роль играет инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) и ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А). РАРР-А – высокомолекулярный гликопротеин, относящийся к семейству металлопротеиназ, основная функция которого заключается в разрыве связи между ИФР-1 и связывающим его белком, благодаря чему повышается биодоступность ИФР-1. В результате повреждения стенки сосуда в гладкомышечных клетках повышается экспрессия РАРР-А, что приводит к повышению уровня биодоступного ИФР-1. РАРР-А и ИФР-1 были выделены как предикторы рестеноза. Высокий уровень РАРР-А ассоциировался с повышенной частотой рестенозов и сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, смерть от сердечно-сосудистых причин и повторная реваскуляризация миокарда) после эндоваскулярных вмешательств [23, 24].

Гиперплазия неоинтимы нарастает в первые три месяца после стентирования, незначительно изменяется до 6 месяцев и постепенно уменьшается после этого срока [25]. Так, в исследовании S.Elezi с соавт. [26], СД определен как независимый фактор риска развития рестенозов и неблагоприятных клинических событий.

В исследовании проанализированы клинические и ангиографические результаты после проведения коронарной ангиопластики. В исследование было включено 715 пациентов с СД и 2839 пациентов без него. Частота рестенозов в группе СД была достоверно выше (37,5% против 28,3% соответственно,  $p < 0,001$ ). Через год после проведения коронарной ангиопластики летальность была в 2 раза выше у пациентов с СД (5,7% и 2,9% соответственно,  $p < 0,001$ ), частота развития событий, включающих сердечную смерть и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), была также значительно выше у больных с СД (8,0% и 4,6% соответственно,  $p < 0,001$ ).

Известно, что компенсация углеводного обмена (снижение гликированного гемоглобина  $HbA_{1c}$  менее 7%) уменьшает риск развития микрососудистых осложнений как при СД 1 типа (СД1), так и при СД 2 типа (СД2) [27]. Однако до настоящего времени не определено, приведет ли достижение оптимального контроля гликемии к улучшению результатов после ЧКВ. Имеются противоречивые данные в отношении влияния состояния углеводного обмена как до проведения процедуры ЧКВ, так и после него. С целью оценки взаимосвязи степени компенсации углеводного обмена ( $HbA_{1c}$ ) и риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiac Events – MACE) после успешно проведенного стентирования коронарных артерий с использованием СВЛ, Н. Ueda и соавт. провели исследование, включавшее 206 больных СД2 и ИБС, которым было выполнено ЧКВ [28].  $HbA_{1c}$  определяли в течение месяца до проведения ЧКВ. Период наблюдения составил  $23 \pm 13$  мес. Оценивались следующие основные неблагоприятные события: смерть, нефатальные ИМ, госпитализация в связи с сердечной недостаточностью, необходимость повторной реваскуляризации целевого сосуда путем ЧКВ или аорто-коронарного шунтирования (АКШ). За период наблюдения всего зафиксировано 40 случаев MACE: 1 случай сердечно-сосудистой смерти, 2 случая нефатального ИМ с подъемом сегмента ST, 13 случаев застойной сердечной недостаточности, 21 случай повторной РМ целевого сосуда методом ЧКВ и 3 случая с помощью АКШ. Однофакторный регрессионный анализ показал, что гликированный гемоглобин, пол, фракция выброса (ФВ), гемодиализ, прием статинов и инсулинотерапия ассоциируются с развитием

Таблица 1

Предикторы основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после проведенного ЧКВ стентом с лекарственным покрытием у больных СД2 [28]

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ/95% ДИ	p	ОШ/95% ДИ	p
$HbA_{1c}$ (увеличение 1%)	1,36 (1,10–1,67)	0,004	1,40 (1,13–1,74)	0,002
Возраст (каждые 10 лет)	1,29 (0,90–1,84)	0,167	1,18 (0,79–1,78)	0,423
Женский пол	2,42 (1,27–4,59)	0,007	1,73 (0,88–3,43)	0,114
ФВ (снижение на 10%)	1,38 (1,09–1,74)	0,009	1,46 (1,11–1,92)	0,005
Гемодиализ	2,39 (1,10–5,18)	0,028	1,50 (0,64–3,51)	0,348
Статины	0,47 (0,25–0,88)	0,019	0,51 (0,27–0,99)	0,045
Инсулин	3,55 (1,88–6,68)	0,001	1,93 (0,87–4,27)	0,106

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

МАСЕ. Гликированный гемоглобин был достоверно выше в группе пациентов со случаями МАСЕ ( $p=0,005$ ). Однако при проведении многофакторного анализа с поправкой на возраст и пол было выявлено, что только уровень гликированного гемоглобина, фракция выброса и прием статинов были достоверными предикторами развития МАСЕ (табл. 1).

Полученные результаты согласуются с другими исследованиями и показывают высокую частоту неблагоприятных кардиологических событий у пациентов с некомпенсированным СД. Так, в проведенном исследовании R.A. Corpus и соавт. показали взаимосвязь между степенью компенсации углеводного обмена ( $HbA_{1c}$ ) и частотой повторного выполнения ЧКВ у больных СД2 в течение года [29]. Плановые ЧКВ по поводу впервые выявленного стеноза коронарных артерий были выполнены у 239 пациентов (60 без СД и 179 с СД). Гликированный гемоглобин измеряли до проведения процедуры ЧКВ. В качестве неблагоприятных исходов оценивали частоту выполнения повторной РМ (ЧКВ или АКШ целевого сосуда), а также смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частоту развития ИМ, рецидива стенокардии, развития инсульта, застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности и повторных госпитализаций по поводу заболеваний сердца. Результаты многофакторного регрессионного анализа свидетельствуют о том, что уровень  $HbA_{1c}>7\%$  можно считать статистически значимым независимым предиктором повторной РМ в течение года после выполнения ЧКВ ( $p=0,03$ ), а также риска возобновления стенокардии ( $p=0,002$ ) и повторных госпитализаций по поводу заболеваний сердца ( $p=0,04$ ). Данные указывают на то, что поддержание компенсации углеводного обмена до проведения стентирования коронарных артерий позволяет улучшить клинические исходы после его выполнения.

Однако, кроме этого, результаты ряда исследований указывают на необходимость контроля гликемии и после проведения стентирования коронарных артерий. S.E. Kassaian и соавт. изучали влияние контроля гликемии у больных СД2, до и после проведения процедуры ЧКВ, на основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события [30]. В исследование было включено 2884 пациента (из них 2181 без СД и 703 с СД), перенесших стентирование коронарных артерий. Больные СД были разделены на две группы, в зависимости от среднего уровня  $HbA_{1c}$  по результатам трех измерений (исходно, через 1 и 6 месяцев после ЧКВ). Первую группу ( $n=291$ ) составили пациенты с  $HbA_{1c}\leq 7\%$ , вторую ( $n=412$ ) – с уровнем  $HbA_{1c}>7\%$ . После проведения ЧКВ контроль  $HbA_{1c}$  осуществлялся через 1 и 6 мес (табл. 2). В качестве конечной точки после ЧКВ рассматривали: смерть, нефатальный ИМ, необходимость в повторном проведении ЧКВ в течение 12 месяцев. Через 1 год наблюдения конечные точки были зарегистрированы в 3,3% случаев: у 1,4% возникла необходимость в повторной реваскуляризации в целевом сосуда, у 1,2% – развился нефатальный ИМ и у 0,6% – сердечно-сосудистая

Таблица 2

Влияние контроля гликемии после ЧКВ на развитие основных неблагоприятных сосудистых событий в течение 12 мес у больных СД (Multivariable Cox regression model) [30]			
	ОШ	95% ДИ	p
<b>Исходно</b>			
$HbA_{1c}\leq 7,0\%$ ( $n=291$ )	1,54	0,74–3,19	0,250
$HbA_{1c}>7,0\%$ ( $n=412$ )	1,98	1,06–3,68	0,032
<b>Через 1 месяц</b>			
$HbA_{1c}\leq 7,0\%$ ( $n=295$ )	2,02	0,80–5,09	0,136
$HbA_{1c}>7,0\%$ ( $n=402$ )	3,25	1,57–6,71	0,001
<b>Через 6 месяцев</b>			
$HbA_{1c}\leq 7,0\%$ ( $n=256$ )	1,40	0,60–7,90	0,236
$HbA_{1c}>7,0$ ( $n=430$ )	4,10	1,04–7,81	0,043

смерть. Было показано, что не только исходный уровень  $HbA_{1c}$ , но и степень компенсации углеводного обмена через 1 и 6 месяцев после ЧКВ, а именно  $HbA_{1c}>7\%$ , являлся фактором риска развития неблагоприятных исходов ЧКВ. После проведения мультифакторного регрессионного анализа было установлено, что больные СД с плохим контролем гликемии имеют риск развития неблагоприятных исходов в 2,1 раза выше по сравнению с пациентами без СД ( $p=0,02$ ). При этом у пациентов с СД с  $HbA_{1c}\leq 7\%$  риск возникновения МАСЕ достоверно не отличался от лиц без СД (рис. 1).

Вместе с тем, в некоторых ранее опубликованных исследованиях сообщалось, что уровень  $HbA_{1c}$  перед процедурой ЧКВ не является предиктором сердечно-сосудистых событий у больных СД после успешно проведенного ЧКВ [31–35]. В исследовании с участием 952 пациентов с СД (429 пациентов с  $HbA_{1c}\leq 7\%$  и 523 пациента с  $HbA_{1c}>7\%$ ), подвергшихся ЧКВ, не наблюдалось значимой взаимосвязи между уровнем  $HbA_{1c}$  до проведения ЧКВ и основными сердечно-сосудистыми событиями в течение года (23,7% и 20,8% соответственно,  $p=0,45$ ) [35].

Кроме того, следует учитывать, что быстрое достижение компенсации углеводного обмена у больных с длительным анамнезом СД может быть опасно для пациентов и сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Не вызывает сомнений,

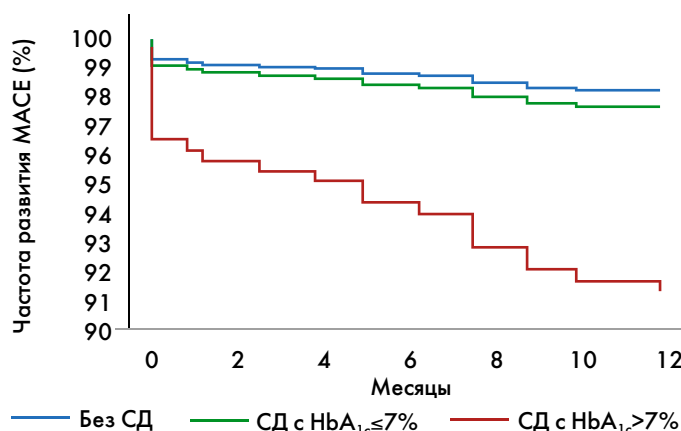


Рис. 1. Связь уровня  $HbA_{1c}$  и основных неблагоприятных клинических исходов у больных СД после ЧКВ [30].

что гипергликемия приводит к прогрессированию ИБС, повышает риск развития рестеноза. В то же время, исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) убедительно показало, что в группе интенсивного лечения с достижением целевых цифр гликемии отмечалось повышение сердечно-сосудистой смертности и смерти от любых причин, что и послужило причиной преждевременного прекращения гипогликемической ветви этого исследования. В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease; Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) в группе интенсивной терапии риск микро- и макрососудистых осложнений был достоверно ниже на 10% по сравнению с группой стандартной терапии. На сегодняшний день нет ни одной публикации, в которой была бы обоснована точная причина, лежащая в основе различий между результатами исследований ADVANCE и ACCORD. Одним из возможных объяснений является то, что в исследовании ADVANCE использовали прогрессивный (постепенный) подход, тогда как в исследовании ACCORD – агрессивный (интенсивный) подход к снижению уровня гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> (снижение более чем на 1% за 4 месяца). В ACCORD за счет многокомпонентной схемы лечения было достигнуто излишне быстрое снижение HbA<sub>1c</sub> от исходного уровня 8,1% до 6,4% через 12 мес, в том числе на 1,5% в первые 6 мес. В ADVANCE – лишь 0,5% за первые 6 мес лечения, и достигло целевого уровня 6,5% только через 36 мес и стабильно сохранялось до конца исследования [36, 37].

Высокая частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии может иметь несколько причин. Так, помимо влияния гипергликемии на развитие рестеноза, рассматривают возможное влияние и инсулина. Действие последнего, вероятнее всего, опосредуется через действие ИРФ-1, вызывая усиление пролиферации и миграцию клеток гладкой мускулатуры [38]. Некоторые исследователи считают, что гиперинсулинемия является предрасполагающим фактором для развития рестеноза у пациентов с СД [39] и может усиливать прогрессирование ИБС через атерогенные механизмы [40]. Литературные данные о влиянии инсулинотерапии на развитие рестеноза после проведения ЧКВ противоречивы [41–43]. А. Abizaid и соавт. отметили увеличение скорости повторной реваскуляризации целевого сосуда у больных СД на инсулинотерапии по сравнению с группой пациентов, не страдающих СД ( $p=0,0001$ ) [44]. В другом исследовании [45] продемонстрирована незначимая разница в возникновении рестеноза между группой пациентов на инсулинотерапии ( $n=44$ ) и группой пациентов на пероральной сахароснижающей терапии ( $n=49$ ,  $p=0,8$ ). В исследовании S.E. Kassaian и соавт. также не выявлено различий между больными, находящимися на инсулинотерапии, и больными, не получающими инсулин, в отношении реваскуляризации целевого сосуда и развития МАСЕ. При проведении мультифакторного регрессионного анализа инсулинотерапия не являлась предиктором основ-

Таблица 3

Риск развития рестеноза коронарных артерий, повторной РМ, ИМ, смерти, в зависимости от сахароснижающей терапии у пациентов с СД, перенесших ЧКВ [46]

Терапия	Рестеноз	Рестеноз в стенке	Смерть	ИМ
Тиазолидиндионы	↓	↓	↓	–
Производные сульфонилмочевины	↑	–	↑	–
Бигуаниды	–	↓	–	↓
Инсулин	↑	↑	↑	↑

ных неблагоприятных клинических событий (0,32–3,73,  $p=0,89$ ) [30].

В настоящее время окончательно не установлено, влияет ли характер гипогликемизирующей терапии на исходы ЧКВ у больных СД. В одном ретроспективном исследовании [46], проведенном с целью оценки риска развития ИМ и коронарной реваскуляризации у больных СД, показано различие в риске развития ИМ, коронарной реваскуляризации и смерти у пациентов СД, находящихся на различных схемах гипогликемизирующей терапии (табл. 3).

В исследовании BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) [47] в период пятилетнего наблюдения не выявлено статистически значимой разницы в уровне выживаемости у больных с СД, перенесших РМ, между группой больных, леченных инсулинсенсилайзерами (метформин и тиазолидиндионы), и группой больных, получавших инсулинотерапию и производные сульфонилмочевины. Уровень выживаемости в группе больных, получавших инсулинсенсилайзеры, составил 88,2%, а в подгруппе больных, получавших инсулин и препараты сульфонилмочевины, – 87,9% (95% ДИ 2,2–2,9,  $p=0,89$ ).

По данным одного из исследований [48], у пациентов с СД, находящихся на терапии метформином, отмечалось снижение неблагоприятных клинических событий – смерти и ИМ после проведения стентирования коронарных артерий, по сравнению с пациентами, не получавшими метформин. В исследовании участвовали 2772 больных СД, из них 1110 получали инсулинотерапию и/или препараты сульфонилмочевины и 887 получали метформин (в виде монотерапии или в комбинации). При сравнении между группами у получавших метформин отмечалось снижение показателей смертности (0,39, 0,19–0,77,  $p=0,007$ ) и ИМ (0,31, 0,15–0,66,  $p=0,002$ ). В исследовании К Карпуа и др. [49] показано, что в группе пациентов, находящихся на терапии метформином ( $n=125$ ), была ниже частота ишемии и ИМ (0,18; 0,05–0,66,  $p=0,010$ ).

## Заключение

СД является одним из основных факторов риска развития неблагоприятных клинических событий после успешно проведенного ЧКВ. Больные с СД имеют более высокий уровень смертности, ИМ; у них чаще возникает необходимость повторной реваскуляризации целевого

сосуда, чем у пациентов без СД. В то же время данные ряда исследований показывают, что удовлетворительный контроль гликемии при СД приводит к улучшению клинических исходов после проведения стентирования коронарных артерий. Для улучшения клинических исходов после проведения ЧКВ необходимо достижение компенсации углеводного обмена не только до, но и в первые 6 мес после проведения ЧКВ, однако это не должно быть сопряжено с увеличением риска гипогликемии.

Возможно, на исходы ЧКВ оказывает существенное влияние характер сахароснижающей терапии. Ряд исследований доказывает положительное влияние метформина и тиазолидиндионов в сравнении с инсулином и производными сульфаниламидов на исходы ЧКВ. Однако на сегодняшний день в отношении данной проблемы нет убедительной доказательной базы.

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

### Список литературы

1. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 5<sup>th</sup> ed. International Diabetes Federation; 2011.
2. Davidson MH. Cardiovascular Risk Factors in a Patient with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: Therapeutic Approaches to Improve Outcomes: Perspectives of a Preventive Cardiologist. The American journal of cardiology. 2012;110(9):43B–49B. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.033>
3. Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(1):8–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.06.019>
4. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulkar S, Massaro J, et al. Beyond Restenosis: Five-Year Clinical Outcomes From Second-Generation Coronary Stent Trials. Circulation. 2004;110(10):1226–1230. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000140721.27004.4b>
5. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. JAMA. 2005;293(12):1501–1508. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.12.1501>
6. Lee TT, Feinberg L, Baim DS, Holmes DR, Aroesty JM, Carrozza JP, et al. Effect of Diabetes Mellitus on Five-Year Clinical Outcomes After Single-Vessel Coronary Stenting (a Pooled Analysis of Coronary Stent Clinical Trials). The American journal of cardiology. 2006;98(6):718–721. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.03.059>
7. Ruygrok PN, Webster MWI, de Valk V, van Es GA, Ormiston JA, Morel M-AM, et al. Clinical and Angiographic Factors Associated With Asymptomatic Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention. Circulation. 2001;104(19):2289–2294. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hc4401.098294>
8. Stettler C, Allemann S, Egger M, Windecker S, Meier B, Diem P. Efficacy of drug eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: indirect comparison of controlled trials. Heart. 2006;92(5):650–657. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2005.070698>
9. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. BMJ. 2008;337. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a1331>
10. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Coronary Intervention With Coronary Artery Bypass Grafting in Diabetic Patients: 1-Year Results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(5):432–440. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.014>
11. Dauerman HL. Percutaneous Coronary Intervention, Diabetes Mellitus, and Death. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(11):1076–1079. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.056>
12. Takara A, Ogawa H, Endoh Y, Mori F, Yamaguchi J, Takagi A, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with acute myocardial infarction in the era of acute revascularization. Cardiovascular Diabetology. 2010;(9):1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-9-1>
13. Indolfi C, Esposito G, Stabile E, Cavuto L, Pisani A, Coppola C, et al. A new rat model of small vessel stenting. Basic Research in Cardiology. 2000;95(3):179–185. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s003950050180>
14. Chronos NA, Goodall AH, Wilson DJ, Sigwart U, Buller NP. Profound platelet degranulation is an important side effect of some types of contrast media used in interventional cardiology. Circulation. 1993;88(5):2035–2044. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.88.5.2035>
15. Kolarov P, Tschoepe D, Nieuwenhuis HK, Gries FA, Strauer B, Schultheiss HP. PTCA: periprocedural platelet activation. Part II of the Duesseldorf PTCA Platelet Study (DPPS). European Heart Journal. 1996;17(8):1216–1222.
16. Breton HL, Plow EF, Topol EJ. Role of Platelets in Restenosis After Percutaneous Coronary Revascularization. Journal of the American College of Cardiology. 1996;28(7):1643–1651. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00417-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00417-2)
17. Lindner V, Reidy MA. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor by smooth muscle cells and endothelium in injured rat arteries. An en face study. Circulation Research. 1993;73(3):589–595. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.res.73.3.589>
18. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory Cytokine Concentrations Are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans: Role of Oxidative Stress. Circulation. 2002;106(16):2067–2072. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000034509.14906.ae>
19. Zhang L, Zalewski A, Liu Y, Mazurek T, Cowan S, Martin JL, et al. Diabetes-Induced Oxidative Stress

- and Low-Grade Inflammation in Porcine Coronary Arteries. *Circulation*. 2003;108(4):472-478. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000080378.96063.23>
20. Roy S, Sala R, Cagliero E, Lorenzi M. Overexpression of fibronectin induced by diabetes or high glucose: phenomenon with a memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(1):404-408.
  21. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;27(3):528-535. DOI: [http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00496-3](http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(95)00496-3)
  22. Aronson D. Potential role of advanced glycosylation end products in promoting restenosis in diabetes and renal failure. *Medical Hypotheses*. 2002;59(3):297-301.
  23. Li XP, Zhou SH, Tang JZ, Liu QM, Fang ZF, Hu XQ, et al. Changes of plasma CD40L and PAPP-A in patients with acute coronary syndrome after the PCI operation. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007;32(6):1098-1101.
  24. Szkodzinski J, Hudzik B, Romanowski W, Wilczek K, Danikiewicz A, Gasior M, Polonski L, Zubelewicz-Szkodzinska B. Serum concentration of insulin-like growth factor-I, but not tumor necrosis factor-alpha, measured twelve months after stenting of the infarct-related artery, is associated with in-stent restenosis. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*. 2010;24(2):149-156.
  25. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart*. 2003;89(2):218-224. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.89.2.218>
  26. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(7):1866-1873. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00467-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00467-7)
  27. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-444. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.16.2.434>
  28. Ueda H, Mitsusada N, Harimoto K, Miyawaki M, Yasuga Y, Hiraoka H. Glycosylated hemoglobin is a predictor of major adverse cardiac events after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus. *Cardiology*. 2010;116(1):51-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000314331>
  29. Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(1):8-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.06.019>
  30. Kassaian SE, Goodarzynejad H, Boroumand MA, Salarifar M, Masoudkabar F, Mohajeri-Tehrani MR, Pourhoseini H, Sadeghian S, Ramezani-pour N, Ali-dousti M, Hakki E, Saadat S, Nematipour EG. Glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) levels and clinical outcomes in diabetic patients following coronary artery stenting. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;(11):82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-82>
  31. Hasdai D, Rizza RA, Grill DE, Scott CG, Garratt KN, Holmes DR. Glycemic control and outcome of diabetic patients after successful percutaneous coronary revascularization. *American Heart Journal*. 2001;141(1):117-123. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2001.111957>
  32. Kauffman AB, Delate T, Olson KL, Cymbala AA, Hutka KA, Kasten SL, Rasmussen JR. Relationship between haemoglobin A1C values and recurrent cardiac events: a retrospective, longitudinal cohort study. *Clinical Drug Investigation*. 2008;28(8):501-507. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200828080-00005>
  33. Lindsay J, Sharma AK, Canos D, Nandalur M, Pinnow E, Apple S, Ruotolo G, Wijetunga M, Waksman R. Preprocedure hyperglycemia is more strongly associated with restenosis in diabetic patients after percutaneous coronary intervention than is hemoglobin A1C. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2007;8(1):15-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2006.10.002>
  34. O'Sullivan CJ, Hynes N, Mahendran B, Andrews EJ, Avalos G, Tawfik S, et al. Haemoglobin A1c (HbA<sub>1c</sub>) in Non-diabetic and Diabetic Vascular Patients. Is HbA<sub>1c</sub> an Independent Risk Factor and Predictor of Adverse Outcome? *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2006;32(2):188-197. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.01.011>
  35. Lemesle G, Bonello L, de Labriolle A, Maluenda G, Syed AI, Collins SD, et al. Prognostic Value of Hemoglobin A1C Levels in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation. *The American journal of cardiology*. 2009;104(1):41-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.02.060>
  36. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2545-2559. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa0802743>
  37. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2560-2572. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa0802987>
  38. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The Insulin-Like Growth Factor Axis: A Review of Atherosclerosis and Restenosis. *Circulation Research*. 2000;86(2):125-130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.res.86.2.125>
  39. Marso SP, Mak KH, Topol EJ. Diabetes mellitus: biological determinants of atherosclerosis and restenosis. *Seminars in Interventional Cardiology*. 1999;4(3):129-143. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/siic.1999.0086>

40. Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *American Heart Journal*. 1999;138(5 Pt 1):S346–352.
41. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at 1 year. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(1):57–65. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00126-K](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(95)00126-K)
42. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *European Heart Journal*. 2005;26(7):650–661. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi199>
43. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Critical Care Medicine*. 2003;31(2):359–366. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000045568.12881.10>
44. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(3):584–589. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00286-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00286-1)
45. Hage C, Norhammar A, Grip L, Malmberg K, Sarkar N, Svane B, et al. Glycaemic control and restenosis after percutaneous coronary interventions in patients with diabetes mellitus: a report from the Insulin Diabetes Angioplasty study. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2009;6(2):71–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1479164109336042>
46. Walker AM, Koro CE, Landon J. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents in the PharMetrics database 2000–2007. *Pharmacoeconomics and Drug Safety*. 2008;17(8):760–768. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1598>
47. BARI 2D Study Group. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsy SF, et al. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(24):2503–2515. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa0805796>
48. Kao J, Tobis J, McClelland RL, Heaton MR, Davis BR, Holmes DR, et al. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *The American journal of cardiology*. 2004;93(11):1347–1350. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.amjcard.2004.02.028>
49. Kapinya K, Nijjar PS, Stanek M, Amanullah A. Insulin-sensitizing antihyperglycaemic medications are associated with better outcome in patients with diabetes undergoing cardiac stress testing. *Internal Medicine Journal*. 2008;38(4):259–264. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2007.01480.x>

**Мичурова Марина Сергеевна**

врач-эндокринолог, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

**E-mail: M.michurova@yandex.ru**

Кононенко Ирина Владимировна,

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

Смирнова Ольга Михайловна

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

Калашников Виктор Юрьевич

д.м.н., зав. отделением интервенционной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва