

Современная стратегия сахароснижающей терапии при сахарном диабете типа 2: роль и место комбинированной терапии

Л.В. Недосугова

Кафедра эндокринологии ФПОВ
Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Рост распространенности сахарного диабета типа 2 на Земном шаре приобрел характер «неинфекционной эпидемии» и, по прогнозам экспертов ВОЗ, количество больных с сахарным диабетом типа 2 (СД2) должно достичь к 2025 г. 380 млн человек [1]. Прогрессирование при СД макроваскулярных (патология коронарных, церебральных и периферических сосудов) и микроваскулярных (диабетическая ретинопатия, нефропатия и нейропатия) осложнений выводит его на 3-е место по причинам летальности после сердечно-сосудистой и онкологической патологий. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний больных с СД2 в 3 раза выше, чем у населения в целом [2]. При этом в 80% случаев причиной смерти является атеросклеротическое поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов [3]. В целом, от заболеваний, обусловленных атеросклерозом, умирает больше больных диабетом, чем от всех других причин, вместе взятых [4]. Причиной такого выраженного поражения сосудистого русла в настоящее время считают гипергликемию. Мета-анализ 20 различных исследований, включавших 95783 пациентов, наблюдаемых в течение 12 лет, позволил сделать вывод о том, что глюкоза является таким же фактором риска для развития атеросклероза и острой сердечно-сосудистой ле-

тальности, как и уровень общего холестерина, и артериального давления [5].

Ставшие классикой результаты исследования UKPDS [6], и Kumamoto [7], показавшие роль гликемического контроля в снижении риска прогрессирования диабетических сосудистых осложнений, подтвержденные серией недавних крупных рандомизированных исследований, таких как A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) [8], Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) [9], Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROACTIVE) [10] в комбинации с недавно опубликованными результатами длительного (10-летнего) постнаблюдения за пациентами, участвовавшими в Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) [11], United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [12] и Steno-2 study [13], послужили основанием для создания международного консенсуса по лечению СД2, провозгласившего достижение уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ как конечную цель в лечении СД2.

Современные рекомендации более агрессивного подхода к достижению целевого уровня гликемического контроля были, тем не менее, пересмотрены в связи с увеличением риска острой сердечно-сосудистой летальности при попытке добиться целевого уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ при проведении исследований Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes (RECORD) [14], Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) [15], Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) [16]. Согласно последним рекомендациям консенсуса Американской Диабетологической Ассоциации (ADA) и европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), целевой уровень A_{1c} , определенный на основании практического и ожидаемого снижения частоты развития осложнений, «в общем» составляет $< 7\%$ [17]. Для каждого «конкретного пациента» содержание A_{1c} должно быть «как можно ближе к нормальному ($< 6\%$) без значимых гипогликемических состояний». По мнению авторов консенсуса по гликемическому контролю [17], уровень $A_{1c} \geq 7\%$ должен служить сигналом к началу или изменению терапии, целью которой должно стать снижение уровня A_{1c} до уровня здоровых людей или хотя бы до $< 7\%$. Естественно, что на практике нелегко достичь этой цели у большинства пациентов, поэтому необходимо взвешивать потенциальный риск и пользу любого более интенсивного

метода лечения для каждого больного. Безусловно, следует определиться с индивидуальными для каждого пациента целями достижения адекватного контроля, в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, уровня его интеллекта и знаний о диабете, способностей и возможностей проведения самоконтроля, поскольку стремление к достижению глюкозы плазмы крови натощак $<6,0$ ммоль/л (т.е. $<5,0$ ммоль/л в капиллярной крови) чревато риском развития гипогликемических состояний, а, следовательно, и риском острых сердечно-сосудистых катастроф.

СД2 характеризуется двумя основными патогенетическими дефектами: снижением чувствительности к инсулину (или инсулинорезистентностью) и неадекватной секрецией инсулина для преодоления барьера инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность зачастую предшествует развитию сахарного диабета в течение многих лет и является генетически обусловленной, хотя и усугубляется такими внешними факторами, как ожирение, снижение физической активности, беременность и избыток контринсулярных гормонов. Изначально существующая инсулинорезистентность компенсируется за счет гиперинсулинемии, что поддерживает нормальную толерантность к углеводам. Нарушение толерантности к углеводам наблюдается при возрастании инсулинорезистентности или при снижении компенсаторных возможностей инсулиновой секреции, либо при прогрессировании обоих дефектов [18, 19]. По современным представлениям, СД2 манифестирует в ситуации, когда секреторные возможности β -клеток оказываются несостоятельными для преодоления барьера инсулинорезистентности. Основная роль в этой несостоятельности инсулярного аппарата отводится генетическим нарушениям [19], однако немаловажную роль в снижении секреторных резервов инсулярного аппарата играет так называемый «феномен глюкозотоксичности», за счет которого развивается апоптоз и гибель β -клеток. По статистическим данным, к моменту манифестации заболевания у пациентов функционируют только 50% от изначального количества β -клеток, что подтверждает теорию постепенного прогрессирования нарушений углеводного обмена: от нормогликемии в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, до манифестации сахарного диабета через последовательные стадии нарушения гликемии натощак и нарушенную толерантность к глюкозе [20].

Исходя из вышеизложенного, напрашивается вполне логичный вывод о том, что основным стратегическим направлением в лечении СД2 должно быть воздействие на инсулинорезистентность как главное патогенетическое звено в развитии заболевания. Снижая инсулинорезистентность или, иными словами, повышая чувствительность к инсулину, мы уменьшаем нагрузку на инсулярный аппарат, сохраняя тем самым его секреторные возможности и снимая негативное влияние гиперинсулинемии на повышение аппетита, прибавку массы тела, состояние сердечно-сосудистой системы. Наиболее простой способ повышения чувствительности к инсулину – снижение массы за счет изменения образа жизни и характера питания, что, к сожалению, позволяет достичь целевого уровня гликемии менее чем у 30% пациентов с впервые выявленным СД2 [21]. В таких ситуациях необходимы средства, воздействующие на основное патогенетическое звено синдрома – инсулинорезистентность.

Наиболее доступным и эффективным средством на сегодняшний день является метформин, основным механизмом действия которого является снижение инсулинорезистентности за счет повышения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора в периферических тканях. В результате улучшается утилизация и окисление глюкозы в периферических тканях [22, 23], подавляется липолиз и окисление свободных жирных кислот как альтернативного энергосубстрата [23, 24]. Именно с повышением чувствительности к инсулину печеночной ткани связывают снижение глюконеогенеза и гликогенолиза [25, 26]. Таким образом, сахароснижающий эффект метформина является не столько гипогликемическим, сколько антигипергликемическим, так как приводит к снижению печеночной продукции глюкозы и уровня гликемии натощак. С повышением чувствительности периферических тканей к инсулину связывают и снижение потребности в инсулине, и улучшение функциональных возможностей β -клеток в связи со снижением глюкозотоксичности [27]. Кроме того, как показывают недавние исследования, метформин может способствовать повышению уровня глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), стимулирующего, как известно, секрецию инсулина, за счет улучшения абсорбции глюкозы в более дистальных отделах тонкого кишечника, где, в основном, и локализованы L-клетки, секретирующие ГПП-1 [28, 29].

Как указывалось выше, у большинства людей с СД2 мероприятия по изменению образа жизни не обеспечивают достижения целевых параметров углеводного обмена либо из-за недостаточного снижения массы, ее повторного набора, либо из-за прогрессирования заболевания, или вследствие сочетания этих и ряда других факторов. Поэтому рекомендуется начинать терапию метформином наряду с изменением образа жизни сразу после установления диагноза. При отсутствии специфических противопоказаний метформин рекомендуется назначать в первую очередь, благодаря его влиянию на гликемию, отсутствию прибавки в массе тела и гипогликемических состояний, обычно хорошей переносимости с низкой частотой побочных эффектов, высокому уровню приверженности и относительно низкой стоимости. Доза метформина должна быть постепенно (в течение 1–2 мес) увеличена до максимально эффективной и переносимой. Вместе с тем, даже максимальные дозы метформина далеко не всегда позволяют добиться целевого уровня гликемии и снижения уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ в течение первых 2–3 мес лечения, как рекомендует авторами международного консенсуса ADA/EASD [17]. При сохранении упорной гипергликемии следует решить вопрос о быстром добавлении других сахароснижающих препаратов. Четкого консенсуса в отношении второго препарата, добавляемого к метформину, пока не существует; и выбор делается между инсулином, препаратом сульфонилмочевины или тиазолидиндионами (рис. 1). В связи с появлением новых препаратов и выявлением новых побочных эффектов авторы консенсуса [17] предлагают в первую очередь использовать сульфонилмочевину, либо инсулин, как наиболее хорошо изученные препараты, в качестве дополнительной терапии при неэффективности монотерапии метформином и изменения образа жизни.

В определенных клинических ситуациях может применяться терапия препаратами второго ряда, которые, во-первых, менее изучены, а во-вторых, значительно дороже. В частности, когда риск гипогликемии особенно опасен (например, у пациентов, занимающихся тяжелым физическим трудом), целе-

Рис. 1 Алгоритм для лечения СД2



сообразно дополнительное назначение препаратов класса тиазолидиндионов (ТЗД) – пиоглитазона и агонистов ГПП-1: эксенатид, лираглутид). В случаях, когда одна из основных целей лечения – снижение массы, а уровень $HbA_{1c} < 8,0\%$, предпочтительно назначение эксенатида.

Однако клиницисты эндокринологи зачастую сталкиваются с проблемой невозможности добиться целевого уровня контроля гликемии в течение 2–3 мес лечения. Обусловлено это тем, что исходный уровень HbA_{1c} у пациентов может колебаться от 6,5 до 10% и выше, что, безусловно, осложняет возможности быстрого и эффективного достижения цели.

В связи с этим Американской Ассоциацией Клинических Эндокринологов (ААСЕ) предложен дифференцированный подход к назначению и коррекции сахароснижающей терапии в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} [30]. Действительно, если исходный уровень HbA_{1c} не превышает 7,5%, вполне реально достижение целевого уровня $< 6,5\%$ с помощью монотерапии метформином, пиоглитазоном, ингибиторами ДПП-4 (дипептидил-пептидазы) или α -глюкозидаз, как это представлено на рис. 2. Двойная комбинация при неэффективности монотерапии предполагает добавление препаратов, так или иначе стимулирующих секрецию инсулина, либо за счет непосредственного воздействия на β -клетку (препараты сульфонилмочевины (СМ), глиниды и аналоги ГПП-1), либо опосредованно за счет блокады расщепления нативного ГПП-1 ингибиторами фермента ДПП-4. В любом случае такая комбинация воздействует на оба патогенетических звена развития СД2: инсулинорезистентность и неадекватную секрецию инсулина, в результате чего обеспечивается адекватный гликемический контроль не только по уровню гликемии натощак, но и после еды, приводя к быстрому достижению цели.

Какая комбинация предпочтительнее у пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} от 6,5 до 7,5%? Если исходить из критериев переносимости и безопасности, то возможный риск гипогликемии при применении секретогенов у больных с исходно невысоким уровнем HbA_{1c} превышает выраженность побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и отеочного синдрома, связанных с применением аналогов ГПП-1 и ТЗД соответственно. По мнению авторов алгоритма ААСЕ/АСЕ, наиболее предпочтительной для этой группы пациентов является комбинация метформина с ТЗД, однако и здесь необходимо жестко оценивать возможные противопоказания у каждого конкретного пациента во избежание развития нежелательных побочных явлений.

Глибомет®

глибенкламид 2,5 мг + метформин 400 мг



Влияет на основные звенья
патогенеза СД 2 типа

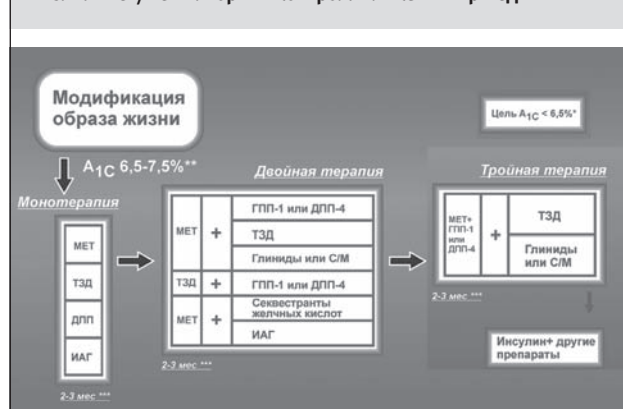
БЛЕСТЯЩАЯ КОМБИНАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТА



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



Рис. 2. ААСЕ/АСЕ Алгоритм контроля гликемии при СД2



Примечание (рис. 2, 3). ГПП-1 – глюкагон-подобный пептид-1; MET – метформин; ТЗД – тиазолидиндионы; ДПП-4 – ингибиторы дипептидил-пептидазы-4; ИАГ – ингибиторы альфа-глюкозидаз; С/М – сульфонилмочевина; A_{1C} – гликемия натощак; ППГ – постпрандиальная гликемия.

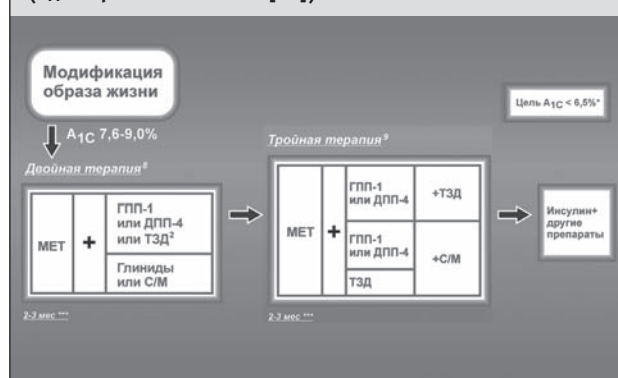
Если модификация образа жизни, метформин и второй препарат не привели к достижению целевых параметров контроля углеводного обмена, следующий этап заключается в начале или интенсификации инсулинотерапии (см. рис. 2). Если уровень A_{1C} близок к целевому ($<7,5\%$), можно добавить третий пероральный сахароснижающий препарат. Тем не менее, такой подход более дорогостоящий и не всегда оказывается эффективным по сравнению с переходом на инсулинотерапию или ее интенсификацией [31].

Тактика ведения пациентов с уровнем A_{1C} от 7,6 до 9%

Подавляющее большинство пациентов с СД2 имеют на момент диагностики заболевания уровень $A_{1C} > 7,6\%$. На сегодняшний день не существует таких препаратов, которые способны обеспечить достижение целевого уровня контроля при монотерапии в течение 2–3 мес (см. таблицу).

Именно поэтому авторы алгоритма предлагают изначально использовать комбинированную «двойную» терапию для достижения быстрого и эффективного контроля гликемии (рис. 3). Такой подход основан на данных многочисленных исследований, показавших, что одновременное назначение препаратов с различными точками приложения действия обеспечивает более значимое снижение A_{1C} не только за более короткие сроки, но и в значительно меньших дозировках, нежели начальная монотерапия метформином с последующим присоединением

Рис. 3. ААСЕ/АСЕ Алгоритм контроля гликемии при СД2 (Адаптировано из ссылки [30]).



второго препарата [32–34]. Метформин является основой всех возможных комбинаций, из которых наиболее безопасной является комбинация метформина с инкретиновыми миметиками, за счет отсутствия риска гипогликемических состояний и прибавки в массу, а самой эффективной – комбинация метформина с препаратами СМ, поскольку эти препараты наиболее значимо снижают уровень A_{1C} , а их комбинация обеспечивает не только хороший контроль гликемии, но и уровня холестерина и липидного спектра крови [35].

В случае неэффективности «двойной» терапии рекомендуется добавить третий препарат, опять-таки, исходя из принципов эффективности и безопасности: метформин и в этой ситуации является основой терапии, при этом наиболее безопасной, с точки зрения риска развития гипогликемических состояний, является добавление к комбинации метформина с инкретиновыми миметиками тиазолидиндионов, а наиболее эффективной – присоединение препаратов СМ к комбинации метформина с инкретиновыми миметиками. Таким образом, пациентам, имеющим уровень A_{1C} , близкий к $7,5\%$, целесообразнее назначать комбинацию метформина с ТЗД и инкретиновыми миметиками, тогда как пациентам с более высоким уровнем A_{1C} логичнее применять комбинацию метформина с СМ и инкретиновыми миметиками. Следующим этапом достижения целевого уровня гликемии при неэффективности «тройной» комбинации является назначение инсулинотерапии, сначала в фоновом, а затем и фоново-болюсном ре-

Информация о препарате

Глибомет® (Берлин-Хеми АГ, Германия)

Таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг + 400 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Глибомет® представляет собой комбинацию глибенкламида и метформина. Комбинированное действие двух компонентов препарата заключается в том, что происходит стимулирование процесса секреции эндогенного инсулина, вызванное глибенкламидом, и значительное повышение утилизации глюкозы мышечной тканью за счет действия метформина. Это приводит к синергическому эффекту, который позволяет снизить дозу каждого компонента препарата, уменьшая, таким образом, чрезмерную стимуляцию β -клеток поджелудочной железой, значительно снижает риск возникновения побочных эффектов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Около 84% глибенкламида всасывается в пищеварительном тракте. Время определения максимальной концентрации – 7–8 ч. Связь с белками плазмы – 97%. Почти полностью метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. На 50% выводится почками, на 50% – с желчью. Период полувыведения составляет 10–16 ч.

Метформин после всасывания в желудочно-кишечном тракте выводится почками (преимущественно в неизменном виде), частично – кишечником. Период полувыведения составляет 9–12 ч.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сахарный диабет 2 типа (при неэффективности диетотерапии или монотерапии пероральными гипогликемическими лекарственными средствами). Замещение предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и глибенкламидом) у больных со стабильным и хорошо контролируемым уровнем гликемии.

Разделы: Противопоказания, С осторожностью, Способ применения и дозы, Побочные эффекты, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению.

Клиническая эффективность различных классов ПССП [17]		
Класс сахароснижающих препаратов	Снижение Hb A _{1c} , %	Снижение гликемии натощак, ммоль/л
Препараты сульфонилмочевины	0,8–2,0	3,3–3,9
Меглитиниды	0,5–2,0	2,8–3,9
Бигуаниды	1,5–2,0	3,6–4,2
Тиазолидинионы	0,5–1,5	1,4–2,8
Ингибиторы α -глюкозидаз	0,7–1,0	1,9–2,2
Ингибиторы дипептидилпептидазы IV	0,6–0,8	1,9–2,8

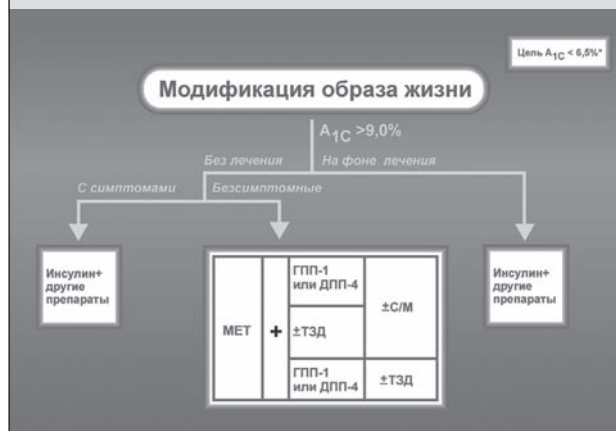
жиме, при переходе к которому необходимо отметить препараты, так или иначе стимулирующие секрецию инсулина.

Тактика ведения пациентов при уровне A_{1c} >9%

В клинической практике нередки ситуации, при которых уже при диагностике СД2 у пациентов имеется значительная гипергликемия и уровень HbA_{1c} превышает 9%, однако отсутствует клиническая симптоматика заболевания, что свидетельствует о достаточной секреторной активности инсулярного аппарата. Тактикой выбора в этой ситуации, по предложению авторов алгоритма, может быть не интенсивная инсулинотерапия, которая абсолютно показана при A_{1c}>10% и выраженной клинической симптоматике, а изначальная «тройная» терапия. Наиболее эффективной при этом считается комбинация метформина с СМ и инкретиновыми миметиками, наиболее безопасной с точки зрения риска гипогликемии – комбинация метформина с инкретинowymi миметиками и ТЗД (рис. 4).

Однако практикующим врачам хорошо известно, как неблагоприятно влияют сложные схемы сахароснижающей терапии на следование пациентов врачебным предписаниям в повседневной практике. Как показали результаты исследования DARTS [35], только 30% пациентов твердо придерживается терапии одним лекарственным средством и менее 13% – большим количеством препаратов и в больших дозах (раздельная комбинация). Именно этим фактом объясняется появление комбинированных сахароснижающих препаратов, состоящих из комбинации метформина с различными препаратами других классов. Наиболее эффективной является комбинация метформина с СМ, позволяющая добиться наиболее быстрого и значимого снижения уровня A_{1c}, используя при этом меньшие дозы каждого из составляющих, что, безусловно, снижает риск развития и выраженность побочных эффектов (желудочно-кишечные нарушения, прибавка массы тела, гипогликемические состояния). Первым препаратом этой группы, зарегистрированным в России, является Глибомет® (Берлин-Хеми АГ, Германия), не утративший своей популярности более чем за десятилетнюю историю своего применения, за счет большой эффективности, относительной дешевизны и безопасности. Глибомет® представляет собой фиксированную комбинацию 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина. Сочетание стимулятора секреции инсулина – глибенкламида и метформина, повышающего чувствительность тканей к действию гормона, обеспечивает воздействие на оба патофизиологических механизма развития заболевания. По современным представлениям, глибенкламид – препарат сульфонилмочевины 2-ой генерации, остается «золотым стандартом» сравнения для всех вновь появляющихся пероральных сахароснижающих препаратов с 1969 года. Обусловлено это тем, что глибенкламид обладает самой высокой константой средства к SUR1 субъединице КАТФ-канала β -клет-

Рис. 4. ААСЕ/АСЕ Алгоритм контроля гликемии при СД2 (Адаптировано из ссылки [30]).



ки, связываясь с ней как сульфонилмочевинной, так и бензамидной группировкой. Глибенкламид входит в список Жизненно важных лекарственных средств ВОЗ (16-я редакция списка от марта 2010 г.) и РФ и является единственным представителем из группы препаратов сульфонилмочевины, включенных в перечень Основных лекарственных средств Всемирной Организации Здравоохранения. В 2010 г. препарату была присуждена Премия Лекарственных Средств им. Г.Г.Крейтцфельда (Германия). Присуждая данную награду, Институт им. Г.Г.Крейтцфельда имеет своей целью отдать дань лекарственному препарату, который, благодаря своему принципу действия, сыграл центральную роль в оптимизации фармакотерапии. Особое значение при этом имеет эффективность препарата, его профиль безопасности и возможные долгосрочные благоприятные эффекты. Метформин, с другой стороны, также входит в перечень жизненно важных лекарственных средств ВОЗ и РФ, его эффективность и безопасность доказана многочисленными исследованиями. Кроме того, фармакокинетические параметры позволяют применять оба препарата 2 раза в день. Глибомет® не уступает по эффективности комбинированной терапии двумя сахароснижающими препаратами. При расчете показателя «затраты – эффективность» было показано, что наименьшими затратами на достижение хорошего и удовлетворительного контроля характеризовалась группа пациентов, получавших препарат Глибомет®; наибольшие затраты на достижение аналогичного эффекта имели место в группе комбинированной терапии двумя сахароснижающими средствами.

Таким образом, применяя Глибомет® в терапии СД2 можно достичь целевого уровня контроля гликемии как у пациентов с неэффективностью высоких доз метформина либо при его непереносимости, так и у пациентов, которым показана изначально «двойная» терапия при уровне A_{1c}>8,0%, либо «тройная» терапия при уровне A_{1c} >9,0% в сочета-

нии с инкретиновыми миметиками или ТЗД. Применение препарата Глибомет® не только обеспечивает воздействие на оба основных патогенетических дефекта СД2, но и позволяет добиться эффекта на меньших дозах с меньшим риском побочных эффектов и с большей комплаентностью пациентов в отношении приема назначаемой терапии. Глибомет® может быть использован в любой когорте пациентов с СД2 вне зависимости от исходного уровня HbA_{1C}.

Литература

1. World Health Organisation: "The World Health Report 1998. Life in 21st Century – a Vision for ALL" Geneva: World Health Organisation, 1998.
2. Hsueh W.A., Law R.E. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes. *Am J Med.* 1998; 105: 4S–14S.
3. O'Brien R.C., Luo M. The effects of gliclazide and other sulfonylureas on low-density lipoprotein oxidation *in vitro*. *Methabolism.* 1997; 46: (Suppl 1): 22–25.
4. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Роль статинов в коррекции диабетической дислипидемии. *Сах. диабет.* 2001; 2: 41–47.
5. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care.* 1999; 22: 233–240.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352: 837–853.
7. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28: 103–117.
8. Kahn S.E., Zinman B., Lachin J.M. et al (A Diabetes Outcome Progression Trial [ADOPT] Study Group). Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care.* 2008; 31: 845–851.
9. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al (ADVANCE Collaborative Group). Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560–2572.
10. Wilcox R., Kupfer S., Erdmann E. (PROactive Study Investigators). Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J.* 2008; 155: 712–717.
11. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. et al (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: 2643–2653.
12. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577–1589.
13. Gaede P., Valentine W.J., Palmer A.J. et al. Costeffectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1510–1515.
14. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. et al (RECORD Study Team). Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, openlabel trial. *Lancet.* 2009; 373: 2125–2135.
15. Miller M.E., Byington R.P., Goff DC Jr. et al (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545–2559.
16. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al (VADT Investigators). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [published correction appears in *N Engl J Med.* 2009; 361: 1024–1025].
17. Nathan D.M. et al. Medical Management of Hyperglycemia in 1Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1–11.
18. DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 177–269.
19. Kahn C.R., Vicent D., Doria A. Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus. *Annu. Rev. Med.* 1996; 47: 509–531.
20. Kahn C.R. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes.* 1994; 43: 1066–1084.
21. UK Prospective Diabetes Study Group 1998 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 352: 837–853.
22. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 25–33.
23. Riccio A., Del Prato S., Vigili de Kreutzenberg S., Tiengo A. Glucose and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Effect of metformin. *Diabete Metab.* 1991; 17: 180–184.
24. Perriello G., Misericordia P., Volpi E. et al. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes.* 1994; 43: 920–928.
25. Radziuk J., Zhang Z., Wiernsperger N., Pye S. Metformin and its liver targets in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Drug Targets Immune Endocrin Metabol Disord.* 2003; 3: 151–69.
26. Wollen N., Bailey C.J. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin. Synergism with insulin. *Biochem Pharmac.* 1988; 37: 4353–8.
27. Ferner R.E., Rawlins M.D., Alberti K.G. Impaired B-cell responses improve when fasting blood glucose concentration is reduced in noninsulin-dependent diabetes. *Quat J Med.* 1988; 250: 137–46.
28. Lindsay J.R., Duffy N.A., McKillop A.M. et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005; 22: 654–7.
29. Sinha Roy R., Bergeron R., Zhu L. et al. Metformin is a GLP-1 secretagogue, not a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetologia.* 2007; 50: Suppl 1: S284.
30. AACE/ACE Consensus Statement. Glycemic Control Algorithm. *Endocr Pract.* 2009; 15: 6: 541–559.
31. Schwartz S. et al. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of the two oral drugs. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2238–2243.
32. De Fronzo R.A., Godman A.M. and The Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 541–549.
33. Hermann L.S., Schersten B., Bitsen P-O. et al. Therapeutic comparison of metformin and sulphonylurea alone and in various combinations. *Diabetes Care.* 1994; 17: 1100–1109.
34. Tosi F., Muggeo M., Brun E. et al. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, comparative study. *Metabolism.* 2003; 7: 862–867.
35. Morris A.D. Considerations in assessing effectiveness and costs of diabetes care: lessons from DARTS. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002 Sep-Oct; 18: Suppl 3: S32–5.