

Значение раннего интенсивного контроля гликемии в профилактике осложнений сахарного диабета 2 типа (результаты исследования UKPDS и последующего 10-летнего наблюдения за его участниками)

Е.А. Ушкалова, Ю.Ш. Гущина

Российский университет дружбы народов
(зав.каф. – чл.-корр. РАМН В.К. Лепахин)

Резюме. В настоящее время сахарный диабет (СД) является ведущим неинфекционным заболеванием, оказывающим значимое влияние как на качество и продолжительность жизни каждого пациента, так и являющимся тяжелым бременем для системы здравоохранения. Медико-социальная значимость сахарного диабета определяется широкой распространенностью заболевания в популяции и высоким риском развития специфических осложнений, обусловленных макро- и микрососудистыми поражениями. Согласно последним данным основным звеном развития всех специфических осложнений СД является хроническая гипергликемия, а также важную роль играют артериальная гипертензия и нарушение липидного спектра крови. В ходе многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования UKPDS было изучено влияние уровня гликемии и артериального давления, а также основных методов их коррекции на развитие осложнений СД 2 типа. Результаты исследования UKPDS продемонстрировали значение интенсивного контроля гликемии и жесткого контроля АД для профилактики осложнений СД 2 и летальных исходов. Они позволили разработать современные рекомендации по ведению больных СД 2 и определить целевые уровни HbA_{1c} ($<7,0\%$) и АД ($<130/80$ мм). После окончания рандомизированной части исследования за его участниками проводилось 10-летнее наблюдение (10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes) с целью определить оказывает ли проведенная терапия долгосрочный эффект на осложнения СД 2 типа. Результаты этого наблюдения продемонстрировали сохранение благоприятного влияния интенсивной сахароснижающей терапии на риск осложнений СД и летальных исходов. *Ключевые слова:* сахарный диабет, сосудистые осложнения, уровень гликемии, артериальное давление.

The impact of early intensive glucose control for prophylaxis of complications of type 2 diabetes mellitus (results of UKPDS study and 10-year follow-up study)

At the present time diabetes mellitus (DM) is a main noninfectious disease that not only significantly influences quality of life and life expectancy of every patient but also represents a heavy burden for the healthcare system. Medico social significance of DM is defined by high prevalence of this disease in population and high risk of its specific macro- and microvascular complications. According to latest data the main chain in the development of all specific complications of DM is chronic hyperglycemia, the important role belongs also to arterial hypertension and dyslipidemia. The multicenter randomized controlled study UKPDS assessed the influence of levels of hyperglycemia and arterial pressure as well as common methods of their corrections on development of complications of type 2 DM. The results of the UKPD study showed the significance of the intensive control of blood glucose and arterial pressure for the prophylaxis of type 2 DM complications and lethal outcomes. These observations allowed development of contemporary recommendations for treatment patients with type 2 DM and defined the target levels of HbA_{1c} ($<7,0\%$) and arterial pressure ($<130/80$ mm Hg). After the end of the randomized part of the study its participants were observed for 10 years (10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes) to investigate does the intensive therapy have long-term effect on complications of type 2 DM. The results showed the maintenance of positive effects of intensive glucose lowering therapy on the risk of DM complications and lethal outcomes. *Key words:* diabetes mellitus, vascular complications, level of glycemia, arterial pressure.

12

Сахарным диабетом (СД) страдает 4–6% населения мира, и распространенность его продолжает расти эпидемическими темпами [1]. В экономически развитых странах СД является основной причиной слепоты, терминальной стадии почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений. В США подсчитано, что ежедневно осложнения СД приводят к 230 ампутациям конечностей, 120 случаям почечной недостаточности, 55 случаям потери зрения и 810 смертям [2].

Смертность больных СД в 1,5–3,6 раза выше, чем у лиц без этого заболевания [3]. Основная причина смертности – сердечно-сосудистые осложнения, обуславливающие 70–75% летальных исходов [4, 5]. Риск

кардиоваскулярной смертности у больных СД женского и мужского пола в 4,5 и 2 раза соответственно превышает таковой у лиц без СД [6].

СД является тяжелым экономическим бременем для общества. В 2004 г. расходы, связанные с данным заболеванием, составляли в разных странах от 1,9% (Ангولا) до 15,4% (США) валового национального продукта [7]. В 2007 г. они оценивались в США в 175 млрд. долларов [8]. Эффективное лечение СД и предотвращение его осложнений позволило бы в ближайшие 30 лет только в этой стране предотвратить около 9,5 млн сердечных приступов, 2,5 млн случаев конечной стадии почечной недостаточности, 4 млн случаев слепоты или офтальмологических хирургических вме-

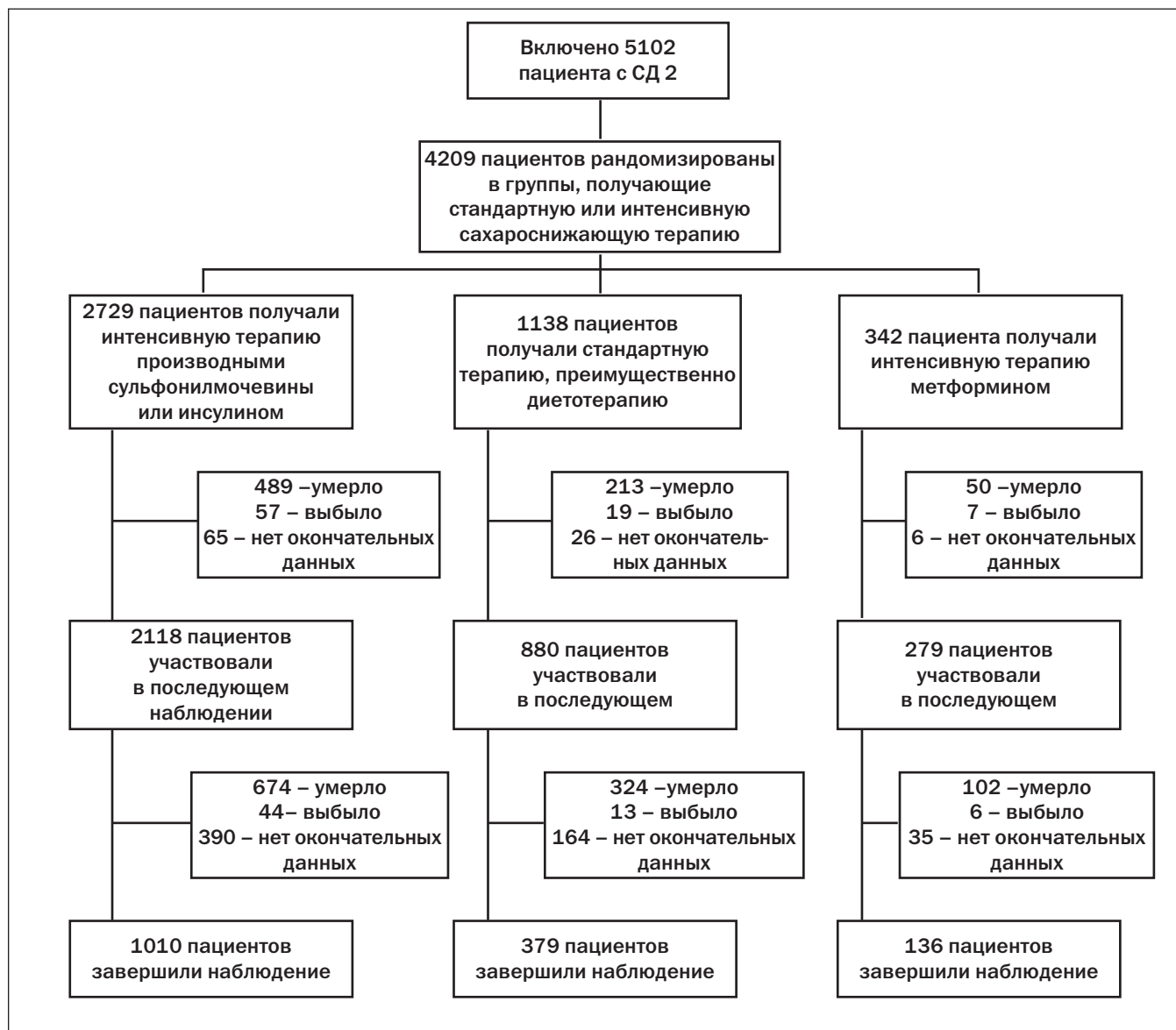


Рис. 1. Данные об участниках исследования UKPDS и последующего 10-летнего наблюдения [14]

шательств и около 4,5 млн смертей, а также существенно сократить расходы здравоохранения [9]. Таким образом, профилактика, лечение СД и предотвращение его осложнений являются одной из самых актуальных задач современного здравоохранения, решение которой имеет важное медицинское, социальное и экономическое значение.

Пусковым фактором в развитии всех сосудистых осложнений СД является гипергликемия. Наличие прямой зависимости между уровнем HbA_{1c} и частотой развития микро- и макроангиопатий было убедительно показано в многоцентровом проспективном исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), результаты которого легли в основу современных рекомендаций по лечению СД 2 типа (СД2) во всех странах мира [10].

Основные результаты исследования UKPDS

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование UKPDS, проведенное в 23 центрах Великобритании, было направлено на изучение влияния уровня гликемии и артериального давления и ос-

новных методов их коррекции на развитие осложнений СД2 [11, 12].

В исследование было включено 5102 пациента, 4209 из которых были рандомизированы в группы стандартной (преимущественно, диетотерапия) или интенсивной сахароснижающей терапии с применением препаратов сульфонилмочевины, инсулина или метформина (для пациентов с ожирением) (рис. 1).

Результаты исследования убедительно продемонстрировали значение интенсивного контроля гликемии в предупреждении ряда неблагоприятных исходов СД. Так, снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 0,9 % (с 7,9% до 7%) за 10-летний период наблюдения приводило к значимому снижению риска развития любого осложнения или смерти, связанных с СД на 12%, микроангиопатий на 25%, экстракции диабетической катаракты на 24%. За 12 лет наблюдения в группе интенсивной терапии сахароснижающими препаратами риск развития микроальбуминурии снизился по сравнению с группой диетотерапии на 33%, ретинопатии – на 21%. У пациентов, получавших сахароснижающие препараты, также от-

Таблица 1

Исходы интенсивной сахароснижающей терапии в период наблюдения* [14]

Исход	Пациенты с клиническими исходами		Абсолютный риск**		Достоверность (значение p)	Отношение рисков для режима интенсивной терапии (95% ДИ)
	Интенсивная терапия	Стандартная терапия	Интенсивная терапия	Интенсивная терапия		
	Количество пациентов					
Группа сульфонилмочевины-инсулина						
	2729	1138				
Любая, связанная с СД, конечная точка	1571	686	48,1	52,2	0,04	0,91 (0,83–0,99)
Смерть, связанная с СД	618	297	14,5	17,0	0,01	0,83 (0,73–0,96)
Смерть по любой причине	1162	537	26,8	30,3	0,007	0,87 (0,79–0,96)
Инфаркт миокарда	678	319	16,8	19,6	0,01	0,85 (0,74–0,97)
Инсульт	260	116	6,3	6,9	0,39	0,91 (0,73–1,13)
Заболевание периферических сосудов	83	40	2,0	2,4	0,29	0,82 (0,56–1,19)
Микрососудистое заболевание	429	222	11,0	14,2	0,001	0,76 (0,64–0,89)
Группа метформина						
	342	411				
Любая, связанная с СД, конечная точка	209	262	45,7	53,9	0,01	0,79 (0,66–0,95)
Смерть, связанная с СД	81	120	14,0	18,7	0,01	0,70 (0,53–0,92)
Смерть по любой причине	152	217	25,9	33,1	0,002	0,73 (0,59–0,89)
Инфаркт миокарда	81	126	14,8	21,1	0,005	0,67 (0,51–0,89)
Инсульт	34	42	6,0	6,8	0,35	0,80 (0,50–1,27)
Заболевание периферических сосудов	13	21	2,3	3,4	0,19	0,63 (0,32–1,27)
Микрососудистое заболевание	66	78	12,4	13,4	0,31	0,84 (0,60–1,17)

* Приведены исходы наблюдения в течение до 30 лет, включая период 10-летнего наблюдательного исследования после окончания UKPDS.

** Абсолютный риск – количество событий на 1000 пациенто-лет.

мечено снижение риска инфаркта миокарда на 16%, однако этот показатель не достиг статистической значимости ($p=0,052$).

Анализ эффективности различных режимов интенсивного контроля гликемии показал, что инсулин и оба производных сульфонилмочевин вызывали примерно одинаковое снижение уровня HbA_{1c} и риска развития основных осложнений заболевания, однако в группе хлорпропамида не наблюдалось положительного влияния на прогрессирование ретинопатии. В исследовании не было выявлено негативного влияния длительной инсулинотерапии на риск развития атерогенных осложнений, а также отрицательного влияния производных сульфонилмочевин на риск развития инфаркта миокарда, внезапной смерти или летальных исходов, связанных с СД. У пациентов с ожирением ($ИМТ > 31$), получавших преимущественно метформин, было отмечено значимое снижение риска смерти как от всех причин (на 36%), так и смерти, связанной с осложнениями СД (на 42%). Кроме того, метформин снижал риск развития любых осложнений СД на 32% и риск инфаркта миокарда на 39%.

Во второй части исследования с участием 1148 больных СД 2 с гипертензией было продемонстрировано значение жесткого контроля АД для профилактики осложнений СД 2. Поддержание АД в течение 9 лет в среднем на уровне 144/82 мм рт.ст. позволило значительно снизить как риск основных осложнений

заболевания, так и летальных исходов, связанных с СД и его осложнениями. Риск любых осложнений СД снизился при жестком контроле АД на 24%; смерти, связанной с СД и его осложнениями, – на 32%; инсульта – на 44%; микроангиопатий – на 37%; сердечной недостаточности – на 56%; прогрессирования ретинопатии – на 34%; ухудшения зрения – на 47%. В исследовании также был показан равный эффект ингибитора АПФ каптоприла и β -адреноблокатора атенолола как в отношении влияния на АД, так и в отношении снижения риска развития осложнений СД и летальных исходов.

Таким образом, результаты исследования UKPDS продемонстрировали значение интенсивного контроля гликемии и жесткого контроля АД для профилактики осложнений СД 2 и летальных исходов. Они позволили разработать современные рекомендации по ведению больных СД 2 и определить целевые уровни HbA_{1c} ($< 7,0\%$) и АД ($< 130/80$ мм рт.ст.), подтвердить роль метформина в качестве препарата первого ряда у больных с ожирением и препаратов сульфонилмочевин у больных без ожирения [13].

После окончания рандомизированной части исследования за его участниками проводилось 10-летнее наблюдение (10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes) [14, 15]. Недавно были опубликованы его результаты, которые также, как и результаты самого исследования UKPDS, позволяют сформулировать практически значимые выводы.

Результаты 10-летнего наблюдения за участниками исследования UKPDS

Наблюдение за участниками исследования UKPDS проводилось с целью определения того, насколько долго сохраняется достигнутый улучшенный контроль уровня гликемии и АД и оказывает ли проведенная терапия долгосрочный эффект на осложнения СД 2, включая макроваскулярные. В наблюдение было включено 3277 участников исследования UKPDS, вернувшихся в медицинские учреждения, где они наблюдались по поводу СД (рис. 1). Их просили ежегодно в течение 5 лет посещать клиники, принимавшие участие в исследовании UKPDS. При этом исследователи не вмешивались в лечение участников в реальной медицинской практике и не предпринимали каких-либо попыток поддерживать именно ту терапию, которую больные получали при рандомизации. В клиниках UKPDS у пациентов определяли уровень глюкозы крови натощак, HbA_{1c} , АД, уровень креатинина в плазме крови и отношение альбумина к креатинину, а также оценивали результаты опроса по двум анкетам, направленным на выяснение качества жизни (the European Quality of Life-5 Dimensions — EQ-5D) и использование ресурсов здравоохранения. У больных, не способных посещать клиники (3–8%), оценивались результаты анкетирования, а также результаты опроса их врачей. В период между 6 и 10 годами наблюдения оценивались только данные опросов.

Результаты этого длительного крупномасштабного наблюдения, охватившего более 66 000 пациентов-лет, показали, что польза от стратегии интенсивного контроля гликемии сохраняется у больных с впервые диагностированным СД2 в течение не менее 10 лет (некоторые из больных были прослежены на протяжении до 30 лет). Причем польза данной стратегии сохранялась несмотря на то, что разница в уровне HbA_{1c} между пациентами, рандомизированными в исследовании UKPDS в группы интенсивной и стандартной терапии, исчезала достаточно быстро — практически через год после его окончания.

Исходы у больных, получавших интенсивный контроль гликемии разными сахароснижающими препаратами, представлены в табл. 1.

В группе сульфонилмочевины-инсулина, в течение всего периода наблюдения сохранялось достигнутое в исследовании UKPDS снижение риска микрососудистых осложнений, а также снижение риска развития любой, связанной с СД конечной точки (внезапная смерть, смерть от гипергликемии или гипогликемии, фатального или нефатального инфаркта миокарда, остановки сердца, почечной недостаточности, слепоты и др.). Через 10 лет наблюдения снижение этих рисков составило соответственно 24% ($p=0,001$) и 9% ($p=0,04$).

Кроме того, в период наблюдения в этой группе было отмечено значимое снижение риска смерти, связанной с СД, на 17%, риска развития инфаркта миокарда на 15% и смерти от всех причин на 13%. Два последних эффекта удалось выявить только при длительном наблюдении — в период проведения рандо-

мизированной части исследования, как отмечалось выше, они не определялись. Существенного снижения риска развития инсульта или заболевания периферических сосудов в группе сульфонилмочевины-инсулина не наблюдалось как в период рандомизированного исследования, так и последующего 10-летнего наблюдения.

В группе пациентов с избыточной массой тела, получавших метформин, в период рандомизированного исследования было отмечено существенное снижение риска любого, связанного с СД исхода, смерти, связанной с СД, инфаркта миокарда и смерти по любой причине. Все эти риски оставались сниженными и в период последующего наблюдения. Через 10 лет после окончания рандомизированного вмешательства снижение риска любого, связанного с СД исхода, составило 21% ($p=0,01$), смерти, связанной с СД, — 30% ($p=0,01$), инфаркта миокарда — 33% ($p=0,005$), и смерти по любой причине — 27% ($p=0,002$). Значимого снижения риска микроваскулярных нарушений, инсульта или заболевания периферических сосудов под влиянием метформина в период наблюдения так же, как и в период рандомизированного исследования, не наблюдалось.

Таким образом, наблюдение за участниками исследования UKPDS позволило, во-первых, продемонстрировать наличие так называемого «эффекта наследия» (legacy effect) интенсивной сахароснижающей терапии, т.е. сохранения ее благоприятного влияния на риск осложнений СД и летальных исходов, несмотря на быстрое исчезновение разницы в уровне гликемии между группами. Во-вторых, длительное наблюдение позволило выявить благоприятное влияние интенсивного контроля гликемии не только на риск микрососудистых осложнений, но и на риск развития инфаркта миокарда и смерти от всех причин.

Напротив, польза от улучшения контроля АД, достигнутого в рандомизированной части исследования, практически полностью исчезла после исчезновения разницы в показателях АД. Значимый эффект сохранялся лишь в отношении нарушения периферического кровообращения [15].

Обсуждение результатов 10-летнего наблюдения за участниками исследования UKPDS

Результаты 10-летнего наблюдения за участниками исследования UKPDS сопоставимы с результатами исследования EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications) [16] — 11-летнего наблюдения за участниками исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), в котором участвовал 1441 пациент с СД 1 [17]. В исследовании DCCT пациентам в возрасте 13–39 лет без сердечно-сосудистых заболеваний рандомизированно назначали интенсивную или стандартную инсулинотерапию в течение 6,5 лет. В группе интенсивной инсулинотерапии средний уровень HbA_{1c} составил 7,4%, в группе стандартной инсулинотерапии — 9,1%. В конце исследования у пациентов группы интен-

сивной терапии была отмечена лишь тенденция к снижению риска макрососудистых поражений на 41%. Однако при последующем 11-летнем наблюдении (EDIC), в которое были вовлечены 93% участников DCCT, у пациентов, получавших интенсивную терапию, было выявлено статистически значимое снижение риска развития любого сердечно-сосудистого осложнения на 42%.

Напротив, в ряде исследований, проведенных в последние годы, таких как ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [18], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) [19] и VADT (the Veterans Affairs Diabetes Trial) [20] не удалось продемонстрировать снижения кардиоваскулярного риска под влиянием интенсивного контроля гликемии. Более того, исследование ACCORD было досрочно прекращено из-за повышенной смертности в группе участников, рандомизированных в группу очень интенсивного контроля гликемии с целевым уровнем $HbA_{1c} < 6\%$. В настоящее время результаты этих исследований активно обсуждаются в литературе. К основным факторам, которые могли повлиять на противоречивость результатов исследований ACCORD, ADVANCE, VADT и наблюдения за участниками UKPDS, относят, прежде всего, разницу в их продолжительности и характеристиках участников. В исследовании UKPDS принимали участие более молодые пациенты (средний возраст 53–54 года) с впервые диагностированным СД 2 и, соответственно, не получавшие ранее какого-либо лечения. Пациенты, участвовавшие в трех других исследованиях, были старше по возрасту, имели достаточно длительный стаж СД 2 до включения в исследование и получали антидиабетическую терапию, чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями. Значение этих факторов подтверждается и анализом результатов отдельных подгрупп пациентов, участвовавших в исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT, — у участников с меньшей продолжительностью заболевания, более низким уровнем HbA_{1c} при включении и/или отсутствием сердечно-сосудистого заболевания показана значительная польза интенсивного контроля гликемии. Такие же данные были получены и в исследовании EDIC — интенсивный контроль гликемии у молодых пациентов (13–39 лет) без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний приводил к снижению на 57% серьезных кардиоваскулярных осложнений.

Кроме того, продолжительность исследований ACCORD, ADVANCE, VADT была значительно меньше, чем общий период наблюдения за участниками UKPDS, и, таким образом, могла быть недостаточной для выявления снижения риска макроваскулярных осложнений (напомним, что в рандомизированной части исследований UKPDS и DCCT также не было выявлено значимого снижения этого риска).

Результаты исследований ACCORD, ADVANCE и VADT послужили основанием для разработки экспертного консенсусного документа, отражающего общую позицию по этому вопросу Американской

диабетической ассоциации (American Diabetes Association), Фонда Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology Foundation) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association) [22]. В этом документе указывается, что данные, полученные в исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT не предполагают необходимости существенных изменений целевого уровня гликемии, а лишь указывают на необходимость введения следующих более четких определений:

- микроваскулярное заболевание: показано, что снижение уровня HbA_{1c} до 7% или ниже приводит к уменьшению микроваскулярных и нейропатических осложнений СД 1 и СД 2. В связи с этим целевой уровень HbA_{1c} у небеременных взрослых должен в целом составлять $< 7\%$ (уровень доказательности A¹);
- макроваскулярное заболевание: при СД 1 и СД 2 в рандомизированных контролируемых исследованиях, сравнивавших интенсивный и стандартный контроль гликемии, не было показано существенного снижения риска кардиоваскулярных исходов в рандомизированной части исследования. Однако длительное наблюдение за когортами участников исследований UKPDS и DCCT позволяет предположить, что снижение уровня HbA_{1c} примерно до 7% в первые годы после диагностирования СД ассоциируется с долгосрочным снижением риска макроваскулярного заболевания. До получения новых доказательных данных представляется целесообразным снижение HbA_{1c} до целевого уровня $< 7\%$ (уровень доказательности A).

В консенсусном документе допускаются более низкие целевые уровни HbA_{1c} для более пожилых пациентов с наличием микро- и макроваскулярных поражений, однако уровень доказательности этих рекомендаций низок (уровень C), так как основан на консенсусном мнении экспертов, оценке отдельных случаев и стандартах оказания медицинской помощи. Эксперты также подчеркивают необходимость контроля с целью снижения сердечно-сосудистых осложнений негликемических факторов риска, таких как уровень АД и липидов в плазме крови (использование статинов), а также профилактического приема аспирина и ведения здорового образа жизни.

Таким образом, главным достижением 10-летнего наблюдения за участниками исследования UKPDS явилось выявление долгосрочного «эффекта наследия» интенсивного контроля гликемии и его положительного влияния не только на микроваскулярные, но и сердечно-сосудистые поражения. Патологические механизмы этого феномена не ясны. Обсуждается целый ряд возможных механизмов [16], включая повышенное внутриклеточное формирование конечных продуктов глубокого гликирования [21]. Длительная гипергликемия ассоциируется с медленным началом развития микроваскулярных поражений, которое может быть катализировано посте-

¹ Уровень доказательности А — высший уровень доказательности, основанный на результатах множественных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.

пленным накоплением конечных продуктов глубокого гликирования. Впоследствии они медленно разрушаются под влиянием интенсивного контроля гликемии. Этот механизм может также быть вовлечен в развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

10-летнее наблюдение продемонстрировало необходимость раннего начала интенсивного контроля гликемии с помощью современных сахароснижаю-

щих препаратов (метформин, глибенкламид), остающихся препаратами выбора у этой категории пациентов, сразу же после установления диагноза СД 2. Результаты наблюдения расширили имеющуюся доказательную базу, подтверждающую необходимость достижения оптимального контроля гликемии для предотвращения осложнений СД 2, включая сердечно-сосудистые осложнения.

Литература

1. Sherifali D, Punthakee Z. To lower or not to lower? Making sense of the latest research on intensive glycaemic control and cardiovascular outcomes. *Evidence-Based Nursing* 2009;12:4–6.
2. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Diabetes Statistics fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2005.
3. Gu, K; Cowie, CC; Harris, MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993. *Diabetes Care*. 1998;21:1138–45.
4. Gu, K; Cowie, CC; Harris, MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993. *Diabetes Care*. 1998; 21:1138–45.
5. Muhammad S. Epidemiology of diabetes and obesity in the United States. *Compend Contin Educ Dent* 2004; 25(3):195–98, 200, 202.
6. Garcia, MJ; McNamara, PM; Gordon, T; Kannel, WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974; 23:105–11.
7. Schnell O, Hummel M, Weber C. Economic and clinical aspects of diabetes regarding self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther*. 2008 Jun;10 Suppl 1:S72–81.
8. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 31:596–615, 2008.
9. Rizza R, Eddy D, Kahn R. Cure, care, and commitment: what can we look forward to? *Diabetes Care* 31:1051–1059, 2008.
10. Genuth S. The UKPDS and its global impact. *Diabet Med*. 2008 Aug;25 Suppl 2:57–62.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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* 1998; 352: 837–53.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
13. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia*. 2008;51:8–11.
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9; 359(15):1577–89.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9; 359(15):1565–76.
16. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 22:2643–53.
17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
18. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, 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.
19. 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.
20. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Dec 17. [Epub ahead of print]
21. Goh SY, Cooper ME. The role of advance glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1143–52.
22. EXPERT CONSENSUS DOCUMENT. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *J Am Coll Cardiol*, doi:10.1016/j.jacc.2008.10.008 (Published online 17 December 2008).

Ушкалова Е.А. д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии РУДН,
e-mail: eushk@yandex.ru

Гущина Ю.Ш. аспирант кафедры общей и клинической фармакологии РУДН