РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРЕДДИАБЕТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Рабочая группа по диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета

Авторы (члены рабочей группы): L. Ryden (сопредседатель), E. Standl (сопредседатель), M. Bartnik, G. Van den Berghe, J. Betteridge, M.J. de Boer, F. Cosentino, B. Jonsson, M. Laakso, K. Malmberg, S. Priori, J. Ostergren, J. Tuomilehto, I. Thrainsdottir

Оригинальный текст опубликован в European Heart Journal (2007) 28, 88-136

© 2007 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов.

Ниже приведены классы рекомендаций и уровни доказательств, на основании которых члены рабочей группы оценивали пользу и эффективность различных вмешательств.

Классы рекомендаций

Класс I	Польза и эффективность диагностического метода или лечебного вмешательства доказаны и/или общепризнаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/ эффективности метода лечения
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного вмешательства
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III*	Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

* Применение класса III Европейским обществом кардиологов не рекомендуется

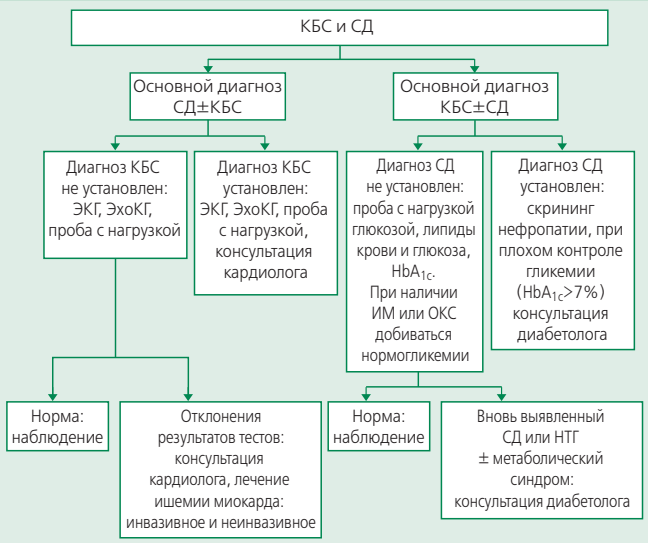
Уровни доказательств

A	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализа
B	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Введение

Сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) часто оказываются разными сторонами одной монеты: СД считают эквивалентом коронарной болезни сердца (КБС) и, наоборот, многие пациенты с КБС страдают СД или преддиабетом. В связи с этим для диабетологов и кардиологов пришло время объединить свои усилия, чтобы улучшить качество медицинской помощи миллионам больных сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями.

Европейское общество кардиологов и Европейская ассоциация по изучению диабета разработали рекомендации по ведению пациентов с СД и ССЗ. Рабочей группой экспертов предложен алгоритм обследования пациентов (рис. 1), который должен помочь диагностике ССЗ у больных СД и выявлять метаболические нару-



Здесь и далее HbA_{1c} - гликированный гемоглобин, ИМ - инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

Рис. 1. Алгоритм обследования больных КБС и СД

шения у пациентов с КБС.

Приводимый ниже сокращенный вариант рекомендаций предназначен для практических врачей. Более детальную информацию можно найти в основном документе. В частности, в нем рассматриваются связи между гипергликемией и ССЗ, а также обсуждаются экономические аспекты ведения пациентов. Полный текст руководства можно найти на сайтах www.escardio.org и www.easd.org.

Определение, классификация и скрининг диабета и преддиабета

Рекомендации	Класс	Уровень
Критерии диагностики СД и преддиабета должны учитывать риск ССЗ	I	B
Начальные стадии нарушения обмена глюкозы и бессимптомный СД лучше всего диагностировать с помощью пероральной пробы с нагрузкой глюкозой, которая позволяет оценить уровни гликемии натощак и через 2 ч после приема глюкозы	I	B
Для первичного скрининга СД2 лучше всего использовать опросники (оценка риска) в сочетании с пробой с пероральной нагрузкой глюкозой у пациентов высокого риска	I	A

СД – это метаболическое заболевание различной этиологии, которое характеризуется хронической гипергликемией и нарушениями обмена углеводов, жиров и белков, связанными с изменениями секреции и/или действия инсулина [1]. При СД 1 типа (СД1) фактически отсутствует секреция эндогенного инсулина клетками поджелудочной железы, в то время как при СД 2 типа (СД2) уровень глюкозы в крови повышается в результате сочетания инсулинорезистентности, обусловленной генетической предрасположенностью, нездоровой диетой, малоподвижным образом жизни и повышением массы тела (центральное ожирение). СД приводит к развитию поздних осложнений, связанных с поражением микрососудов. Кроме того, у больных СД резко повышен риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и поражения периферических артерий.

Определение и классификация диабета

Критерии диагностики нарушений метаболизма, предложенные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [4,5] и Американской ассоциацией диабета (ADA) [6,7], приведены в табл. 1.

СД классифицируют (табл. 2) по этиологии и клиническим стадиям гипергликемии [8]. В рекомендациях ВОЗ выделены СД1, СД2, другие специфические типы СД и гестационный диабет [4].

Сахарный диабет 1 типа. Характеризуется дефицитом инсулина, связанным с деструкцией бета-клеток поджелудочной железы. Обычно наблюдается у молодых людей, хотя может развиться в любом возрасте [9]. При наличии антител к панкреатическим бета-клеткам, например, GADA (антител к декарбоксилазе глютаминовой кислоты), высока вероятность острого или постепенного развития инсулинзависимого СД [10,11].

Сахарный диабет 2 типа. Развивается в результате снижения секреции инсулина и чувствительности пе-

Таблица 1. Критерии диагностики нарушений обмена глюкозы ВОЗ (1999) и ADA (1997,2003) (приведены уровни глюкозы в плазме венозной крови)

Категории	Организация	Критерии, ммоль/л (мг%)
Нормальная регуляция гликемии	ВОЗ	Гликемия натощак <6,1 (110) + 2-часовая ПГ<7,8 (140)
	ADA, 1997	Гликемия натощак <6,1 (110)
	ADA, 2003	Гликемия натощак <5,6 (100)
Нарушение гликемии натощак	ВОЗ	Гликемия натощак ⩾6,1 (110) и <7,0 (126) + 2-часовая ПГ <7,0 (126)
	ADA, 1997	Гликемия натощак ⩾6,1 (110) и <7,0 (126) + 2-часовая ПГ <7,0 (126)
	ADA, 2003	Гликемия натощак ⩾5,6 (100) и <7,0 (126) + 2-часовая ПГ <7,0 (126)
Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)	ВОЗ	Гликемия натощак <7,0 (126) + 2-часовая ПГ ⩾7,8 (126) и <11,1 (200)
Нарушение гомеостаза глюкозы	ВОЗ	Нарушение гликемии натощак или НТГ
Сахарный диабет	ВОЗ	Гликемия натощак ⩾7,0 (126) или 2-часовая ПГ ⩾11,1 (200)
	ADA, 1997	Гликемия натощак ⩾7,0 (126)
	ADA, 2003	Гликемия натощак ⩾7,0 (126)

2-часовая ПГ – 2-часовая постпрандиальная гликемия (1 ммоль/л = 18 мг/дл). НТГ может быть диагностировано только с помощью пероральной нагрузки с глюкозой, которую проводят утром после 8-14-часового голодания. Забор крови производят до и через 120 мин после приема внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды в течение 5 минут.

Таблица 2. Этиологическая классификация нарушений гликемии

Тип 1	(деструкция бета-клеток, которая обычно приводит к абсолютной недостаточности инсулина) Аутоиммунный Идиопатический
Тип 2	(может быть следствием преобладающей инсулинорезистентности с относительной недостаточностью инсулина или нарушения секреции инсулина, сочетающейся или не сочетающейся с инсулинорезистентностью)
Другие типы	Генетические дефекты функции бета-клеток Генетические дефекты действия инсулина Заболевания поджелудочной железы Эндокринопатии Вызванный лекарствами или химическими веществами (кортизол, антидепрессанты, бета-блокаторы, тиазиды и др.) Инфекции Редкие формы иммуноопосредованного диабета Другие генетические заболевания, иногда ассоциирующиеся с диабетом (синдром Дауна, атаксия Фридрейха, синдром Кляйнфельтера, синдром Вольфрама)
Гестационный диабет*	

В будущем классификация может быть дополнена по мере идентификации новых форм СД.

* Включает НТГ и СД

риферических тканей к гормону. На начальных стадиях наблюдается инсулинорезистентность, которая приводит к развитию постпрандиальной гипергликемии. В последующем нарушается первая фаза секреции инсулина [12]. Доля СД2 в структуре заболеваемости диабетом у взрослых превышает 90%. В типичном случае он развивается в среднем возрасте. Пациенты часто страдают ожирением и ведут малоподвижный образ жизни.

Гестационный диабет. Любые нарушения регуляции гликемии, появляющиеся во время беременности и проходящие после родов. Примерно у 70% женщин с гестационным диабетом в последующем развивается СД [13].

Классификация СД, предложенная ВОЗ [4] и ADA [7], в настоящее время пересматривается. ВОЗ рекомендует диагностировать нарушения обмена глюкозы на основании измерения гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой и предлагает проводить стандартную пероральную пробу с нагрузкой 75 г глюкозы при отсутствии явной гипергликемии [4]. В качестве критериев диагностики СД используются значения гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозы, при которых возрастает частота диабетической микроангиопатии. Хотя макроангиопатия является основной причиной смерти пациентов с СД2 и с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), наличие макрососудистых осложнений не было учтено при разработке классификации. National Diabetes Data Group [2] и ВОЗ [3] выделили НТГ, которая занимает промежуточное положение между нормальным обменом глюкозы и СД. ADA [6] и эксперты ВОЗ [4] несколько изменили критерии диагностики СД и выделили новую категорию – гипергликемию натощак. ADA недавно предложила снизить критерий диагностики этого состояния с 6,1 до 5,6 ммоль/л [7], однако это предложение было подвергнуто критике и пока не принято экспертами ВОЗ, которые рекомендуют придерживаться старых критериев, разработанных в 1999 г. Эти критерии были пересмотрены новой группой экспертов ВОЗ в 2005 г.

С целью стандартизации результатов анализа гликемии ее было рекомендовано измерять в плазме. Многие приборы предполагают использование цельной, венозной или капиллярной крови. В табл. 3 приведены критерии диагностики, которые следует использовать при анализе этих образцов.

Таблица 3. Формулы перевода значений глюкозы

Глюкоза плазмы (ммоль/л) = 0,558 + 1,119 х глюкоза цельной крови (ммоль/л)
Глюкоза плазмы (ммоль/л) = 0,102 + 1,066 х глюкоза капиллярной крови (ммоль/л)
Глюкоза плазмы (ммоль/л) = - 0,137 + 1,047 х глюкоза сыворотки (ммоль/л)

Диагностические категории, установленные на основании результатов анализа гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозы, могут отличаться. Нормальный уровень глюкозы плазмы натощак предполагает наличие адекватной базальной секреции инсулина и адекватной чувствительности печени к действию гормона, который контролирует образование глюкозы в этом органе. При выполнении пероральной пробы с нагрузкой глюкозой в норме происходят подавление выброса глюкозы печенью и увеличение утилизации ее в печени и скелетных мышцах. Чтобы обеспечить нормальную постпрандиальную гликемию, необходима адекватная и своевременная секреция инсулина бета-клетками в сочетании с нормальной чувствительностью печени и мышечной ткани к инсулину [1,16,17].

Гликированный гемоглобин

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) – полезный показатель эффективности сахароснижающей терапии, отражающий контроль гликемии на протяжении предыдущих 6-8 нед (срок жизни эритроцитов) [18].

HbA_{1c} никогда не рекомендовали использовать для диагностики СД. В низком диапазоне его значения мало информативны. Нормальный уровень HbA_{1c} не позволяет исключить наличие сахарного диабета или НТГ.

Маркеры нарушения обмены глюкозы

Трудности диагностики СД связаны с отсутствием биологических маркеров, которые бы позволили дифференцировать пациентов с нарушенной гликемией натощак, НТГ или СД и людей с нормальным обменом глюкозы. Обсуждалось диагностическое значение диабетической ретинопатии. Однако это состояние проявляется только спустя несколько лет после развития гипергликемии [1,5-10]. Пока общая смертность и ССЗ не учитывались при выделении категорий нарушений обмена гликемии, ассоциирующихся с высоким риском. Однако подавляющее большинство больных СД умирают от ССЗ, а бессимптомные нарушения метаболизма глюкозы более, чем вдвое, увеличивают риск смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. ССЗ являются более тяжелым и затратным осложнением СД, чем ретинопатия, поэтому их необходимо учитывать при выделении критериев оценки гликемии.

Сравнение гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой

Исследование DECODE показало, что риск смерти у пациентов с повышенной гликемией натощак зависит от уровней гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой [15,19,20]. В связи с этим современный критерий диагностики СД на основании постпрандиальной гликемии (⩾11,1 ммоль/л) может быть завышенным. Показано, что повышение гликемии натощак ⩾7,0 ммоль/л и через 2 ч после нагрузки глюкозой ⩾11,1 ммоль/л часто не совпадает. В исследовании DECODE [21] оба критерия имелись только у 28% пациентов, гипергликемия натощак – у 40%, постпрандиальная гликемия – у 31%. Среди пациентов с СД, диагностированным на основании постпрандиальной гипергликемии, гипергликемия натощак отсутствовала у 52% пациентов, а среди больных СД, диагностированным на основании гликемии натощак, постпрандиальная гипергликемия не была выявлена в 59% случаев.

Скрининг недиагностированного диабета

Полагают, что в мире СД страдают 195 млн человек. К 2030 г. их число увеличится до 330, а возможно и до 500 млн [23,24]. Примерно в 50% случаев СД остается недиагностированным [21,22,24], так как заболевание на протяжении многих лет протекает бессимптомно. Выявление больных СД имеет большое значение. Массовый скрининг бессимптомного диабета не рекомендовался, так как не доказано, что ранние диагностика и лечение могут улучшить прогноз у таких пациентов [25,26]. Однако непрямые данные свидетельствуют о том, что скрининг может оказаться полезным, учитывая возможность профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, у пациентов с НТГ модификация образа жизни или фармакотерапия могут задержать развитие СД [27].

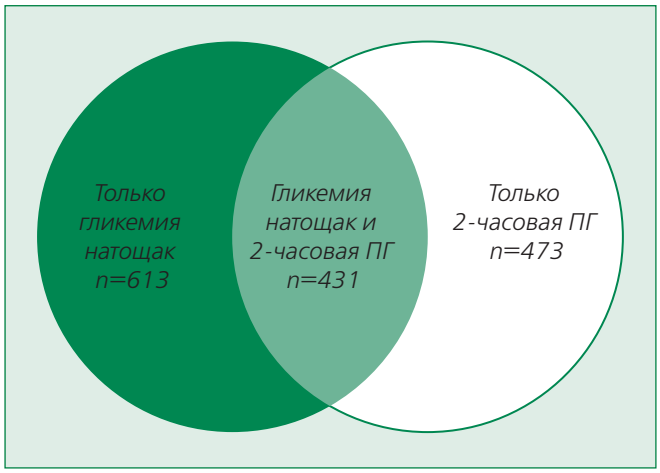


Рис. 2. Уровни глюкозы натощак и после нагрузки глюкозой позволяют идентифицировать пациентов с бессимптомным сахарным диабетом [21]

Выявление пациентов группы высокого риска диабета

Пациенты группы высокого риска обычно не осознают, что у них велика вероятность развития или наличия СД. Традиционно большое внимание уделялось выявлению недиагностированного СД2. Только в последнее время стали больше заниматься менее выраженными нарушениями обмена глюкозы, факторы риска которых соответствуют таковым СД2. Выделяют три основных подхода к ранней диагностике: (1) измерение глюкозы крови с целью выявления нарушений гомеостаза глюкозы (позволяет, в лучшем случае, выявить недиагностированный СД); (2) использование демографических и клинических характеристик и лабораторных показателей для оценки вероятности развития СД (данная стратегия не позволяет уточнить текущее состояние обмена глюкозы); (3) применение вопросников для анализа наличия и выраженности этиологических факторов СД2 (в этом случае также не учитывается текущее состояние обмена глюкозы). Последние два подхода могут служить первичными затратно-эффективными методами скрининга. Они позволяют выделить пациентов, которым показано измерение гликемии. Второй подход больше годится для определенных групп пациентов, в частности, больных ССЗ и женщин, перенесших гестационный диабет, в то время как последний метод особенно оправдан в общей популяции (рис. 3). Во всех трех случаях необходимым вторым этапом является измерение гликемии, так как первоначальный скрининг не позволяет установить диагноз.

Finish Diabetes Association

Форма для оценки риска развития сахарного диабета 2 типа

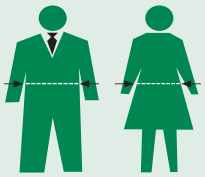
Выберите нужный ответ и сложите полученные баллы

1. Возраст
0 до 45 лет
2 45 – 54 лет
3 55 – 64 лет
4 более 64 лет

2. Индекс массы тела
(см. на обороте)
0 менее 25 кг/м2
1 25 -30 кг/м2
3 более 30 кг/м2

3. Окружность талии на уровне пупка

	МУЖЧИНЫ	ЖЕНЩИНЫ
0	менее 94 см	менее 80 см
3	94 -102 см	80 - 88 см
4	более 102 см	более 88 см



4. Ваша ежедневная физическая нагрузка составляет не менее 30 мин?
0 да
2 нет

5. Как часто Вы едите овощи, фрукты и ягоды?
0 каждый день
1 не каждый день

6. Вы когда-нибудь принимали регулярно антигипертензивные препараты?
0 нет
2 да

7. У вас когда-нибудь находили повышенный уровень глюкозы крови (при диспансеризации, во время болезни, во ремя беременности)?
0 нет
5 да

8. Страдал ли кто-либо из ваших прямых родственников сахарным диабетом?
0 нет
3 да: деды, бабки, тети, дяди, двоюродные братья и сестры
5 да: родители, братья, сестры, собственные дети

Суммарное количество баллов

	Риск развития сахарного диабета 2 типа в течение 10 лет составляет
Менее 7	низкий: 1 шанс из 100
7 – 11	повышен: 1 шанс из 25
12 – 14	умеренный: 1 шанс из 6
15 – 20	высокий: 1 шанс из 3
Более 20	очень высокий: 1 шанс из 2

Пожалуйста переверните страницу

Рис. 3. Шкала FINDRISC, которая используется для оценки 10-летнего риска развития СД 2 у взрослых [31]

Использование различных стратегий позволяет повысить чувствительность ценой специфичности и наоборот. Ложный диагноз может оказаться проблемой только при использовании первого подхода, так как две другие стратегии предполагают оценку риска, а их результаты являются основанием только для модификации образа жизни [25]. Большее число измерений гликемии позволит точнее оценить гликемический статус, в то время как сокращение их числа приведет к большей неопределенности. Если та или иная стратегия не предполагают проведение пробы с пероральной нагрузкой глюкозой, то определить индивидуальную толерантность к глюкозе невозможно. Уровни глюкозы крови натощак и HbA_{1c} не позволяют оценить колебания гликемии после еды или нагрузки глюкозой.

Необходимо выделять три объекта исследования: (1) общая популяция; (2) пациенты с предполагаемыми метаболическими нарушениями, например, с ожирением, артериальной гипертонией или отягощенным наследственным анамнезом по СД; (3) пациенты с ССЗ. В последнем случае нарушения гомеостаза глюкозы обычно характеризуются увеличением постпрандиальной гликемии, в то время как уровень глюкозы натощак часто остается нормальным [30]. В связи с этим, в подобных случаях не следует измерять только гликемию натощак. Наличие ССЗ само по себе указывает на высокий риск, поэтому нет необходимости в отдельной оценке риска СД. Однако таким больным следует провести пробу с пероральной нагрузкой глюкозой. В общей популяции целесообразно начинать скрининг с оценки риска и проводить пробу с нагрузкой глюкозой у пациентов, относящихся к группе высокого риска [31]. Это позволяет предсказать 10-летний риск развития СД2 с точностью 85%; кроме того, он дает возможность выявить бессимптомный СД и НТГ [32,33].

Эпидемиология сахарного диабета и нарушений обмена глюкозы и сердечно-сосудистый риск

Рекомендации	Класс	Уровень
Связь между гипергликемией и ССЗ следует рассматривать как континуум. Увеличение уровня HbA_{1c} на 1% сопровождается определенным увеличением риска ССЗ	I	A
Сердечно-сосудистый риск у больных явным СД повышен в 2-3 раза у мужчин и в 3-5 раз у женщин	I	A
Постпрандиальная гликемия является более надежным маркером сердечно-сосудистого риска, чем гликемия натощак и позволяет выявить повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с нормальной гликемией натощак	I	A
Нарушения обмена глюкозы сопровождаются особенно высоким сердечно-сосудистым риском у женщин	IIa	B

Распространенность нарушений обмены глюкозы в зависимости от возраста

Зависимость гликемии от возраста и пола

Средние концентрации глюкозы плазмы через 2 ч после еды у европейцев увеличиваются с возрастом, особенно после 50 лет. У женщин постпрандиальная гликемия значительно выше, чем у мужчин, особенно после 70 лет (возможно, это связано с меньшей продолжительностью жизни у мужчин). Средние концентрации глюкозы плазмы натощак незначительно увеличиваются с возрастом. В возрасте 30-69 лет у мужчин они выше, чем у женщин, а после 70 лет увеличиваются у женщин.

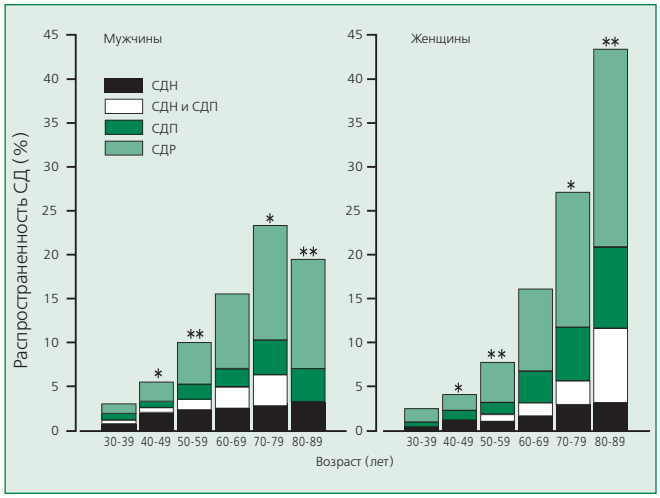


Рис. 4. Распространенность СД с поправкой на возраст и пол в 13 европейских странах в исследовании DECODE [14]

СДН – СД, диагностированный на основании гликемии натощак ⩾7,0 ммоль/л и постпрандиальной гликемии <11,1 ммоль/л, СДП= СД, диагностированный на основании постпрандиальной гликемии ⩾11,1 ммоль/л и гликемии натощак <7,0 ммоль/л, СДН + СДП = СД, диагностированный на основании гликемии натощак ⩾7,0 ммоль/л и постпрандиальной гликемии ⩾11,1 ммоль/л; СДР = ранее диагностированный СД. *p<0,05, **p<0,001 для различий распространенности между мужчинами и женщинами.

Распространенность сахарного диабета и нарушений обмена глюкозы

Распространенность СД увеличивается с возрастом до 70-80 лет как у мужчин, так и у женщин (рис. 4) [14]. Его частота составляет менее 10% в возрасте до 60 лет, 10-20% - в возрасте 60-69 лет и 15-20% - в старческом возрасте (в таком же проценте выявляется бессимптомный СД). Эти данные свидетельствуют о том, что пожизненный риск развития СД в европейской популяции составляет 30-40%.

Частота НТГ (в отличие от гипергликемии натощак) линейно увеличивается с возрастом. У людей среднего возраста распространенность нарушений гомеостаза глюкозы составляет около 15%, а у пожилых европейцев – 35-40%. Распространенность СД и НТГ, диагностированных на основании постпрандиальной гипергликемии, у женщин выше, чем у мужчин, однако частота СД и гипергликемии натощак, диагностированных на основании гипергликемии натощак, у мужчин выше, чем у женщин [14].

Сахарный диабет и коронарная болезнь сердца

Основной причиной смерти европейцев, страдающих СД, является КБС. В ряде исследований было показано, что риск смерти от КБС в 2-3 раза выше, чем у людей без диабета [39]. Частота КБС значительно отличается у больных СД1 [40] и СД2, а также в различных популяциях. В исследовании EURODIAB IDDM Complication Study у 3250 больных СД1 из 16 стран Европы частота ССЗ составила 9% у мужчин и 10% у женщин [43]. Она увеличивалась с 6% в возрастной группе 15-29 лет до 25% в возрастной группе 45-59 лет, а также зависела от длительности СД. Через 20 лет после начала болезни КБС диагностируют у 29% больных СД1 и нефропатией и 2-3% больных без нефропатии [44].

В ряде исследований сравнивали риск сердечно-сосудистых осложнений, ассоциирующийся с СД2 и КБС в анамнезе. В финском исследовании в течение, в среднем, 17 лет наблюдали 51735 мужчин и женщин в возрасте 25-74 года (9201 из них умер). Относительный риск коронарной смерти с поправкой на другие факторы риска [49] у мужчин с СД, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и обоими заболеваниями составил 2,1, 4,0 и 6,4, соответственно, по сравнению с мужчинами, у которых отсутствовали СД или ИМ. У женщин относительный риск составил 4,9, 2,5 и 9,4, соответственно. Относительный риск смерти от любых причин составил 1,8, 2,3 и 3,7 у мужчин и 3,2, 1,7 и 4,4 у женщин. У мужчин и женщин с СД общая смертность была сопоставимой, однако коронарная смертность была значительно выше у мужчин. Таким образом, наличие СД и ИМ в анамнезе сопровождается значительным увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности. Относительный эффект СД был более выраженным у женщин, а ИМ – у мужчин. Повышенный риск развития КБС у больных СД можно было лишь частично объяснить сопутствующими факторами риска, включая артериальную гипертонию, ожирение, дислипидемию и курение. Таким образом, СД и гипергликемия сама по себе и ее последствия являются важными факторами риска КБС и коронарной смертности. Связь между СД и ИМ была подтверждена в исследовании Interheart [160]. СД ассоциировался более чем с двукратным увеличением риска у мужчин и женщин независимо от этнической принадлежности.

Нарушения обмена глюкозы и коронарная болезнь сердца

Сердечно-сосудистый риск и постпрандиальная гипергликемия

Эксперты ВОЗ и ADA расходятся во мнении о том, следует ли диагностировать СД на основании гликемии натощак или через 2 ч после нагрузки глюкозой. В связи с этим важно иметь представление о связи этих состояний со смертностью и сердечно-сосудистым риском [63]. В Japanese Funagata Diabetes Study при анализе выживаемости был сделан вывод о том, что НТГ, но не гипергликемия натощак является фактором риска ССЗ [63]. В финском исследовании было показано, что НТГ является независимым фактором риска развития ССЗ и преждевременной смерти от любых причин и сердечно-сосудистой смертности; развитие явного диабета во

время исследования не отражалось на этом результате [29]. В Chicago Heart Study были включены примерно 12000 мужчин без СД. У белых мужчин с бессимптомной гипергликемией (гликемия через 1 ч после нагрузки глюкозой ⩾11,1 ммоль/л, или 200 мг%) риск сердечно-сосудистой смерти был выше, чем у мужчин с низкой постпрандиальной гликемией (<8,9 ммоль/л, или 160 мг%) [58]. В нескольких исследованиях изучалась связь между сердечно-сосудистой заболеваемостью и уровнями глюкозы плазмы натощак и через 2 ч после еды. В длительном исследовании, проводившемся в Маврикии [62], у пациентов с изолированной постпрандиальной гипергликемией риск сердечно-сосудистой смерти был вдвое выше, чем у пациентов без диабета, в то время как изолированная гипергликемия натощак не сопровождалась достоверным увеличением смертности (гликемия натощак ⩾7,0 ммоль/л или 126 мг%, и гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой <11,1 ммоль/л или 200 мг%). Самым убедительным подтверждением связи между НТГ и повышенным риском КБС являются результаты исследования DECODE, в котором были объединены данные 10 европейских когортных исследований (более 22000 пациентов) [68,69]. У пациентов с СД, диагностированным на основании гипергликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой, смертность от всех причин, ССЗ и КБС была выше, чем у людей без постпрандиальной гипергликемии. Значительное увеличение смертности наблюдали также у пациентов с НТГ, в то время как у пациентов с нарушенной и нормальной гликемией натощак смертность не отличалась. Многофакторный анализ показал, что высокая гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой позволяет предсказать смертность от всех причин, ССЗ и КБС (с поправкой на другие основные сердечно-сосудистые факторы риска), тогда как гипергликемия натощак сама по себе не имела предсказательного значения. Высокая постпрандиальная гликемия была фактором риска смерти независимо от гликемии натощак, в то время как повышенная смертность у пациентов с гипергликемией натощак была в значительной степени связана с одновременным увеличением гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой. Максимальное увеличение смертности от ССЗ было выявлено у пациентов с НТГ, особенно с нормальной гликемией натощак. Связь между постпрандиальной гликемией и смертностью была линейной, в то время как сходная ассоциация с гликемией натощак отсутствовала.

Контроль гликемии и сердечно-сосудистый риск

Хотя в нескольких проспективных исследованиях доказано, что постпрандиальная гипергликемия повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, тем не менее возможность уменьшения этого риска путем снижения уровня глюкозы крови через 2 ч после нагрузки пока не установлена. В исследовании STOP-NIDDM было выявлено статистически значимое снижение частоты ССЗ у больных с НТГ, получавших акарбозу, по сравнению с плацебо [70]. Акарбоза снижает именно постпрандиальную гликемию. Следует отметить низкую статистическую силу анализа из-за очень небольшого числа конечных точек.

Дизайн исследования UKPDS - самого крупного клинического исследования у больных СД2 – не предполагал проверку гипотезы о том, что интенсифицированная сахароснижающая терапия может снизить риск развития ИМ, хотя он уменьшился на 16% (пограничная статистическая значимость) по сравнению с таковым на стандартной терапии. В этом исследовании постпрандиальную гликемию не измеряли. В течение 10 лет разница в концентрациях HbA_{1c} между группами больных, получавших интенсифицированную и стандартную сахароснижающую терапию, составила всего 0,9% (7,0 и 7,9% соответственно). Более того, препараты, которые изучались в этом исследовании, в том числе производные сульфонилмочевины, инсулин длительного действия и метформин, в основном влияют на гликемию натощак, а не постпрандиальную гликемию. German Diabetes Intervention Study – это единственное исследование, в которое включали пациентов с вновь выявленным СД2. Оно показало, что контроль постпрандиальной гликемии (через 1 ч после завтрака) оказывает более выраженное влияние на сердечно-сосудистую и общую смертность, чем уменьшение гликемии натощак [72]. В течение 11 лет неадекватный контроль гликемии натощак не сопровождался существенным повышением риска смерти или ИМ, в то время как недостаточный контроль постпрандиальной гликемии ассоциировался со значением увеличением смертности. Дополнительным подтверждением служат результаты мета-анализа 7 длительных исследований, в которых изучалось влияние акарбозы у больных СД2. Риск ИМ в группе акарбозы достоверно снизился по сравнению с группой плацебо [72].

Зависимость частоты коронарной болезни сердца при сахарном диабете от пола

В среднем возрасте риск КБС у мужчин в 2-5 раз выше, чем у женщин [74,75]. Во фрамингемском исследовании впервые показано, что у женщин с СД в определенной степени утрачивается протективный эффект в отношении КБС [76]. Причина более высокого относительного риска КБС у женщин с СД по сравнению с мужчинами остается неясной. При мета-анализе 37 проспективных когортных исследований, включавших в себя 447064 больных СД, изучали зависимость риска коронарной смертности от пола [81]. У больных СД она была выше, чем у людей, не страдающих СД (5,4 и 1,6%, соответственно). У женщин с СД относитель-

ный риск был значительно выше (3,50; 95% доверительный интервал 2,70-4,53), чем у мужчин (2,06; 95% доверительный интервал 1,81-2,34).

Обмен глюкозы и цереброваскулярная болезнь

Диабет и инсульт

Цереброваскулярная болезнь является одной из главных причин заболеваемости и смертности больных СД1 и СД2. В нескольких крупных популяционных исследованиях была подтверждена более высокая частота инсульта у пациентов с СД [85,88]. По данным 15-летнего проспективного исследования, проводившегося в Финляндии, СД является мощным фактором риска развития инсульта (у мужчин 3,4; у женщин 4,9) [82]. СД может также привести к развитию микроатером в мелких сосудах и лакунарного инсульта, который является одним из самых распространенных подтипов ишемического инсульта. Наличие СД у больного инсультом или гипергликемии в острую фазу нарушения мозгового кровообращения сопровождается повышением смертности, ухудшением неврологических исходов и более выраженной инвалидизацией [82,90-101].

Информации о риске инсульта у больных СД1 значительно меньше, чем у пациентов с СД2. В международном исследовании, проводившемся ВОЗ, было выявлено увеличение цереброваскулярной смертности у больных СД1, хотя оно значительно отличалось в разных странах [103]. В финском когортном исследовании (более 5000 пациентов с СД1) было показано, что к возрасту 50 лет (т.е. через 20-40 лет после начала СД) риск острого инсульта соответствует риску острых коронарных осложнений и не зависит от пола [44]. Наличие диабетической нефропатии было самым мощным предиктором инсульта и ассоциировалось с 10-кратным увеличением риска.

Нарушение толерантности к глюкозе и инсульт

Сведений о частоте бессимптомного СД и НТГ у больных инсультом значительно меньше. В австрийском исследовании [104] из 238 пациентов с инсультом СД имелся у 20% больных, вновь выявленный СД – у 16%, НТГ – у 23%, гипергликемия натощак – у 0,8%. У 20% пациентов значения гипергликемии нельзя было классифицировать из-за отсутствия результатов пробы с пероральной нагрузкой глюкозой. Таким образом, гомеостаз глюкозы был нормальным только у 20% пациентов. В итальянское исследование были включены 106 больных острым ишемическим инсультом без СД в анамнезе. При выписке нарушения обмена глюкозы определялись у 81 (84%) из них (НТГ у 39%, вновь диагностированный СД у 27%), а через 3 мес – у 62 (66%) [105].

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных с нарушениями обмена глюкозы

Хотя в развитых странах за последние десятилетия сердечно-сосудистая смертность снизилась, полагают, что у больных СД она уменьшилась в меньшей степени или вообще не изменилась [106]. В недавно завершенном исследовании было отмечено снижение сердечно-сосудистой заболеваемости на 50% у взрослых больных СД. Однако абсолютный риск сердечно-сосудистых заболеваний был в 2 раза выше, чем у людей без СД [161]. Необходимы дополнительные исследования для изучения этого вопроса в европейской популяции.

Необходимо также доказать, что профилактика и контроль постпрандиальной гипергликемии позволяют снизить сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность и риск других поздних осложнений у больных СД2. Следует также пересмотреть критерии диагностики гипергликемии [20]. Преждевременная смертность, ассоциирующаяся с нарушениями обмена глюкозы, регистрируется, в основном, у пациентов с НТГ [15,19]. В связи с этим очевидно, что необходимо уделять больше внимания пациентам с постпрандиальной гипергликемией. Первый шаг – идентификация таких пациентов путем систематического скрининга в группах высокого риска (см. выше). Оптимальным методом профилактики негативных последствий гипергликемии может быть профилактика развития СД2. В настоящее время проводятся контролируемые клинические исследования у пациентов с бессимптомной гипергликемией.

Индентификация высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний или диабета

Рекомендации	Класс	Уровень
Метаболический синдром сопровождается повышенным сердечно-сосудистым риском по сравнению с таковым в общей популяции, хотя по информативности он может не иметь преимуществ перед таблицами оценки риска на основании основных сердечно-сосудистых факторов риска (гипертония, курение, гиперхолестеринемия)	II	B
Существует несколько методов оценки сердечно-сосудистого риска, которые могут быть использованы у пациентов, страдающих и не страдающих СД	I	A
Оценка риска СД2 должна быть частью стандартной оценки риска	II	A
Пациентам с ССЗ необходимо проводить пероральную пробу с нагрузкой глюкозой	I	B

Рекомендации	Класс	Уровень
При наличии высокого риска СД2 следует рекомендовать модификацию образа жизни и при необходимости проводить фармакотерапию с целью снижения риска развития СД. Такая стратегия может снизить риск развития ССЗ	I	A
Пациентам с СД следует рекомендовать физическую активность с целью снижения сердечно-сосудистого риска	I	A

Метаболический синдром

В 1988 году Reaven [118] описал синдром, включавший в себя инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, гипергликемию, повышение уровня триглицеридов, снижение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и высокое артериальное давление (АД). В последующем этот синдром получил название «метаболического синдрома» [120]. Недавно было предложено считать компонентами этого синдрома маркеры воспаления, микроальбуминурию, гиперурикемию и нарушения фибринолиза и свертывания [121].

Определения

В настоящее время существует, по крайней мере, 5 определений метаболического синдрома, предложенных ВОЗ в 1998 г. [122] (пересмотрено в 1999 г. [4]), Европейской группой по изучению инсулинорезистентности (EGIR) в 1999 г. [124,125], Советом экспертов национальной образовательной программы по холестерину (ATP III NCEP) в 2001 г. [126,127], Американской ассоциацией клинических эндокринологов (AACE) в 2003 г. [128,129] и Международной федерацией диабета (IDF) [130]. Критерии ВОЗ и EGIR были предназначены, в основном, для исследовательских целей, а критерии NCEP и AACE – для клинической практики. Критерии IDF 2005 года также нацелены на клиническую практику. Различные критерии приведены в полном тексте рекомендаций (www.escardio.org).

Связь между метаболическим синдромом и заболеваемостью/смертностью изучалась в немногочисленных исследованиях. В нескольких исследованиях, проводившихся в Европе, было показано, что метаболический синдром ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности [131-134], однако результаты нескольких американских исследований оказались неоднозначными. У 2341 взрослых американцев в возрасте 30-75 лет, принимавших участие в NHANES II, метаболический синдром сопровождался умеренным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, но не оказывал достоверного влияния на риск смерти от любых причин, КБС или инсульта [136]. В San Antonio Heart Study после исключения больных СД относительный риск общей смертности, ассоциировавшийся с метаболическим синдромом, значительно снизился с 1,45 (1,07-1,96) до 1,06 (0,71-1,58) при использовании критериев NCEP и с 1,23 (0,90-1,66) до 0,81 (0,53-1,24) при использовании модифицированных критериев ВОЗ [127]. Недавно было показано, что критерии NCEP имеют меньшее предсказательное значение, чем существующие модели оценки вероятности СД2 или ССЗ [138]. Lawlor и соавт. [139] установили, что наличие метаболического синдрома по предсказательной ценности сопоставимо с отдельными его компонентами. Это указывает на нецелесообразность объединения отдельных факторов риска в синдром при оценке вероятности сердечно-сосудистой смертности. Критерии диагностики метаболического синдрома по информативности уступают количественным показателям.

Таблицы риска

Еще в 1967 г. во фрамингемском исследовании были выделены основные сердечно-сосудистые факторы риска, в том числе пол, возраст, систолическое АД, общий холестерин, курение сигарет и СД. Недавно к ним были отнесены также холестерин ЛВП и гипертрофия левого желудочка [140]. Индексы риска изучались в различных популяциях [141-149]. На основании сравнительных исследований был сделан вывод о том, что абсолютный риск может отличаться в разных выборках, в то время как относительный риск является сходным. Была сопоставлена предсказательная ценность критериев метаболического синдрома, предложенных NCEP, и фрамингемского индекса сердечно-сосудистого риска. Результаты San Antonio Study [138] показали, что фрамингемский индекс позволяет предсказать сердечно-сосудистый риск точнее, чем метаболический синдром. Это не удивительно, так как фрамингемский индекс был специально разработан для оценки вероятности сердечно-сосудистых осложнений и в отличие от метаболического синдрома включает в себя курение.

Недавно был предложен European Heart Score (Европейский сердечный индекс) на основании объединения результатов наблюдения более 200000 мужчин и женщин [150]. В когортных исследованиях не были использованы единые критерии диагностики СД, поэтому последний не был включен в индекс риска. Однако указано, что наличие СД позволяет отнести пациента к группе высокого риска. Результаты ряда когортных исследований, особенно DECODE, свидетельствуют о том, что гликемия натощак или через 2 ч после нагрузки глюкозой являются независимыми факторами риска общей и сердечно-сосудистой смертности даже у пациентов без диагностированного СД [15,19,20,69]. Группа исследователей DECODE разработала индекс сер-

дечно-сосудистого риска. В настоящее время он является единственным индексом, включающим в себя НТГ или гипергликемию натощак [157].

В 1982 г. в отчете экспертного комитета ВОЗ по профилактике КБС была предложена популяционная стратегия борьбы с ССЗ путем модификации образа жизни и факторов окружающей среды, определяющих высокую распространенность КБС. Даже небольшое снижение абсолютного риска на уровне всей популяции приводит к улучшению здоровья очень большого числа людей [158]. Эффективность такого подхода была установлена в Финляндии [159]. Для системы здравоохранения необходимо иметь инструмент, позволяющий оценить сердечно-сосудистый риск на основании легко доступной информации. Финский индекс риска диабета (FINDRISC) позволяет предсказать 10-летний риск развития СД2 с точностью 85%. Кроме того, он дает возможность выявить бессимптомный диабет и НТГ [32,111]. FINDRISC позволяет предсказать развитие ИМ и инсульта [163].

Профилактика прогрессирования сахарного диабета

Развитию СД2 часто предшествуют различные метаболические нарушения, включая НТГ, дислипидемию и инсулинорезистентность [170]. Хотя СД развивается не у всех пациентов с нарушениями метаболизма, тем не менее его риск у таких людей повышен. В клинических исследованиях было показано [174-178], что модификация образа жизни и фармакотерапия позволяют предупредить или, по крайней мере, затормозить развитие СД2 у пациентов высокого риска.

В шведском исследовании (Malmo) физическая активность и снижение массы тела в течение 5 лет у пациентов с НТГ снизили риск развития СД2 более чем вдвое по сравнению с контрольной группой [174].

В китайском исследовании 577 пациентов с НТГ были рандомизированы на 4 группы: только физические нагрузки, только диета, диета + нагрузка и контроль [175]. Кумулятивная частота развития СД2 в течение 6 лет в первых трех группах была значительно ниже, чем в контрольной (41%, 44%, 46% и 68%, соответственно).

В финском исследовании снижение массы тела, по крайней мере, на 5% на фоне программы интенсивной диетотерапии и физических упражнений у мужчин и женщин среднего возраста с избыточной массой тела и НТГ привело к снижению риска развития СД2 на 58% ($p<0,001$) [176]. Снижение риска было прямо связано с выраженностью изменений образа жизни, в частности СД в течение 1 года не развился ни у одного из пациентов, достигших, по крайней мере, 4-х целей вмешательства [108,179].

В исследовании US Diabetes Prevention Programme было показано, что модификация образа жизни у взрослых американцев с избыточной массой тела и НТГ снижает частоту развития СД2 на 58% [109]. Целью программы было снижение массы тела, по крайней мере, на 7% и увеличение физической активности, по крайней мере, до 150 мин в неделю. Кумулятивная частота СД в группах пациентов, получавших немедикаментозную профилактику или метформин, и в контрольной группе составила 4,8, 7,8 и 11,0 на 100 человеко-лет, соответственно. Таким образом, одного случая СД можно избежать путем модификации образа жизни у 7 пациентов с НТГ в течение 3-х лет или применения метформина у 14 пациентов.

С учетом этих результатов американская ассоциация диабета и Национальный институт диабета, желудочно-кишечных и почечных заболеваний (NIDDK) рекомендовали проводить скрининг гипергликемии у всех людей в возрасте старше 45 лет с ИМТ $\geqslant$ 25 кг/м^2. Пациентам с преддиабетом целесообразно рекомендовать программу диетотерапии и физических тренировок [180]. У пациентов с метаболическим синдромом повышен риск ССЗ и смертности [131,132,136], поэтому модификация образа жизни у пациентов с ожирением или гипергликемией должна способствовать улучшению общего состояния здоровья и увеличению ожидаемой продолжительности жизни. Число пациентов, которых необходимо пролечить (NNT), чтобы предупредить один случай СД2 путем модификации образа жизни у больных НТГ очень низкое (табл. 4).

В недавно завершенном индийском исследовании (Indian Diabetes Prevention Programme) модификация

Таблица 4. Результаты немедикаментозной профилактики СД2 у пациентов с НТГ в 4-х исследованиях

Исследование	Размер когорты	Средний ИМТ, кг/м^2	Длительность, лет	Снижение ОР, %	Снижение АР, %	NNT
Malmo [174]	217	26,6	5	63	18	28
DPS [108]	523	31,0	3	58	12	22
DPP [109]	2161*	34,0	3	58	12	21
Dq Qing [175]	500	25,8	6	46	27	25

ОР – относительный риск, АР – абсолютный риск, NNT – число больных, которых необходимо пролечить для профилактики одного случая диабета в течение 12 мес.

* группы пациентов, получавших плацебо или немедикаментозные меры (диета и нагрузка)

образа жизни и метформин в одинаковой степени снижали частоту развития СД, однако их комбинация не привела к улучшению результатов профилактики [37].

В исследовании DREAM [268,318] изучалась эффективность рамиприла и розиглитазона в профилактике развития СД у пациентов с НТГ и/или нарушенной гликемией натощак. Первичной конечной точкой были СД или смерть. Медиана длительности наблюдения составила 3 г. Частота комбинированной конечной точки достоверно не отличалась в группах рамиприла и плацебо (18,1% и 19,5%, соответственно; отношение шансов 0.91, 95% доверительный интервал 0,81-1,03). В то же время, розиглитазон значительно снизил частоту конечной точки по сравнению с плацебо (11,6% и 26,0%, соответственно; отношение шансов 0,40; доверительный интервал 0,35-0,46; p<0,0001). Общая частота сердечно-сосудистых исходов достоверно не отличалась между группами розиглитазона и плацебо. Однако в группе розиглитазона было отмечено значительное увеличение массы тела (p<0,0001) и числа случаев сердечной недостаточности (0,5% и 0,1%; p<0,01). Дизайн исследования DREAM не предполагал анализа сердечно-сосудистых исходов, так как для этого требовалось увеличение длительности наблюдения. Длительное наблюдение необходимо также для того, чтобы оценить, сохранится ли профилактический эффект розиглитазона после его отмены или нет. Таким образом, розиглитазон до получения дополнительных данных нельзя считать адекватным средством профилактики ССЗ у пациентов с нарушенным обменом глюкозы. Исследование IDPP-1 показало, что модификация образа жизни и метформин позволяют предупредить СД2 у индийцев с НТГ [37].

Исследование STOP-NIDDM впервые показало, что снижение постпрандиальной гликемии эффективно в профилактике острых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НТГ [70]. В исследовании NHANES III было установлено, что контроль холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), холестерина ЛВП и АД у пациентов с метаболическим синдромом (без диабета и КБС) приводит к снижению риска коронарных осложнений на 51% у мужчин и 43% у женщин. Снижение этих факторов риска до оптимальных уровней привело бы к профилактике 81% и 82% исходов, соответственно [183].

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний путем увеличения физической активности

Регулярные физические нагрузки сопровождаются снижением сердечно-сосудистой и общей смертности [186-191]. В исследовании Aerobic Cetner Longitudinal Study невысокая физическая активность ассоциировалась с увеличением относительного риска смерти от любых причин [186]. Физические нагрузки вызывали снижение сердечно-сосудистой смертности у больных СД [191]. У людей, занимающихся физическим трудом, сердечно-сосудистая смертность была на 40% ниже, чем у людей, чья работа не связана с физическими нагрузками. Высокая и умеренная физическая активность ассоциировалась со снижением сердечно-сосудистой смертности на 33% и 17% по сравнению с таковой у людей, ведущих малоподвижный образ жизни [190]. Таким образом, снижение сердечно-сосудистого риска под влиянием физических нагрузок у больных СД может быть сопоставимо с эффектом фармакотерапии. ADA, эксперты NCEP и IDF (Европейский регион) рекомендовали физическую активность в качестве меры первичной и вторичной профилактики ССЗ у больных СД [127,193,194]. Уровень физической активности можно оценить с помощью простых вопросников и шагометров. Важно, чтобы медицинские работники рекомендовали больным СД увеличение физической активности.

Снижение сердечно-сосудистого риска

Рекомендации	Класс	Уровень
Структурированное обучение пациентов позволяет улучшить контроль метаболизма и АД	I	A
Модификация образа жизни улучшает контроль метаболизма	I	A
Самостоятельное мониторирование глюкозы улучшает контроль гликемии	I	A
Близкий к норме контроль гликемии (HbA_{1c}<6,5%)		
снижает риск микрососудистых осложнений	I	A
снижает риск макрососудистых осложнений	I	A
Интенсифицированная инсулинотерапия снижает заболеваемость и смертность больных СД1	I	A
Ранняя эскалация сахароснижающей терапии приводит к снижению заболеваемости и смертности больных СД2	IIa	B
При неадекватном контроле гликемии у больных СД2 следует обсуждать возможность назначения инсулина	IIb	C
У пациентов с избыточной массой тела и СД2 в качестве препарата первого ряда следует использовать метформин	IIa	B

Модификация образа жизни

Хроническая гипергликемия при СД1 и СД2 приводит к развитию микрососудистых осложнений со стороны сетчатки и почек и макрососудистых осложнений со стороны сердца, головного мозга и нижних конечностей, а также нейропатии с поражением вегетативной

и периферической нервной системы [286-294]. Макрососудистые осложнения встречаются примерно в 10 раз чаще, чем тяжелые микрососудистые осложнения. Их обнаруживают еще до развития явного СД2 [295-297]. Гипергликемия является одним из сосудистых факторов риска, которые часто объединяют в метаболический синдром [118,131,135,300]. В связи с этим фармакотерапия должна быть комплексной и проводиться на фоне немедикаментозных мер, включающих в себя модификацию образа жизни и самостоятельное мониторирование гликемии [301-305]. Большое значение имеет прекращение курения.

Перед рандомизацией пациенты, включенные в UKPDS, в течение 3-х мес получали немедикаментозное лечение. На фоне снижения массы тела в среднем на 5 кг уровень HbA_{1c} снизился примерно на 2% (до значения, близкого к 7%) [303]. Следовательно, немедикаментозные мероприятия, по крайней мере, не уступают по эффективности сахароснижающей терапии, которая снижает средний урововень HbA_{1c} на 1,0-1,5% (табл. 5).

Немедикаментозные меры включают в себя физические нагрузки по 30 мин, по крайней мере, 5 раз в неделю, снижение калорийности пищи до 1500 ккал/сут, ограничение потребления жиров до 30-35% от общей калорийности пищи (10% мононенасыщенных жирных кислот, например, оливковое масло), увеличение потребления клетчатки до 30 г/сут, ограничение потребления жидких моно- и дисахаров [108,109,301,303,307,308].

При решении вопроса о лечении необходимо учитывать наличие сопутствующих болезни артериальной гипертонии, дислипидемии и микроальбуминурии [131,135,275,298-300]. Наличие инсулинорезистентности и висцерального ожирения имеет ключевое значение для выбора адекватной терапии не только гипергликемии, но и артериальной гипертонии и дислипидемии [269-300]. Уменьшение различных факторов риска у пациентов с СД2 приводит к значительному улучшению исходов [309]. В исследовании Steno лечение гипергликемии, артериальной гипертонии и дислипидемии в сочетании с применением ацетилсалициловой кислоты у пациентов высокого риска с микроальбуминурией сопровождалось снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов более чем на 50% (NNT составило всего 5 за 8 лет) (p=0,008). Коррекция факторов риска оказалась высоко- эффективной в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждало результаты UKPDS. В исследовании Steno-2 далеко не всегда удавалось достичь целевых значений факторов риска. Труднее всего было обеспечить необходимое снижение уровня HbA_{1c} (рис. 5).

Таблица 5. Эффективность сахароснижающих средств у больных СД2 [53,54,331]

Препараты	Среднее снижение HbA_{1c} (%)
Ингибиторы альфа-глюкозидаз	0,5-1,0
Бигуаниды	1,0-1,5
Глиниды	0,5-1,5
Глитазоны	1,0-1,5
Инсулин	1,0-2,0
Производные сульфонилмочевины	1,0-1,5

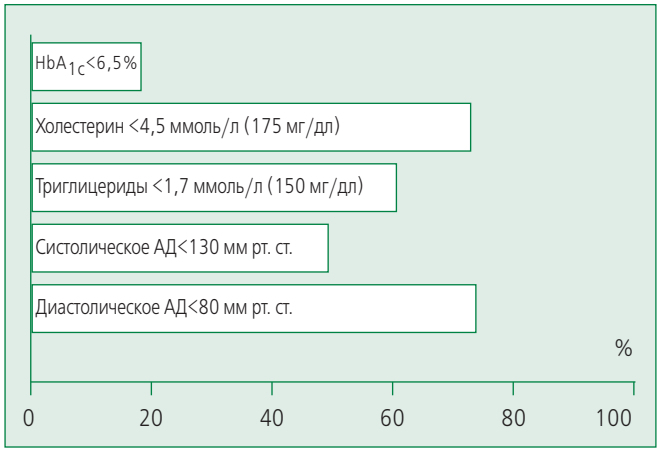


Рис. 5. Процент больных, достигших целевых уровней интенсифицированной терапии в исследовании Steno-2 [309]

Этот факт, выявленный также в исследовании UKPDS [71,291], демонстрирует целесообразность комбинированной сахароснижающей терапии по аналогии с лечением артериальной гипертонии. Достижение целевых значений факторов риска имеет ключевое значение при лечении СД. При наличии признаков поражения сосудов (микро- или макро-) всем пациентам с СД следует назначать антитромбоцитарные средства, особенно ацетилсалициловую кислоту [309,310]. Целевые уровни факторов риска приведены в табл. 13. Следует подчеркнуть необходимость снижения уровня HbA_{1c} до целевого значения, что определяет целесообразность ранней эскалации сахароснижающей терапии.

Контроль гликемии

Связь с микроангиопатией и нейропатией

Рандомизированные контролируемые исследования убедительно доказали, что жесткий контроль гликемии позволяет снизить риск развития диабетической микроангиопатии и нейропатии [71,286,287,291,309,314] и оказывает благоприятное влияние на течение ССЗ [288-291,295]. Нефропатия ускоряет их прогрессирование, а автономная нейропатия может маскировать сердечно-сосудистые симптомы. Необходимо ежегодно проводить скрининг на микроальбуминурию и ретинопатию.

Интенсифицированная сахароснижающая терапия, обеспечивающая снижение уровня HbA_{1c} до близких к норме значений, вызывала значительное снижение частоты и тяжести микрососудистых и нейропатических осложнений у больных СД1 и СД2. Ее эффективность доказана не только при первичной, но и при вторичной профилактике [71,286,287,314]. В исследованиях DCCT и UKPDS выявлена линейная связь между уровнем HbA_{1c} и микрососудистыми осложнениями [287,295]. В DCCT снижение концентрации HbA_{1c} на 10% ассоциировалось со снижением риска развития и прогрессирования ретинопатии на 40-50%, хотя абсолютное снижение риска было менее значительным при уровнях HbA_{1c} менее 7,5%. В исследовании UKPDS снижение уровня HbA_{1c} на каждый 1,0% сопровождалось уменьшением риска микрососудистых осложнений на 25%, хотя и в этом случае абсолютный риск был достаточно низким при концентрации HbA_{1c} менее 7,5%. При наличии нефропатии и ретинопатии необходимо дополнительное лечение, включая адекватный контроль АД с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/или блокаторов рецепторов ангиотензина II, и прекращение курения.

Связь с макроангиопатией

Связь гипергликемии с макроангиопатией менее очевидна, чем с микроангиопатией [71,286,288,295, 309,310,314]. В исследовании EDIC показано, что жесткий контроль гликемии (средний уровень HbA_{1c} близкий к 7% в течение первых 7-10 лет) вызывает снижение частоты сердечных на 42% [316]. Риск ИМ и инсульта, а также смерти от ССЗ снизился на 57%. Единственным фактором, который мог повлиять на результаты исследования, была более высокая частота микроальбуминурии и протеинурии у больных с недостаточным контролем гликемии (эти осложнения прямо зависят от контроля гликемии). Снижение уровня HbA_{1c} оказалось главным фактором, определявшим снижение сердечно-сосудистого риска. Снижение концентрации HbA_{1c} на каждый 1,0% ассоциировалось с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений на 21%. В исследовании UKPDS такое же снижение уровня HbA_{1c} вызывало снижение частоты ИМ на 14%, а также смертности от диабета и общей смертности [71,295]. В исследовании KUMAMOTO более низкие уровни HbA_{1c} (7,0 против 9,0%) ассоциировались со снижением частоты сердечно-сосудистых исходов в течение 10 лет более чем в 2 раза по сравнению с контролем. Однако эта разница не достигла статистической значимости из-за низкого абсолютного числа исходов [315].

Практически во всех проспективных исследованиях увеличение риска макрососудистых осложнений отмечалось при показателях гликемии, незначительно превышавших норму или находившихся на верхней границе нормы [292,295-297]. Уровни глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозы позволяют точнее предсказать риск сердечно-сосудистых исходов, чем гликемия натощак [15,62,63,178]. Снижение постпрандиальной гликемии с помощью ингибитора альфа-глюкозидазы предупреждало развитие явного СД2 на стадии НТГ и сопровождалось снижением частоты сердечно-сосудистых исходов. Однако число осложнений было относительно небольшим, поэтому эти результаты следует интерпретировать с осторожностью [70,178]. При анализе результатов рандомизированных исследований с применением ингибитора альфа-глюкозидазы была подтверждена профилактическая эффективность контроля постпрандиальной гликемии [73]. Инсулинорезистентность является еще одним мощным фактором риска ССЗ [131,135,300]. Контроль постпрандиальной гликемии оказывал благоприятное влияние на другие компоненты метаболического синдрома, такие как артериальная гипертония и нарушения липидного обмена [319]. Уменьшение инсулинорезистентности и уровня HbA_{1c} в исследовании PROACTIVE ассоциировалось со снижением риска смерти, ИМ и инсульта на 16% (абсолютная разница 2,1%; NNT=49) [320].

Связь с острым коронарным синдромом

Результаты большого числа исследований свидетельствуют о том, что уровни сахара крови при поступлении больных острым коронарным синдромом (ОКС) тесно коррелируются с риском ближайших и поздних исходов [393,321-324]. Более высокие концентрации сахара крови у больных СД, в том числе впервые выявленным, позволяли предсказать ухудшение прогноза как в стационаре, так и после выписки [319-324]. В исследовании DIGAMI изучалась эффективность снижения острой гипергликемии, выявленной при поступлении у больных с ОКС с помощью инфузии инсулина-глюкозы. В течение 24 ч гликемия значительно снизилась в основной группе. Абсолютное снижение смертности составило 11% (NNT=9). Благоприятный эффект сохранялся через 3,4 года (снижение относительного риска смерти примерно на 30%) [323,325]. DIGAMI 2 подтвердило, что контроль гликемии позволяет предсказать риск смерти через 2 года, хотя клинически значимой разницы между различными схемами сахароснижающей терапии выявлено не было [326]. В недавно опубликованном исследовании, в котором больных наблюдали в течение всего 3-х мес, снижение уровня гликемии ассоциировалось с уменьшением смертности больных СД, перенесших ИМ, хотя инсулинотерапия сама по себе не снижала риска смерти [66].

Влияние снижения острой гипергликемии у больных СД и ОКС изучалось также в регистре ИМ (Schwabing Myocardial Infarction Registry). Если бы все остальные вмешательства в равной мере применялись у пациентов без

СД и с СД, то контроль гликемии приводил к «нормализации» смертности в течение первых 24 ч, а госпитальная летальность была бы сопоставимой у больных, страдавших и не страдавших СД.

Современные методы контроля гликемии

При СД1 золотым стандартом является интенсифицированная инсулинотерапия, предполагающая адекватную диетотерапию и самостоятельное мониторирование уровней глюкозы крови. Целью ее является снижение уровня HbA_{1c}<7%. При титровании дозы инсулина необходимо учитывать частоту эпизодов гипогликемии (частота тяжелых гипогликемических реакций в идеале должна быть ниже 15 на 100 человеко-лет [310,328]).

При СД2 цели фармакотерапии однозначно не определены. Различные ассоциации диабетологов рекомендуют снижать уровень HbA_{1c} до 7,0 или 6,5% [310,328,329] (табл. 6).

К сожалению, в исследованиях UKPDS и Steno 2-го целевого контроля гликемии в течение длительного срока удалось добиться у меньшинства больных [71,309]. Основным достижением в борьбе с СД2 было внедрение комбинированной терапии, польза которой была первоначально показана в исследовании UKPDS [330]. Комбинированное лечение рекомендуют назначать на более ранних этапах, чтобы добиться максимального эффекта и свести к минимуму нежелательные реакции.

Основанием для подобного подхода является тот факт, что при применении средних доз сахароснижающих средств степень снижения гликемии составляет около 80% от максимальной. При этом уменьшаются побочные эффекты, такие как увеличение массы тела, желудочно-кишечный дискомфорт и гипогликемические реакции [331]. Если пероральные сахароснижающие средства в адекватных дозах и в комбинации с немедикаментозными методами не позволяют достичь целевого контроля гликемии, целесообразно раннее назначение инсулина. Основными факторами, определяющими выбор терапии, являются индекс массы тела (ИМТ), риск гипогликемии, почечная и сердечная недостаточность (табл. 7) [331].

При подборе сахароснижающей терапии следует учитывать стадию болезни и метаболический фенотип [331-334], а также характер нарушения гомеостаза глюкозы (табл. 8). При отсутствии противопоказаний важным компонентом сахароснижающей терапии (как монотерапии, так и комбинированной) является метформин [291].

Таблица 6. Целевые показатели контроля гликемии у больных СД [107,110.420]

Организация	HbA1c, %	Гликемия натощак, ммоль/л	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л
ADA	<7	⩽6,7 (120)	Нет
IDF-Europe	⩽6,5	⩽6,0 (108)	⩽7,5 (135)
AACE	⩽6,5	⩽6,0 (108)	<7,8 (140)

ADA – Американская ассоциация диабета, AACE – американская ассоциация клинических эндокринологов, IDF – международная федерация диабета. В скобках – мг%

Таблица 7. Возможные побочные эффекты сахароснижающих средств у больных СД2 [331]

Возможные проблемы	Препараты, применения которых следует избегать
Прибавка массы тела	Производные сульфонилмочевины, глиниды, глитазоны, инсулин
Желудочно-кишечные нарушения	Бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы
Гипогликемия	Производные сульфонилмочевины, глиниды, инсулин
Нарушение функции почек	Бигуаниды, производные сульфонилмочевины
Нарушение функции печени	Глиниды, глитазоны, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы
Нарушение функции сердца и легких	Бигуаниды, глитазоны

Таблица 8. Тактика выбора сахароснижающих средств с учетом нарушения гомеостаза глюкозы

Постпрандиальная гипергликемия	Ингибиторы альфа-глюкозидазы, коротко действующие производные сульфонилмочевины, глиниды, инсулин короткого действия или аналоги инсулина
Гипергликемия натощак	Бигуаниды, длительно действующие производные сульфонилмочевины, глитазоны, длительно действующие инсулин или аналоги инсулина
Инсулинорезистентность	Бигуаниды, глитазоны, ингибиторы альфа-глюкозидаз
Дефицит инсулина	Производные сульфонилмочевины, глиниды, инсулин

Эффективная многокомпонентная сахароснижающая терапия предполагает самостоятельное мониторирование уровня глюкозы крови. Схема мониторирования гликемии зависит от выбора сахароснижающих препаратов и метаболического фенотипа. Если целью лечения является близкая к норме гликемия, то следует учитывать уровень глюкозы крови не только натощак, но и после еды. Monnier и соавт. [312] показали, что для достижения адекватного контроля гликемии (HbA_{1c} < 8%) необходимо снижать постпрандиальную гликемию. Результаты недавнего мета-анализа продемонстрировали пользу мониторирования гликемии у больных СД2, не получающих инсулин [311,312].

Накапливаются данные о том, что близкий к норме контроль гликемии снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. Целевые показатели гликемии у больных СД1 и СД2 приведены в табл. 6. Однако их следует подбирать индивидуально с учетом риска гипогликемических и других нежелательных реакций.

Дислипидемия

Рекомендации	Класс	Уровень
Повышенный уровень ЛНП и низкий уровень ЛВП являются важными факторами риска у больных СД	I	A
Статины являются средствами первого ряда в лечении высокого уровня холестерина ЛНП у больных СД	I	A
У больных СД с ССЗ лечение статинами начинают независимо от исходного уровня холестерина ЛНП; целевое его значение составляет <1,8-2,0 ммоль/л (70-77 мг%)	I	B
Взрослым больным СД2, не страдающим ССЗ, статины следует назначать, если уровень холестерина ЛНП превышает 3,5 ммоль/л (135 мг%); целесообразно добиваться его снижения на 30-40%	IIb	B
Учитывая высокий риск развития ССЗ у всех больных СД1, достигших 40-летнего возраста, следует обсуждать возможность терапии статинами. В возрасте 18-39 лет (СД1 или СД2) статины следует применять только при наличии других факторов риска, таких как нефропатия, плохой контроль гликемии, ретинопатия, гипертония, гиперхолестеринемия, метаболический синдром или отягощенный семейный анализ по сосудистым заболеваниям	IIb	C
У больных СД и гипертриглицеридемией (более 2 ммоль/л, или 177 мг%), сохраняющейся после снижения уровня холестерина ЛНП до целевого значения на фоне терапии статинами, необходимо увеличить дозу статина, чтобы добиться снижения уровня холестерина не-ЛВП. В некоторых случаях возможна комбинированная терапия с использованием эзетимиба, никотиновой кислоты или фибратов	IIb	B

Эпидемиология

Дислипидемия является компонентом метаболического синдрома и преддиабета. У больных СД2 ее часто обнаруживают сразу после установления диагноза. Дислипидемия сохраняется, несмотря на сахароснижающую терапию, поэтому при наличии нарушений липидного обмена необходимы диета, модификация образа жизни и применение липидоснижающих препаратов. У большинства пациентов имеются умеренная гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина ЛВП и постпрандиальная гиперлипидемия. Уровни общего холестерина и холестерина ЛНП сходны с таковыми у пациентов без СД, однако частицы ЛНП являются плотными и имеют небольшие размеры. Такие ЛНП оказывают атерогенное действие. Кроме того, происходит накопление атерогенных ремнантных частиц, содержащих много холестерина.

Дислипидемия часто встречается у больных СД2. По данным исследования Botnia (4483 мужчин и женщин в возрасте 35-70 лет; 1697 больных СД и 798 пациентов с гипергликемией натощак), частота снижения уровня холестерина ЛВП (<0,9 ммоль/л [35 мг%] у мужчин и <1,0 ммоль/л [39 мг%] у женщин) и/или повышения уровня триглицеридов (>1,7 ммоль/л [151 мг%]) у больных СД была в 3 раза выше, чем у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе. У пациентов с гипергликемией натощак частота дислипидемии была в 2 раза выше, чем у здоровых людей [131]. В этом и других исследованиях дислипидемия у женщин была более выраженной, чем у мужчин.

Дислипидемия и сосудистый риск

Хотя уровни общего холестерина и холестерина ЛНП у больных СД2 сходны с таковыми у пациентов без СД, они являются важными сосудистыми факторами риска [335-337]. В исследовании UKPDS было показано, что увеличение уровня холестерина ЛНП на 1 ммоль/л (38,7 мг%) ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых исходов на 57%. Низкий уровень холестерина ЛВП также оказался важным фактором: его увеличение на 0,1 ммоль/л (4 мг%) сопровождалось снижением сердечно-сосудистого риска на 15% [336]. Учитывая сложное взаимодействие триглицеридов и других липопротеидов и вариабельность концентраций триглицеридов, очевидно, что подтвердить их прогностическое значение с помощью математических методов, таких как многофакторный регрессионный анализ, сложно. При мета-анализе популяционных когортных исследований было показано, что при увеличении уровня триглицеридов на 1 ммоль/л (89 мг%) сердечно-сосудистый риск повышается на 32% у мужчин и 76% у женщин [338]. С поправкой на уровень холестерина ЛВП степень повышения сердечно-сосудистого риска уменьшилась вдвое (37% у женщин

и 14% у мужчин), но сохранила статистическое значение. В крупном когортном исследовании у больных СД2, которых наблюдали в течение 7 лет, высокие уровни триглицеридов и низкие уровни холестерина ЛВП достоверно ассоциировались с риском коронарных осложнений и коронарной смерти [339].

Эффективность статинов

Вторичная профилактика

В крупных исследованиях эффективность статинов при вторичной профилактике у больных СД специально не изучалась, тем не менее при анализе результатов лечения более чем у 5000 таких пациентов было доказано, что они сопоставимы с таковыми у пациентов без СД (снижение риска как коронарных осложнений, так и инсульта).

В исследовании Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) симвастатин сравнивали с плацебо у 4444 больных КБС и уровнем общего холестерина 5,5-8 ммоль/л (193-309 мг%) [341]. Исходно 202 из больных страдали СД (средний возраст 60 лет, 78% мужчин). Эта подгруппа была небольшой и атипичной, так как у пациентов определялись гиперхолестеринемия, а содержание триглицеридов было невысоким (<2,5 ммоль/л, или 220 мг%). Изменения уровней липидов во время исследования у больных СД были сходными с таковыми у всех пациентов. Терапия симвастатином привела к снижению риска коронарных осложнений на 55% (p=0,002). Число больных СД было недостаточным для анализа влияния симвастатина на общую смертность, хотя она и снизилась на 43% [342]. При дополнительном анализе исследования 4S на основании исходных показателей гликемии плазмы были идентифицированы еще 483 больных СД. В этой когорте частота основных коронарных осложнений достоверно снизилась на 42%, а частота реваскуляризаций – на 48% [343]. Полученные данные подтверждены другими исследованиями [Health Protection Study (HPS)] (табл. 9). Очевидно, что снижение риска у больных СД сопоставимо с таковым у пациентов без СД. Учитывая более высокий абсолютный риск, число пациентов с СД, которых необходимо пролечить для профилактики одного сердечно-сосудистого исхода, ниже. Тем не менее, «остаточный» риск у больных СД остается высоким, несмотря на лечение статинами, что подчеркивает необходимость комплексного воздействия на различные факторы риска.

Степень снижения сердечно-сосудистого риска линейно зависит от степени снижения уровня ЛНП. Недавно была продемонстрирована важность дополнительного снижения концентрации холестерина ЛНП до более низких значений. В исследовании PROVE-IT сравнивали эффективность стандартной (правастатин 40 мг/сут) и интенсивной (аторвастатин 80 мг/сут) терапии статинами у 4162 больных с ОКС. Лечение начинали в течение первых 10-ти дней после развития ОКС и продолжали в течение, в среднем, 24-х мес [345]. Более интенсивная терапия (средний уровень холестерина ЛНП снизился до 1,6 ммоль/л, или 62 мг%) ассоциировалась с достоверным снижением сердечно-сосудистого риска на 16% по сравнению с таковым при

Таблица 9. Подгруппы больных СД в основных исследованиях эффективности статинов для вторичной профилактики и снижение риска у пациентов, страдавших и не страдавших СД

Исследование, число больных СД	Конечные точки	Лечение	Частота исходов, %		Снижение относ. риска, %	
			СД		Группы	
			Нет	Да	Все	СД
4S, n=202	Смерть от КБС или нефатальный ИМ	Симвастатин Плацебо	19 27	23 45	32	55
4S, n=483	Смерть от КБС или нефатальный ИМ	Симвастатин плацебо	19 26	24 38	32	42
HPS, n=3050	Основные коронарные исходы, инсульт или реваскуляризация	Симвастатин Плацебо	20 25	31 36	24	18
CARE, n=586	Смерть от КБС или нефатальный ИМ	Правастатин плацебо	12 15	19 23	23	25
LIPID, n=782	Смерть от КБС, нефатальный ИМ или реваскуляризация	Правастатин Плацебо	19 25	29 37	24	19
LIPS, n=202	Смерть от КБС, нефатальный ИМ или реваскуляризация	Флувастатин Плацебо	21 25	22 38	22	47
GREACE, n=313	Смерть от КБС, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, реваскуляризация или инсульт	Аторвастатин Стандартная терапия	12 25	13 30	51	58

стандартной терапии (средний уровень холестерина ЛНП 2,5 ммоль/л, или 97 мг%). В исследование PROVE-IT были включены 734 больных СД (18%). В этой выборке был достигнут сходный эффект.

В исследовании TNT сравнивали эффективности интенсивной и стандартной терапии статином (аторвастатин в дозах 80 и 10 мг/сут, соответственно) у 10001-го больного стабильной КБС [346]. Интенсивная терапия (средний уровень ЛНП 2,0 ммоль/л, или 77 мг%) привела к снижению сердечно-сосудистого риска на 22% по сравнению со стандартной (средний уровень ЛНП 2,6 ммоль/л, или 101 мг:). Медиана длительности наблюдения составила 4,9 г. Среди 1501-го больного СД 735 получали аторвастатин в дозе 10 мг/сут и 748 – в дозе 80 мг/сут. К концу исследования средние уровни холестерина ЛНП снизились до 2,6 ммоль/л (99 мг%) и 2,0 ммоль/л (77 мг%), соответственно. Первичную конечную точку зарегистрировали у 135-ти (17,9%) и 103-х (13,8%) больных, соответственно (отношение шансов 0,75; p=0,026). Достоверная разница между двумя группами была также выявлена при анализе времени до развития цереброваскулярных осложнений (0,69; 95% доверительный интервал 0,48-0,98; p=0,037) и любых сердечно-сосудистых исходов (0,85; 95% доверительный интервал 0,73-1,00; p=0,044) [181].

Цели вторичной профилактики

На основании результатов рандомизированных контролируемых исследований третья рабочая группа Европейских обществ по профилактике ССЗ в клинической практике [347] рекомендовала снижать уровень общего холестерина у больных ССЗ до <4,5 ммоль/л (174 мг%), а уровень холестерина ЛНП – до <2,5 ммоль/л (97 мг%). Этот целевой уровень холестерина ЛНП соответствует рекомендациям ATP III NCEP (США) [348]. Рекомендации NCEP были недавно пересмотрены с учетом результатов последних рандомизированных контролируемых исследований [348]. У пациентов, относящихся к группе очень высокого риска (например, страдающих СД и ССЗ), предложено снижать уровень холестерина ЛНП до 1,8 ммоль/л (70 мг%) и менее.

Первичная профилактика

Учитывая высокий сердечно-сосудистый риск у больных СД и высокую их летальность, ассоциирующуюся с первым исходом, снижение уровней липидов является важным компонентом стратегии первичной профилактики у больных СД2. Это подтверждает анализ результатов лечения в крупных когортах больных СД, включенных в исследованиях HPS [344] и ASCOT-LLA [349]. В последнем исследовании аторвастатин в дозе 10 мг сравнивали с плацебо у 10305 больных артериальной гипертонией с уровнем общего холестерина не натощак 6,5 ммоль/л (251 мг%) или менее; 2532 из них страдали СД2. В течение, в среднем, 3,3 лет терапия аторвастатином привела к снижению риска нефатального ИМ и смерти от ИБС, на 36%. У пациентов с СД (n=2532) был достигнут сходный эффект, хотя число исходов (n=84) было недостаточным для надежной оценки. В исследовании HPS принимали участие 2912 больных СД без клинических проявлений ССЗ [344]. В этой выборке снижение сердечно-сосудистого риска при лечении симвастатином в дозе 40 мг/сут составило 33% (p=0,0003). В исследовании CARDS сравнивали аторвастатин 10 мг и плацебо у больных СД2 (в возрасте 40-75 лет) без высокого уровня холестерина (исходный ЛНП 3,0 ммоль/л, или 116 мг%), у которых имелся, по крайней мере, один сердечно-сосудистый фактор риска: артериальная гипертония, ретинопатия, протеинурия или курение. Медиана длительности наблюдения составила 3,9 г. Снижение риска основных сердечно-сосудистых исходов составило 37% (p=0,001). Во всех трех исследованиях эффективность лечения была близкой при различных исходных уровнях холестерина ЛНП и других липидов [350].

Цели первичной профилактики

В рекомендациях Европейских обществ целевые уровни липидов при первичной профилактике у больных СД соответствуют таковым у больных с ССЗ: общий холестерин <4,5 ммоль/л (174 мг%) и холестерин ЛНП <2,5 ммоль/л (97 мг%). Эти рекомендации распространяются на больных СД1 и протеинурией [347]. В рекомендациях ATP III пациенты с СД без клинических проявлений ССЗ отнесены к группе высокого риска, а рекомендуемый целевой уровень холестерина ЛНП составляет <2,6 ммоль/л (100 мг%). В исследованиях HPS и CARDS у больных СД с низкими уровнями холестерина ЛНП эффект статинов был сопоставим с таковыми у пациентов с более высокими концентрациями холестерина ЛНП. В связи с этим возникает вопрос о том, следует ли начинать лечение статином у больных с уровнем холестерина ЛНП<2,6 ммоль/л (100 мг%). В настоящее время решение рекомендуется принимать с учетом общего риска [346]. У пациентов с СД, относящихся к группе более низкого риска, гиполипидемическая терапия может быть начата, если уровень холестерина ЛНП повышается до 3,4 ммоль/л (131 мг%). В последнем руководстве ADA у больных СД с уровнем общего холестерина >3,5 ммоль/л (135 мг%) рекомендовано начинать лечение статином с целью снижения концентрации холестерина ЛНП на 30-40% независимо от исходного его уровня [351].

У больных СД1 пожизненный риск развития ССЗ также высокий, однако целесообразность применения статинов для первичной профилактики не доказана.

Исследования фибратов

Эффективность фибратов в рандомизированных контролируемых исследованиях изучена в меньшей степени. В исследовании VAHIT гемфиброзил сравнивали с плацебо у 2531-го мужчины со стабильной КБС и низким уровнем холестерина ЛВП (0,8 ммоль/л, или 31 мг%) и близким к норме уровнем холестерина ЛНП (2,8 ммоль/л, или 108 мг%). В течение, в среднем, 5,1 г. лечение гемфиброзилом привело к снижению риска нефатального ИМ и смерти от ИБС на 22% по сравнению с плацебо (p=0,006). У 309 больных СД частота коронарной смерти, инсульта и ИМ снизилась на 32% (коронарная смертность на 41%, а риск инсульта на 40%). Терапия гемфиброзилом не влияла на уровень холестерина ЛНП, но повышала уровень холестерина ЛВП на 6% и снижала содержание триглицеридов на 31% [353,354].

В исследовании FIELD сравнивали эффективность микронизированного фенофибрата (200 мг/сут) и плацебо у больных СД2 с ССЗ (n=2131) и без них (n=7664) [355]. Средняя длительность наблюдения составила 5 лет. Лечение фенофибратом привело к снижению относительного риска развития нефатального ИМ и коронарной смерти на 11% (отношение шансов 0,89; 95% доверительный интервал 0,75-1,05; p=0,16). Частота нефатального ИМ достоверно снизилась (отношение шансов 0,76; 95% доверительный интервал 0,62-0,94; p=0,01), однако смертность от КБС недостоверно увеличилась (относительный риск 1,19; 95% ДИ 0,90-1,57; p=0,22). Общая частота сердечно-сосудистых исходов (сердечная смерть, ИМ, инсульт, реваскуляризация коронарных и каротидных артерий) достоверно снизилась (p=0,035). Общая смертность составила 6,6% в группе плацебо и 7,3% в группе фенофибрата (p=0,18). Лечение фенофибратом ассоциировалось с уменьшением частоты коронарных исходов у больных, не страдавших ССЗ, но не давало такого эффекта при наличии последних (p=0,03). Возможно, выраженность исходной дислипидемии (общий холестерин 5,0 ммоль/л, или 195 мг%, триглицериды 2,0 ммоль/л, или 173 мг%, холестерин ЛНП 3,1 ммоль/л, или 119 мг%, холестерин ЛВП 1,1 ммоль/л, или 43 мг%) была недостаточной для оптимального эффекта препарата. В исследовании VAHIT, которое продемонстрировало пользу вторичной профилактики гемфиброзилом, исходная концентрация холестерина ЛВП составляла 0,8 ммоль/л. На результатах исследования могли отразиться более высокая частота назначения статинов в группе плацебо, нежелательное влияние фенофибрата на уровень гомоцистеина (увеличение на 3,7 мкмоль/л) и относительно небольшое снижение содержания холестерина ЛНП и повышение уровня холестерина ЛВП (всего на 2% к концу исследования). На основании результатов исследования FIELD, можно сделать вывод, что статины остаются препаратами выбора у большинства больных сахарным диабетом.

Уровни холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов – рекомендации

Учитывая малочисленность контролируемых исследований, в рекомендациях нередко отсутствует четкая информация о целевых уровнях холестерина ЛВП и триглицеридов. В совместных Европейских рекомендациях указано, что низкое содержание холестерина ЛВП (<1 ммоль/л, или 39 мг% у мужчин и <1,2 ммоль/л, или 46 мг% у женщин) и повышение содержания триглицеридов натощак >1,7 ммоль/л (151 мг%) являются сердечно-сосудистыми факторами риска. В последних рекомендациях ATP III отмечено, что у пациентов, относящихся к группе очень высокого риска (например, больных СД, страдающих ССЗ, при наличии гипертриглицеридемии и низкого уровня холестерина ЛВП) возможно применение фибрата или никотиновой кислоты в сочетании со статином [348]. Если при лечении статином уровень холестерина ЛНП снижается до целевого значения, а содержание триглицеридов превышает 2,3 ммоль/л (189 мг%), то целесообразно добиваться снижения уровня холестерина не-ЛВП (разница уровней общего холестерина и холестерина ЛВП). Его содержание должно быть на 0,8 ммоль/л (31 мг%) выше целевого уровня холестерина ЛНП.

Артериальное давление

Рекомендации	Класс	Уровень
У больных СД и АГ целевое АД составляет 130/80 мм рт. ст.	I	B
У больных СД и АГ значительно повышен сердечно-сосудистый риск. Его можно существенно снизить путем лечения АГ	I	A
Больным СД для адекватного контроля АД обычно требуется комбинированная антигипертензивная терапия	I	A
В состав комбинированной антигипертензивной терапии у больных СД должны входить ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы	I	A
Скрининг микроальбуминурии и адекватное лечение АГ с использованием ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину снижает риск микро- и макрососудистых осложнений у больных СД1 и СД2	I	A

АГ – артериальная гипертония

Общая информация

У больных СД артериальная гипертония (АГ) встречается в 3 раза чаще, чем у пациентов без СД [356,357]. Она также часто встречается у больных СД1. В последнем случае развитию АГ обычно предшествует нефропатия, а повышение АД ускоряет прогрессирование микро- и макроангиопатии. Факторами риска развития АГ у больных СД являются ожирение, пожилой возраст и поражение почек [358].

СД и АГ являются аддитивными факторами риска артеросклероза и ССЗ. У больных СД их риск при наличии АГ увеличивается в большей степени, чем у пациентов с нормогликемией, что было показано, например, в исследованиях MRFIT [359,360] и PROCAM [361]. Повышение сердечно-сосудистого риска может быть связано с увеличением чувствительности сосудов к повышению АД. Миокард у больных СД может оказаться более чувствительным к другим сердечно-сосудистым факторам риска, что способствует развитию его гипертрофии, ишемии и сердечной недостаточности [362]. Кроме того, АГ вызывает прогрессирование диабетической нефропатии, что приводит к формированию порочного круга [363]. Следует отметить, что причиной почечной недостаточности и АГ при СД может быть стеноз почечной артерии. При наличии рефрактерной АГ и/или почечной недостаточности необходимо исключать наличие этого состояния.

Цели лечения

В исследованиях UKPDS и HOT показано, что интенсивная антигипертензивная терапия снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных СД [364,365]. Более жесткий контроль АД сопровождался снижением риска инсульта и поражения почек по сравнению с таковым у больных с более высокими целевыми значениями АД. У больных СД рекомендуется добиваться более низких значений АД (<130/80 мм рт. ст.), чем у пациентов без СД (140/90 мм рт. ст.). У больных с диабетической нефропатией целевое АД может быть еще ниже, если пациент хорошо переносит лечение. Активное снижение АД может первоначально осложниться повышением уровня креатинина в сыворотке, однако в отдаленные сроки приводит к улучшению функции почек.

Как следует снижать артериальное давление?

Модификация образа жизни является основой лечения всех больных АГ. Однако немедикаментозные мероприятия обычно недостаточны. Большинству пациентов требуется медикаментозная терапия, в том числе комбинированная. По данным регистров и клинических исследований, даже в этом случае у многих больных СД не удается добиться снижения АД до целевого значения (130/80 мм рт. ст.) [366,367]. Число крупных проспективных рандомизированных исследований, в которых специально изучалась эффективность антигипертензивной терапии у больных СД, невелико. Однако в нескольких плацебоконтролируемых исследованиях принимало участие большое число больных СД (табл. 10). Во всех исследованиях было продемонстрировано значительное снижение риска сердечно-сосудистых исходов при лечении антигипертензивными препаратами по сравнению с плацебо. Этот результат был получен при изучении антигипертензивных средств всех классов.

В клинических исследованиях убедительно доказана эффективность диуретиков, бета-блокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ [368-373]. В последние годы различные антигипертензивные средства сравнивали друг с другом (табл. 11). Создается впечатление, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы имеет определенные преимущества, особенно у больных СД, относящихся к группе высокого риска [374-376]. В последних клинических исследованиях продемонстрирована эффективность ингибиторов АПФ (в сравнении с антагонистами кальциями) в профилактике развития или прогрессирования микроальбуминурии у больных АГ и СД [377]. В исследовании LIFE у пациентов с АГ и гипертрофией левого же-

Таблица 10. Эффекты антигипертензивных препаратов в сравнении с плацебо и менее интенсивным лечением в рандомизированных клинических исследованиях

Исследование	Группы сравнения	Первичные конечные точки	Снижение риска (%)			
			Абсолютный – СД		Относительный – СД	
			Да	Нет	Да	нет
HDFP [383]	Диуретики или стандартная терапия	Общая смертность	27	21	4,2	3,0
SHEP [368]	Диуретик или плацебо	Инсульт	54	23	8,8	3,1
Syst-Eur [370]	Антагонист кальция или плацебо	Инсульт	69	36	18,3	4,5
HOT [365]	<80 или <90 мм рт. ст. ДАД	ИМ/инсульт/сердечно-сосудистая смертность	51	11	12,5	1,0
HOPE [372,373]	Ингибитор АПФ или плацебо	ИМ/инсульт/сердечно-сосудистая смертность	25	21	4,5	2,2

Таблица 11. Результаты рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивали различные антигипертензивные средства у больных СД2

Исследования	Группы сравнения	n	КБС*	Эффект		
				Инсульт	Смертность	Сердечно-сосудистая смертность
UKPDS [364]	Ингибитор АПФ или ББ	1148	нд	нд	нд	нд
FACET [375]	Ингибитор АПФ или АК	380	нд	нд	нд	нд
ABCD [374]	Ингибитор АПФ или АК	470	0,18 (0,07-0,48)	нд	нд	нд
CAPPP [3786]	Ингибитор АПФ или ББ/Т	572	0,34 (0,17-0,67)	нд	0,54 (0,31-0,96)	0,48 (0,,21-1,10)
STOP-2 [384]	Ингибитор АПф или ББ/Т	488	0,51 (0,28-0,92)	нд	нд	нд
STOP-2 [384]	АК или ББ/Т	484	нд	нд	нд	нд
NORDIL [385]	АК или ББ/Т	727	нд	нд	нд	нд
INSIGHT [386]	АК или ББ/Т	1302	нд	нд	нд	нд
ALLHAT [380]	Ингибитор АПФ или Т	6929	нд	нд	нд	нд
ALLHAT [380]	АК или Т	7162	нд	нд	нд	нет данных
LIFE [378]	БРА/Т или ББ/Т	1195	нд	0,79 (0,55-1,14)	0,61 (0,45-0,84)	0,63 (0,42-0,95)
ASCOT [387]	АК/ингибитор АПФ или ББ/Т	5145	нет данных	–	–	Разные исходы 0,86 (0,76-0,98)

АК – антагонисты кальция, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ББ – бета-блокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, Т – тиазиды. нд – недостоверно. * в основном, инфаркт миокарда

лудочка антигипертензивная терапия, которую начинали с блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана, более эффективно снижала риск сердечно-сосудистых исходов, чем терапия селективным бета-блокатором атенололом. Благоприятный эффект лозартана оказался еще более выраженным у пациентов с СД [378]. Следует отметить, что подавляющее большинство больных в этом исследовании получало гидрохлортиазид в дополнение к блокатору ангиотензиновых рецепторов или бета-блокатору.

Как видно из табл. 10, абсолютное снижение риска при лечении АГ у больных СД более значительно, чем у пациентов без СД; при этом выбор препарата или комбинации антигипертензивных средств имеет меньшее значение. Однако ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы должен быть компонентом комбинированной фармакотерапии. При использовании ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов рекомендуется контролировать функцию почек, особенно с учетом риска ее ухудшения при наличии стеноза почечной артерии [182].

В последние десятилетия установлено, что лечение тиазидами и бета-блокаторами ассоциируется с увеличением риска СД2 по сравнению с таковым при применении антагонистов кальция и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [379,380]. Однако не доказано, что бета-блокаторы и/или тиазиды могут вызывать клинически значимые метаболические эффекты у больных с установленным диагнозом СД2. В исследовании ALLHAT результаты применения диуретика, ингибитора АПФ или антагониста кальция были сходными [381]. Однако подгруппа пациентов с гипергликемией натощак была меньше подгрупп пациентов с СД и нормогликемией. Применения препаратов, оказывающих негативное влияние на метаболизм, в частности, комбинации тиазида и бета-блокатора, вероятно, следует избегать на первой ступени лечения АГ у больных метаболическим синдромом, однако у больных СД снижение АД до целевых значений имеет более важное значение, чем небольшие изменения метаболических показателей [382]. В исследовании ASCOT комбинированная терапия атенололом/тиазидом снижала АД в меньшей степени, чем комбинация амлодипина/ периндоприла [155]. Предполагается, что это может быть причиной меньшей профилактической эффективности первой комбинации.

(окончание в следующем номере)

Литература

1. DeFronzo RA. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd ed. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley; 2004.
2 Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. Diabetes 1979; 28:1039–1057.
3. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus Second Report. Geneva: World Health Organization; 1980.
4. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report no. 99.2. Geneva: World Health Organisation; 1999.
5. WHO Study Group on Diabetes Mellitus, World Health Organization. Diabetes mellitus report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization; 1985.
6. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183–1197.
7. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160–3167.
8. Kuzuya T, Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. Diabetes Care 1997; 20: 219–220.
9. Laakso M, Pyorala K. Age of onset and type of diabetes. Diabetes Care 1985;8:114–117.
10. Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. Diabetes Care 1993;16:902–910.
11. Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulindependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. Lancet 1994;343:1383–1385.
12. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulindependent diabetes. Diabetes 1988;37:736–744.
13. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1862–1868.
14. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. Diabetes Care 2003;26:61–69.
15. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and two-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001;161:397–405.
16. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. Arch Intern Med 2004;164:2090–2095.
17. Ward WK, Beard JC, Halter JB, Pfeifer MA, Porte D Jr. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care. 1984;7:491–502.
18. Pecoraro RE, Chen MS, Porte D Jr. Glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose in the assessment of outpatient glycaemic control in NIDDM. Diabetes Care 1982;5:592–599.
19. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999;354:617–621.
20. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care 2003;26:688–696.
21. The DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. BMJ 1998;317:371–375.
22. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Diabetes Care 1998; 21: 518–524.
23. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998;21:1414–1431.
24. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047–1053.
25. Engelgau MM, Colagiuri S, Ramachandran A, Borch-Johnsen K, Narayan KM. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. Diabetes Technol Ther 2004;6:874–882.
26. Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23:1563–1580.
27. Tuomilehto J, Lindstrom J. The major diabetes prevention trials. Curr Diab Rep 2003;3:115–122.
28. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. Diabetes Care 2003;26:2910–2914.
29. Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Nakagami T, Balkau B, Borch-Johnsen K et al. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. Diabetes Care 2003;26: 1770–1780.
30. Bartnik M, Ryde´n L, Malmberg K,Öhrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease. Heart 2007;93:72–77.
31. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003;26:725–731.
32. Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. Diab Vasc Dis Res 2005;2:67–72.
33. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S et al. Longitudinal assessment of quality of life in patients with type 2 diabetes and self-reported erectile dysfunction. Diabetes Care 2005;28:2637–2643.
34. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevelance of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening—The Kora survey 2000. Diabetolgia 2003;46:182–189.
35. Orchard TJ, The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Med 1996;28:323–333.
36. King H, Rewers M and WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Global Estimates for Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Adults. Diabetes Care 1993;16:157–177.
37. Ramanchandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). Diabetologia 2006; 49:289–297.
38. Qiao Q et al. Epidemiology and Geography of Type 2 Diabetes Mellitus. In DeFronzo QA et al., eds. International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley & Sons; Milan: 2004. p33–56.
39. Laakso M., Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Diabetes 1999;48:937–942.
40. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care 2000; 23:1516–1526.
41. Lee ET, Keen H, Bennett PH, Fuller JH, Lu M. Follow-up of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes: general description and morbidity. Diabetologia 2001;44(Suppl. 2):S3–S13.
42. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001;44(Suppl. 2):S14–S21.
43. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Diabetes Care 1996;19:689–697.
44. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C, Reunanen A. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulindependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. Diabetologia 1998;41:784–790.
45. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B et al. Intensive diabetes treatment and cardio-

vascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353:2643–2653.
46. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, Ellis D, Becker DJ. Insulin resistance-related factors, but not glycaemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care 2003;26:1374–1379.
47. Juutilainen A et al. Type 2 diabetes as a 'coronary heart disease equivalent': an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. Diabetes Care 2005;28:2901–2907.
48. Hu FB et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. Arch Intern Med 2001;161:1717–1723.
49. Hu G et al. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. Diabetologia 2005;48:856–861.
50. International Collaborative Group. Asymptomatic hyperglycaemia and coronary heart disease: a series of papers by the International Collaborative Group based on studies in fifteen populations. J Chron Dis 1979;32:683–837.
51. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycaemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 1998;21:1236–1239.
52. Barzilay JI et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. Lancet 1999;354:622–625.
53. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P; Quartet [corrected] Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a doubleblind, randomized trial. J Clin Endocrin Metab 2004;89: 6068–6076.
54. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P; QUARTET Study Group. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblind, parallel-group comparison trial. Diabet Med 2005;22:399–405.
55. Borch-Johnsen K. The new classification of diabetes mellitus and IGT: a critical approach. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001;109 (Suppl.2): S86–S93.
56. Fontbonne A et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. Diabetologia 1989;32:300–304.
57. Fuller JH et al. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. Lancet 1980;1:1373–1376.
58. Lowe LP et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycaemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. Diabetes Care 1997;20:163–169.
59. Rodriguez BL et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: The Honolulu Heart Programme. Diabetes Care 1999;22:1262–1265.
60. Saydah SH et al. Postchallenge hyperglycaemia and mortality in a national sample of U.S. adults. Diabetes Care 2001;24:1397–1402.
61. Scheidt-Nave C et al. Sex differences in fasting glycaemia as a risk factor for ischemic heart disease death. Am J Epidemiol 1991;133: 565–576.
62. Shaw JE et al. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. Diabetologia 1999;42:1050–1054.
63. Tominaga M et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22:920–924.
64. Coutinho M et al. 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.
65. Pyorala K et al. Glucose tolerance and coronary heart disease: Helsinki Policemen Study. J Chronic Dis 1979;32:729–745.
66. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) Study. A randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. Diabetes Care 2006;29:765–770.
67. Saydah SH et al. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. Diabetes Care 2001;24:447–453.
68. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglaemia and newly-diagnosed diabetes. Diabetologia 2003;46:608–617.
69. The DECODE Study Group Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). Diabetes Care 1999;22:1667–1671.
70. Chiasson JL et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003;290:486–494.
71. UKPDS, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837–853.
72. Hanefeld M et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. Diabetologia 1996;39:1577–1583.
73. Hanefeld M et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004;25:10–16.
74. Tunstall-Pedoe H et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. Circulation 1994;90:583–612.
75. Tuomilehto J, Kuulasmaa K. WHO MONICA Project: assessing CHD mortality and morbidity. Int J Epidemiol 1989;18(Suppl. 1):S38–S45.
76. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979;241:2035–2038.
77. Barrett-Connor EL et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. JAMA 1991;265:627–631.
78. Juutilainen A et al. Gender difference in the impact of Type 2 diabetes on coronary heart disease risk. Diabetes Care 2004;27:2898–2904.
79. Janghorbani M et al. A prospective population based study of gender differential in mortality from cardiovascular disease and 'all causes' in asymptomatic hyperglycaemics. J Clin Epidemiol 1994;47:397–405.
80. Kanaya AM et al. Glycaemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2003;138:1–9.
81. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ 2006;332:73–78.
82. Adams HP Jr et al. Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol 1984;41:1033–1035.
83. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? Am J Epidemiol 1988;128:116–123.
84. Kittner SJ et al. Black-white differences in stroke incidence in a national sample. The contribution of hypertension and diabetes mellitus. JAMA 1990;264:1267–1270.
85. Lehto S et al. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. Stroke 1996;27:63–68.
86. Rodriguez BL et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Programme and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. Stroke 2002;33:230–236.
87. Tuomilehto J et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. Stroke 1996;27:210–215.
88. Wolf PA et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke 1991;22:312–318.
89. Yusuf HR et al. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. Prev Med 1998;27:1–9.
90. Ayala C et al. Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995–1998. Stroke 2002;33: 1197–1201.
91. Mohr JP et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. Neurology 1978;28:754–762.
92. Qureshi AI et al. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. Neurosurgery 1998;43:22–26; discussion 26–27.
93. Thorvaldsen P et al. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends

and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke 1995;26: 361–367.
94. Longstreth WT Jr et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. Stroke 2002;33: 2376–2382.
95. Vermeer SE et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. Stroke 2002;33:21–25.
96. Simpson RK Jr et al. The influence of diabetes mellitus on outcome from subarachnoid hemorrhage. Diabetes Res 1991;16:165–169.
97. Hu HH et al. Prevalence of stroke in Taiwan. Stroke 1989;20: 858–863.
98. Oppenheimer SM et al. Diabetes mellitus and early mortality from stroke. BMJ (Clin Res Ed) 1985;291:1014–1015.
99. Kiers L et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55: 263–270.
100. Kushner M et al. Relation of hyperglycaemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism, and clinical outcome. Ann Neurol 1990;28:129–135.
101. Toni D et al. Does hyperglycaemia play a role on the outcome of acute ischaemic stroke patients? J Neurol 1992;239:382–386.
102. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. Diabetologia 1978;14:363–370.
103. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. International variations in cardiovascular mortality associated with diabetes mellitus: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Ann Med 1996;28: 319–322.
104. Matz K et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. Diabetes Care 2006;29: 792–797.
105. Vancheri F et al. Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus. QJM 2005; 98:871–878.
106. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA 1999;281:1291–1297.
107. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1999. Diabetes Care 1999;22(Suppl. 1):S1–S114.
108. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343–1350.
109. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393–403.
110. American College of Endocrinology. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. Endocr Pract 2002;8(Suppl. 1):1–82.
111. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. Diabetes Care, 2005;28:1187–1194.
112. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001–1009.
113. Kylin E. Studies of the hypertension-hyperglycaemia hyperuricemia syndrome. (Studien ueber das hypertonie-hyperglykämiehyperurikämiesyndrom.) Zentral-blatt fuer Innere Medizin 1923; 44: 105–127.
114. Vague J. La differenciation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obesite. Press Med 1947;30:339–340.
115. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrom. Dtsch Ges Wesen 1981;36:545–551.
116. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:254–260.
117. Krotkiewski M et al. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. J Clin Invest 1983;72:1150–1162.
118. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595–1607.
119. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 1992;41:715–722.
120. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1999;83:25F–29F.
121. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. Am J Epidemiol 2000;152:908–911; discussion 912.
122. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15:539–553.
123. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349–1357.
124. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab 2002; 28:364–376.
125. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999;16:442–443.
126. Adult Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143–3421.
127. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486–2497.
128. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome, 25–26 August 2002, Washington, DC. Diabetes Care 2003;26:933–939.
129. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome, American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. Endocr Pract 2003;9:237–252.
130. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. Lancet 2005;366:1059–1062.
131. Isomaa B et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001;24:683–689.
132. Lakka HM et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002;288:2709–2716.
133. The DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Intern Med 2004;164: 1066–1076.
134. Juutilainen A et al. Proteinuria and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women. Diabetologia 2006;49:56–65.
135. Resnick HE et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study. Diabetes Care 2003;26:861–867.
136. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. Atherosclerosis 2004;173:309–314.
137. Hunt KJ et al. National Cholesterol Education Programme versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. Circulation 2004;110:1251–1257.
138. Stern MP et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care 2004;27:2676–2681.
139. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British

Women's Heart and Health Study. Diabetologia 2006;49:41–48.
140. Wilson PW et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837–1847.
141. Knuiman MW, Vu HT. Prediction of coronary heart disease mortality in Busselton, Western Australia: an evaluation of the Framingham, national health epidemiologic follow up study, and WHO ERICA risk scores. J Epidemiol Community Health 1997;51:515–519.
142. Thomsen TF et al. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. Int J Epidemiol 2002;31: 817–822.
143. Haq IU et al. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. Heart 1999;81:40–46.
144. D'Agostino RB Sr et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 2001;286:180–187.
145. Game FL, Jones AF. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus—a comparison of PROCAM and Framingham risk assessment functions. Diabet Med 2001;18:355–359.
146. Bastuji-Garin S et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. J Hypertens 2002;20:1973–1980.
147. Cappuccio FP et al. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study. BMJ 2002;325:1271.
148. Hense HW et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. Eur Heart J 2003;24:937–945.
149. Empana JP et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. Eur Heart J 2003;24:1903–1911.
150. Conroy RM et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24: 987–1003.
151. EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programmee. Life style and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Eur Heart J 2001;22:554–572.
152. De Bacquer D et al. Predictive value of classical risk factors and their control in coronary patients: a follow-up of the EUROASPIRE I cohort. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003;10:289–295.
153. Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Didangelos TP, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group. Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. Angiology 2003;54:679–690.
154. Arampatzis CA, Goedhart D, Serruys P, Saia F, Lemos P, de Feyter P. Fluvastatin reduces the impact of diabetes on long-term outcome after coronary intervention—A Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) substudy. Am Heart J 2005;149:329–335.
155. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;7:1213–1225.
156. Jeppsson JO, Jerntorp P, Almer LO, Persson R, Ekberg G, Sundkvist G. Capillary blood on filter paper for determination of HbA1c by ion exchange chromatography. Diabetes Care 1996;19:142–145.
157. The DECODE Study Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. Diabetologia 2004;47:2118–2128.
158. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. BMJ (Clin Res Ed) 1981;282:1847–1851.
159. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E. The North Karelia Project: 20 year results and experiences. Helsinki: National Public Health Institute; 1995.
160. Yusuf S, Hawken S, O unpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case–control study. Lancet 2004;364:937–952.
161. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Savage PJ. Trends in cardiovascular complications of diabetes. JAMA 2004;292:2495–2499.
162. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Rimoldi O, Betteridge DJ, Camici PG, Ferranini E. Mismatch between insulin-mediated glucose uptake and blood flow in the heart of patients with type II diabetes. Diabetologia 2002;45:1404–1409.
163. Silventoinen K et al. The validity of the Finnish Diabetes Risk Score for the prediction of the incidence of coronary heart disease and stroke, and total mortality. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005;12: 451–458.
164. McNeill AM et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care 2005;28:385–390.
165. Greenland P et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA 2004;291:210–215.
166. Braunwald E. Shattuck lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med 1997;337:1360–1369.
167. Akosah KO et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? J Am Coll Cardiol 2003;41:1475–1479.
168. Brindle P et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. BMJ 2003;327: 1267.
169. Orford JL et al. A comparison of the Framingham and European Society of Cardiology coronary heart disease risk prediction models in the normative aging study. Am Heart J 2002;144:95–100.
170. Knowler WC et al. Preventing non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 1995;44:483–488.
171. Costacou T, Mayer-Davis EJ. Nutrition and prevention of type 2 diabetes. Annu Rev Nutr 2003;23:147–170.
172. Hu G et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to risk for type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. Diabetologia 2003;46:322–329.
173. Hu G et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. Arch Intern Med 2004;164:892–896.
174. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. Diabetologia 1991;34:891–898.
175. Pan X et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997;20:537–544.
176. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferranini E, Camici PG. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. Diabetes 2002;51:3020–3024.
177. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krähenbühl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2006;152:27–38.
178. Chiasson JL et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. Lancet 2002;359: 2072–2077.
179. Lindstrom J et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): life style intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care 2003;26:3230–3236.
180. American Diabetes Association. The prevention or delay of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:742–749.
181. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) Study. Diabetes Care 2006;29:1220–1226.
182. Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, Frenzel H, Berger M. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus—an autopsy study. J In-

tern Med 1991;229:489–492.
183. Wong ND et al. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. Am J Cardiol 2003;91:1421–1426.
184. Glumer C et al. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. Diabetes Care 2004;27:727–733.
185. Spijkerman AM et al. The performance of a risk score as a screening test for undiagnosed hyperglycaemia in ethnic minority groups: data from the 1999 health survey for England. Diabetes Care 2004;27: 116–122.
186. Wei M et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. Ann Intern Med 2000;132:605–611.
187. Hu FB et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. Ann Intern Med 2001;134:96–105.
188. Batty GD et al. Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. Diabet Med 2002;19:580–588.
189. Gregg EW et al. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. Arch Intern Med 2003;163:1440–1447.
190. Tanasescu M et al. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. Circulation 2003;107:2435–2439.
191. Hu G et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. Circulation 2004;110:666–673.
192. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW et al. The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. Am Heart J 2006;151:1194–1204.
193. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26(Suppl. 1):S73–S77.
194. Working Party of the international Diabetes Federation (European Region). Hypertension in people with Type 2 diabetes: knowledge-based diabetes-specific guidelines. Diabet Med 2003;20:972–987.
195. Luscher TF, Vanhoutte PM. The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function. Boca Raton, FL: CRC press; 1991.
196. Luscher TF, Noll G. The endothelium in coronary vascular control. Heart Dis 1995;3:1–10.
197. Wever RMF, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Athelosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. Circulation 1998;97:108–112.
198. Tesfmamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. J Clin Invest 1991;87:1643–1648.
199. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK et al. Acute hyperglycaemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. Circulation 1998;97:1695–1701.
200. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature 2000;404:787–790.
201. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, cinical consequences, and medical therapy: Part I. Circulation 2003;108:1527–1532.
202. Hink U, Li H, Mollnau H et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Circ Res 2001;88:E14–E22.
203. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2002; 105:1656–1662.
204. Cosentino F, Eto M, De Paolis P et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells. Circulation 2003;107:1017.
205. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. Am J Physiol 1996;271: C1424–C1437.
206. Van der Loo B, Labugger R, Skepper JN et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. J Exp Med 2000;192:1731–1744.
207. Turko IT, Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases. Pharmacol Rev 2002;54:619–634.
208. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function. Biochem Biophys Res Commun 1999;263:681–684.
209. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T et al. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. Mol Med 1995;1: 447–456.
210. Tan KC, Chow WS, Ai VH et al. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1055–1059.
211. Park L, Raman KG, Lee KJ et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation end products. Nat Med 1998;4:1025–1031.
212. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S et al. Hyperglycaemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. J Clin Invest 2001;108:1341–1348.
213. Lin KY, Ito A, Asagami T et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation 2002;106: 987–992.
214. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1996;27:567–574.
215. Uzuki LA, Poot M, Gerrity RG et al. Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growthpromoting effects of high glucose levels. Diabetes 2001;50: 851–860.
216. Fukumoto H, Naito Z, Asano G et al. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. J Atheroscler Thromb 1998;5:29–35.
217. Bavenholm P, Proudler A, Tornvall P et al. Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men. Circulation 1995;92:1422–1429.
218. Adachi H, Hirai Y, Tsuruta M et al. Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? Diabetes Res Clin Pract 2001;51: 215–223.
219. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Evron W, Dailey G, Gerich J. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. JAMA 1995;273:1855–1861.
220. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in medicine of the Beth Israel hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus—a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. N Engl J Med 1996;21:777–783.
221. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999;104:787–794.
222. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. Diabetes Care 2001;24:89–94.
223. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Are risk factors for conversion to NIDDM similar in high and low risk populations? Diabetologia 1997;40:62–66.
224. Godsland IF, Jeffs JA, Johnston DG. Loss of beta-cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. Diabetologia 2004;47:1157–1166.
225. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. Diabetologia 2001;44: 929–945.
226. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, Defronzo RA. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:493–500.
227. Yeckel CW, Taksali SE, Dziura J, Weiss R, Burgert TS, Sherwin RS, Tamborlane WV, Caprio S. The normal glucose tolerance continuum in obese youth: evidence for impairment in beta-cell function independent of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2005;90: 747–754. Epub November 2, 2004.
228. Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2004;66(suppl):S37–S43.
229. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. Endocr Rev 1992;13:415–431.

230. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and b-cell dysfunction. Eur J Clin Invest 2002;32:14–23.
231. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Gualdiero P, Saccomanno F, Gambardella A, Giugliano D, D'Onofrio F, Howard BV. Lowering fatty acids potentiates acute insulin response in first degree relatives of people with type II diabetes. Diabetologia 1998;41:1127–1132.
232. Wallander M, Bartnik M, Efendic S, Hamsten A, Malmberg K, Öhrvik J, Ryde´n L, Silveira A, Norhammar A. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. Diabetologia 2005;48: 2229–2235.
233. Ting HH, Timimi FK, Boles KS et al. Vitamin C improves endotheliumdependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1996;97:22–28.
234. Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B et al. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Diabetes Care 2002;25:1919–1927.
235. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7–22.
236. Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1994;94:253–259.
237. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2001;135:447–459.
238. Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR et al. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to abnormal composition of HDL. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:2226–2233.
239. Sniderman A, Thomas D, Marpole D et al. Low density lipoprotein: a metabolic pathway for return of cholesterol to the splanchnic bed. J Clin Invest 1978;61:867–873.
240. Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD et al. Reduced plasma peroxyl radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. Diabetes 1994;43:1010–1014.
241. Vinik AI, Erbas T, Park TS et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001;24:1476–1485.
242. Assert R, Scherk G, Bumbure A et al. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. Diabetologia 2001;44:188–195.
243. Li Y, Woo V, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2?) homeostasis in diabetes mellitus. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;280: H1480–H1489.
244. Hafer-Macko CE, Ivey FM, Gyure KA et al. Thrombomodulin deficiency in human diabetic nerve microvasculature. Diabetes 2002;51:1957–1963.
245. Ceriello A, Giacomello R, Stel G et al. Hyperglycaemia-induced thrombin formation in diabetes: the possible role of oxidative stress. Diabetes 1995;44:924–928.
246. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A et al. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III–thrombin complex formation in humans. Diabetologia 1990;33:163–167.
247. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:1114–1120.
248. Pandolfi A, Cetrullo D, Polishuck R et al. Plasilent myocardial ischeamiasilent myocardial ischeamianogen activator inhibitor type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1378–1382.
249. Taegtmeyer H. Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. Circulation 2004;110:894–896.
250. Rodrigues B, Camm MC, Mcneill GH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. Mol Cell Biochem 1998;180:53–57.
251. Murray AG, Anderson RE, Watson GC, Radda GK, Clarke K. Uncoupling proteins in human heart. Lancet 2004;364:1786–1788
252. Swan GW, Anker SD, Walton C, Godslend EF, Clark AL, Leyva F et al. Insulin resistance in chronic failure: relation to severity and etiology of heart failure. J Am Coll Cardiol 1997;30:527–532.
253. Pogatsa G. Metabolic energy metabolism in diabetes: therapeutic implications. Coron Artery Dis 2001;12(Suppl. 1):S29–S33.
254. Yokoyama I, Monomura S, Ohtake T, Yonekura K, Nishikawa J, Sasaki Y et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1997;30:1472–1477.
255. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse JS, Thompson MA, Rohrbeck SC et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. J Am Coll Cardiol 1996;28:1661–1669.
256. Ziegler D, Gries FA, Spuler M et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group: the epidemiology of diabetic neuropathy. J Diabetes Complications 1992;6:49–57.
257. O'Brien IA, O'Hara JP, Lewin IG et al. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes: a controlled study based on heart rate variability. Q J Med 1986;61:957–967.
258. A desktop to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. Diabetic Med 1999 1999;16:716–730.
259. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, eds. Handbook of Exercise in Diabetes. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. p463–496.
260. Hilsted J, Parving HH, Christensen NJ et al. Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. J Clin Invest 1981;68:1427–1434.
261. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. Anesthesiology 1989;70:591–597.
262. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. The Hoorn Study. Diabetes Care 2001;24:1793–1798.
263. Wackers FJT, Joung LH, Inzucchi SE et al. Detection of silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD study. Diabetes Care 2004;27:1954–1961.
264. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G et al. Silent myocardial ischaemia in patients with diabetes. Who to screen. Diabetes Care 1999; 22:1396–1400.
265. Vinik AL, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. Cleve Clin J Med 2001;68:928–944.
266. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2005;28:2289–2304.
267. Gale EAM. Editorial: the myth of the metabolic syndrome. Diabetologia 2005;10:1873–1875.
268. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. N Engl J Med 2005;355:1551–1562.
269. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004;109:433–438.
270. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch Intern Med 2003;163:427–436.
271. Kereiakes DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. Circulation 2003;108:1552.
272. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia 1991; 34:416–422.
273. Hanley AJ, Williams K, Stern MP et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. Diabetes Care 2002;25:1177–1184.
274. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM et al. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. Am J Physiol 1985; 248:e286–e291.
275. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. J Cardiovasc Risk 2000; 7:325–331.
276. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. Diabetes Care 1999;22(Suppl. 3):C10–C13.

277. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. J Infect Dis 2000;181(Suppl. 3):S462–S472.
278. Jin W, Marchadier D, Rader DJ. Lipases and HDL metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002;13:174–178.
279. Rocchini AP, Key J, Bondie D et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. N Engl J Med 1989;321:580–585.
280. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). J Hypertens 2001;19:523–528.
281. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000;102:42–47.
282. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. Lancet 1999;353: 1649–1652.
283. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001;286: 327–334.
284. Ridker PM, Buring JE, Cook NR et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation 2003;107:391–397.
285. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasilent myocardial ischeamiasilent myocardial ischeamianogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes 2002; 51:1131–1137.
286. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977–986.
287. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycaemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complication Trial. Diabetes 1996;45:1289–1298.
288. Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Med 1996;28:415–418.
289. Standl E, Balletshofer B, Dahl B et al. Predictors of 10 year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project, Diabetologia 1996;39:1540–1545.
290. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004;141:421–431.
291. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352: 854–865.
292. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is or is it? Lancet 1997;350(Suppl. 1):SI 4–9.
293. Standl E, Schnell O. A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. Diabetologia 2000;43:1455–1469.
294. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339:229–234.
295. Stratton I, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321: 405–412.
296. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnoses of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1129–1134.
297. Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of hemoglobin A 1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into Cancer in Norfolk. Ann Intern Med 2004; 141:413–420.
298. Alberti KGMM, Balkau B, Standl E et al. Type 2 diabetes and the metabolic syndrome in Europe. Eur Heart J 2005;7(Suppl. D):D1–D26. 299. Alberti KGMM. IDF Consensus on the Metabolic Syndrome: Definition and Treatment. 2005 http://www.idf.org/webcast.
300. Bonora E, Targher G, Formentini F et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona diabetes complications study. Diabetic Med 2002;21:52–58.
301. Pastors JG, Warshaw H, Daly H et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. Diabetes Care 2002;25: 608–613.
302. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27: 2518–39.
303. UK Prospective Diabetes Study Group: Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients (UKPDS 7) Metabolism 1990;39: 905–912.
304. NICE. Technology Appraisal 60. Guidance on the use of patiented-ucation models for diabetes. London, National Institute for Clinical Excellence, 2003. www.nice.org.uk.
305. Gary TL, Genkinger JM, Gualler E et al. Meta–analysis of randomized educational and behavorial interventions in type 2 diabetes. The Diabetes Educator 2003;29:488–501.
306. Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. Diabetes 2005;54:158–165.
307. Diabetes Prevention Research Group. Impact of intensive life style and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Programme. Diabetes Care 2005;28:888–894.
308. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA et al. Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care 2002;25: 148–298.
309. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383–393.
310. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabet 2003;27(Suppl. 2):1–140. http://www.diabetes.ca.
311. Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM et al. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analyses (1966–2004) Curr Med Res Opin 2005;21:173–183.
312. Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. Diabetes Care 2005;28:1510–1517.
313. Monnier L, Lapinski H, Colette C Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). Diabetes Care 2003;26:881–885.
314. Rihl J, Biermann E, Standl E. Insulinresistenz and Typ 2-Diabetes: Die IRIS-Studie. Diabetes Stoffwechsel 2002;11:150–158.
315. Okkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabet Res Clin Pract 1995; 28:103–117.
316. The 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.
317. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E et al. Post-challenge plasma glucose and glycaemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. Diabetes Care 2000;23:1830–1834.
318. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006;68:1096–1105.
319. Reference taken out at proof stage.

320. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279–1289.
321. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J et al. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. Diabet Med 1996;13:80–83.
322. Norhammar AM, Ryde´n L, Malmberg K. Admission plasma glucose, independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. Diabetes Care 1999;22:1827–1831.
323. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. Circulation 1999;25:2626–2632.
324. Otter W, Kleybrink S, Doering W et al. Hospital outcome of acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. Diabet Med 2004;21:183–187.
325. Malmberg K, Ryde´n L, Efendic S et al. Randomized trial of insulinglucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI) study: effects on mortality at 1 year. Am Coll Cardiol 1995;26:57–65.
326. Malmberg, Ryde`n L, Wedel H 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. Eur Heart J 2005;26:650–661.
327. Schnell O, Doering W, Schäfer O et al. Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. The Munich Registry. Diabetes Care 2004;27: 455–460.
328. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2005;28(Suppl. 1):S4–S36.
329. Häring HU, Joost HG, Laube H et al. Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. In: Scherbaum WA, Landgraf R, eds. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Diabetes und Stoffwechsel 2003;12(Suppl. 2). www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de (updated 2004).
330. Turner RC, Cull CA, Frighi V et al. UKPDS 49. Glycaemic control with diet, sulphonylurea, metformin and insulin therapy in patients with type 2 diabetes: progressive requirement for multiple therapies. JAMA 1999;281:2005–2012.
331. Standl E, Füchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2003;46(Suppl. 1):M30–M36.
332. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2005;28: 154–163.
333. Füchtenbusch M, Standl E, Schatz H. Clinical efficacy of new thiazolidindiones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocr Diab 2000;108:151–163
334. Yki-Järvinen H. Comparison of insulin regimes for patients with type 2 diabetes. Curr Opin Endoc Diabet 2000;7:175–183.
335. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care 1993;16:434–444.
336. Turner RC, Millns H, Neil HAW et al, for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23). BMJ 1998;316: 823–828.
337. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML et al. LDL cholesterol as a strong risk predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:830–835.
338. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996;3:213–219.
339. Lehto S, Ronnemaa T, Haffner SM et al. Dyslipidaemia and hypertriglyceridaemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM Diabetolo. Diabetes 1997;46: 1354–1359.
340. Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K et al. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2000;43:148–155.
341. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet 1994;344:1383–1389.
342. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care 1997;20:614–620.
343. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Arch Int Med 1999;159: 2661–2667.
344. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2003;361: 2005–2016.
345. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495–1504.
346. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352: 1424–1435.
347. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical practice. Executive Summary. Eur Heart J 2003;24:1601–1610.
348. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Programme. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004;110:227–239.
349. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al., for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003;361:1149–1158.
350. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. Lancet 2004;364: 685–696.
351. Kharlip J, Naglieri R, Mitchell BD, Ryan KA, Donner TW. Screening for silent coronary heart disease in type 2 diabetes: clinical application of American Diabetes Association guidelines. Diabetes Care 2006;29:692–694.
352. Koskinen P, Mantarri M, Manninen V et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. Diabetes Care 1992;15:820–825.
353. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999;241:410–418.
354. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). Arch Intern Med 2002;162:2597–2604.
355. FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mel-

litus (the FIELD study): randomized controlled trial. Lancet 2005;366:1849–1861.
356. Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen TA. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. BMJ 1991;302:493–496.
357. Teuscher A, Egger M, Herman JB. Diabetes and hypertension. Blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. Arch Intern Med 1989;149:1942–1945.
358. Baba T, Neugebauer S, Watanabe T. Diabetic nephropathy. Its relationship to hypertension and means of pharmacological intervention. Drugs 1997;54:197–234.
359. 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: 434–444.
360. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial. JAMA 1997;278:2069–2074.
361. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2002;105:310–315.
362. Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. Clin Cardiol 1995;18:301–305.
363. Leese GP, Vora JP. The management of hypertension in diabetes: with special reference to diabetic kidney disease. Diabet Med 1996;13: 401–410.
364. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703–713.
365. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. Lancet 1998;351:1755–1762.
366. Nilsson PM, Gudbjörnsdottir S, Eliasson B, Cederholm J, for the Steering Committee of the National Diabetes Register in Sweden. Hypertension in diabetes: trends in clinical control in repeated national surveys from Sweden 1996–99. J Hum Hypertens 2003;17: 37–44.
367. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Ryde´n L on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur J Cardiovasc Prev Rehab February 2007, in press. doi 10.1097/01.hjr.0000199496.23838.83.
368. Curb D, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel B, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. JAMA 1996;276: 1886–1892.
369. Lievre M, Gueyffier F, Ekbom T et al. INDANA Steering Committee. Efficacy of diuretics and -blockers in diabetic hypertensive patients: results from a meta-analysis. Diabetes Care 2000;23(Suppl. 2): B65–B71.
370. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. N Engl J Med 1999;340:677–684.
371. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L, Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Arch Intern Med 2000;160:211–220.
372. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145–153.
373. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. Lancet 2000;355:253–259.
374. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998;338:645–652.
375. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998;21:597–603.
376. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. Diabetes Care 2001;24:2091–2096.
377. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004;351:1941–1951.
378. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:1004–1010.
379. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensinconverting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999; 353:611–616.
380. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981–2997.
381. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycaemia: Anti-Hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2005;165:1401–1409.
382. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011–1053.