

Р.А. Надеева*, О.Н. Сигитова

ГБОУ ВПО «Казанский медицинский университет», Казань, Россия

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Резюме

В связи с высокой распространенностью сахарного диабета наблюдается ежегодное увеличение количества больных с диабетической нефропатией. Прогрессирующее течение данного осложнения и высокий процент развития терминальной почечной недостаточности требует четких подходов ранней диагностики, разработки методов профилактики и своевременного лечения с позиции доказательной медицины. В данном обзоре приведены рекомендации по сахароснижающей терапии, контролю артериального давления и протеинурии, гиперлипидемии. Определены индивидуальные цели коррекции гипергликемии в зависимости от уровня экскреции альбуминурии и тяжести больного. Указаны возможности применения отдельных сахароснижающих препаратов в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации. Для выбора гипотензивного лечения выделены препараты первой и второй линии. Указаны возможные способы снижения уровня альбуминурии. Даны рекомендации по ведению больных в зависимости от стадии нефропатии.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, рекомендации, лечение

Abstract

Due to the high prevalence of diabetes the annual increase of the number of patients with diabetic nephropathy is evidenced. The progressive course of this sequellae and a high percentage of end-stage kidney disease requires a clear approach of early diagnosis, the development of methods of prevention and early treatment from the perspective of evidence-based medicine. This review provides recommendations on glucose-lowering treatment, monitoring of blood pressure and proteinuria, hyperlipidemia. Defined individual targets of the correction of hyperglycaemia, depending on the level of albuminuria excretion and the severity of the patient. Indicated the possibilities of applications of certain antidiabetic drugs, depending on the level of glomerular filtration rate. Drugs of the first and second line are marked for the selection of antihypertensive treatment. Showed the possible ways to reduce the level of albuminuria. Presented recommendations for the management of patients, depending on the stage of nephropathy.

Key words: diabetic nephropathy, Guideline, treatment.

АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, АТ II — ангиотензин II, БАБ — β -адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина, БКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, ДН — диабетическая нефропатия, ЗПН — заместительная почечная недостаточность, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МАУ — микроальбуминурия, ОХ — общий холестерин, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек

Во всем мире диабетическая нефропатия (ДН) и развившаяся вследствие неё почечная недостаточность являются лидирующей причиной смертности больных сахарного диабета (СД) 1 типа. У больных СД 2 типа ДН стоит на 2-ом месте среди причин смертности после сердечно-сосудистых заболеваний.

Учитывая широкую распространенность СД, непрерывный рост заболеваемости СД, а также увеличение продолжительности жизни больных СД, прогнозируется существенный рост распространенности ДН. В развитых странах от 20 до 50% от общего количества поступающих для лечения заместительной почечной терапии (ЗПТ) являются пациентами с СД. В России СД, как причина терминальной почечной недостаточности (ТПН), составляет 11.3% от всех случаев заместительной почечной недостаточности (ЗПН), что может объясняться рядом причин: дефицитом диализных мест, низкой продолжительностью жизни в популяции и высокой сердечно-сосудистой смертностью.

Основной целью терапии развившейся ДН является предупреждение развития ТПН и снижение сердечно-сосудистых рисков.

Лечебные мероприятия должны воздействовать на основные патогенетические механизмы и факторы риска, влияющие на развитие и прогрессирование ДН; наибольшая эффективность в отношении замедления прогрессирования ДН может быть достигнута при многофакторном подходе (**2С**).

Основные принципы лечения ДН заключаются в коррекции углеводного обмена, артериального давления (АД), липидного обмена. Как уже было сказано, достижение оптимальной компенсации гликемии ($HbA_{1c} < 7\%$) имеет ведущее значение на стадии микроальбуминурии, тогда как на стадии протеинурии более значимым становится нормализация АД. На более поздних стадиях поражения почек присоединяется необходимость коррекции анемии и фосфорно-кальциевого

* Контакты. E-mail: rosa.nadeeva@gmail.com. Телефон: (9272) 40-61-89

обмена. Начиная со стадии микроальбуминурии, особое внимание уделяется соблюдению почечной диеты.

Особенности почечной диеты

Большинство исследователей склоняются к целесообразности ограничения потребления белка до 1,0 г/кг/сутки при ДН на стадии микроальбуминурии, хронической болезни почек (ХБП) 1-3 стадии; до 0,8 г/кг/сутки при протеинурии, ХБП 1-4 стадии. Целесообразно частично заменять животные белки растительными. Целью подобных ограничений является снижение гемодинамической нагрузки на почки и уменьшение фильтрационной нагрузки белком на почки.

Низкобелковая диета противопоказана при острых инфекционных заболеваниях, детском и подростковом периоде, беременности.

В случае присоединения артериальной гипертензии важным фактором лечения является ограничение поваренной соли. Для больных СД данная рекомендация особо эффективна, так как эти больные отличаются высокой сочувствительностью. Согласно последним Европейским рекомендациям больным СД даже при нормальном АД следует ограничивать употребление соли до 5-6 г/сутки (следует помнить, что 1 чайная ложка содержит 5 г поваренной соли). При повышении АД ограничение должно быть более строгим (до 3 г в сутки), что предполагает приготовление пищи из натуральных продуктов без досаливания.

При снижении функции почек важно контролировать употребление с пищей калия (не более 2,4 г/день) и фосфатов (0,8-1,0 г/день) и достаточное потребление кальция за счет продуктов с его высоким содержанием

Отказ от табакокурения является одним из необходимых моментов изменения стиля жизни пациента с СД, поскольку определено показано, что эта вредная привычка ассоциирована и с риском развития ДН, и с ее ускоренным прогрессированием.

Снижение массы тела необходимо при ИМТ > 27 кг/м².

Рекомендации по коррекции гипергликемии

Рекомендация 1. Длительный контроль гликемии на уровне HbA_{1c} менее 7% способен предупредить и замедлить прогрессирование ХБП у больных СД. **(1A)**

Рекомендация 2. Допускается поддержание HbA_{1c} более 7% для больных, имеющих высокий риск развития гипогликемии **(1B)** и больным с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни **(2C)**

Показано, что у больных с микроальбуминурией, у которых не достигалось оптимального контроля гликемии, уже через 5-8 лет развивается выраженная протеинурия и артериальная гипертензия. У больных, у которых микроальбуминурия была менее 100 мг/сут, интенсивная инсулинотерапия приводила к снижению экскреции альбумина с мочой до нормальных значений.

Несмотря на предположения большинства авторов, что на стадии протеинурии патологические механизмы в почках протекают уже независимо от качества компенсации углеводных обменов, все же контроль гликемии и на стадии протеинурии продолжает играть немаловажную роль в прогрессировании ДН. Так, результаты исследования у больных СД с поражением почек, перенесшим трансплантацию поджелудочной железы, показали, что после 10 лет после трансплантации и стойкого поддержания нормогликемии наблюдалось обратное развитие структурных изменений почек, подтвержденные данными биопсии почек.

Нормализация углеводного обмена обеспечивается при выборе интенсифицированного режима инсулинотерапии, что имитирует физиологическую секрецию инсулина у здоровых людей: введение короткого инсулина перед каждым приемом пищи и инсулина продленного действия один или два раза в день.

Следует помнить, что в отличие от эндогенного экзогенный инсулин выводится почками. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 20 мл/мин отмечается снижение фильтрации инсулина и увеличение периода его полувыведения. Этот феномен требует снижения суточной дозы инсулина на 25% при снижении СКФ от 50 до 10 мл/мин и на 50% при СКФ менее 10 мл/мин.

При лечении больных СД 2 типа с диабетической нефропатией пероральными сахароснижающими препаратами необходимо учитывать их фармакодинамические особенности и пути выведения (таблица 1).

Таким образом, у пациентов с длительным течением СД 2 и патологией почек требуется пересмотр и коррекция сахароснижающей терапии. Препараты бигуаниды противопоказаны при почечной недостаточности вследствие опасности развития лактацидоза; тиазолидиноны (пиоглитазон) несмотря на безопасный фармакокинетический профиль, не рекомендуются при патологии почек, так как имеют побочные действия в виде задержки жидкости, развитие сердечной недостаточности. Такие препараты из группы сульфонилмочевины как глибенкламид, глимепирид не рекомендуются больным с почечной недостаточностью из-за риска развития гипогликемических состояний. У больных СД 2 типа с ДН и почечной недостаточностью могут применяться пре-

Таблица 1. Применение пероральных сахароснижающих средств на стадиях ХБП.

Препарат	Применение у больных с ХБП 3-5 стадии
Метформин	Противопоказан при СКФ < 45 мл/мин
Пиоглитазон, росиглитазон	Коррекции дозы не требуется. Противопоказан при сердечной недостаточности
Глибенкламид	Не рекомендуется при СКФ < 60 мл/мин
Глимепирид	Требуется коррекция дозы при СКФ < 60 мл/мин
Гликлазид	Коррекции дозы требуется при СКФ < 45 мл/мин
Репаглинид	Коррекции дозы не требуется
Гликовидон	Коррекции дозы не требуется
Акарбоза	Противопоказан при СКФ < 30 мл/мин (отсутствие данных)
Ситаглиптин	Коррекции дозы при СКФ < 30 мл/мин (1/4 сут.дозы-25мг) при СКФ < 50 мл/мин (1/2 сут.дозы- 50 мг)
Вильдаглиптин	Коррекции дозы при СКФ < 45 мл/мин (1/2 сут.дозы-50 мг)
Саксаглиптин	Коррекции дозы при СКФ ≤ 50 мл/мин (1/2 сут.дозы- 2.5 мг)
Линаглиптин	Коррекции дозы не требуется
Лираглутид	Противопоказан при СКФ < 60 мл/мин
Эксенатид	Противопоказан при СКФ < 30 мл/мин

параты гликлазид, гликовидон и репаглинид без коррекции дозы в том случае, если эти пациенты имеют удовлетворительный гликемический контроль. В противном случае требуется перевод на инсулинотерапию. Гликлазид обеспечивает низкий риск гипогликемических эпизодов и нефропротективный эффект, что подтверждено в рандомизированном клиническом исследовании ADVANCE, завершеном в 2008 году, показавшем достоверное снижение риска ТПН на 65%, развития или прогрессирования ДН на 21% и макроальбуминурии на 30% в группе интенсивного контроля гликемии (HbA1c 6,5%) гликлазидом модифицированного высвобождения. Дополнительный анализ данных этого исследования, представленный на конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов в 2010 г., показал, что интенсивный контроль гликемии позволили не только достоверно снизить риск развития протеинурии, но и обеспечить регрессию ДН у 57% больных.

Рекомендации по коррекции артериальной гипертензии и контроль альбуминурии

1. Целевой уровень систолического АД у больных с СД составляет <140 мм рт.ст. **(2В)**
2. Целевой уровень диастолического АД у больных с СД составляет <85 мм рт.ст. (целевой уровень 80-90 мм рт.ст.) **(1А)**

3. Более низкие значения систолического АД (<130 мм рт.ст.) могут рассматриваться у пациентов с явной протеинурией, у которых польза от ренопротективного эффекта перевешивает потенциальные риски (более молодые с высокой протеинурией/альбуминурией) при условии мониторингирования динамики СКФ **(2В)**
4. Антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а снижения систолического АД <120 мм рт.ст. и диастолического АД <70 мм рт.ст. следует избегать **(2В)**
5. Препаратами выбора при лечении АГ с любой стадией ДН являются средства блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецептора ангиотензина (БРА) **(1А)**
6. При непереносимости ИАПФ и БРА взаимозаменяемы.
7. Второй линией гипотензивной терапии являются салуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК), ингибиторы ренина; в качестве последних ступеней терапии АГ следует рассматривать β-блокаторы, α-блокаторы и препараты центрального действия
8. Больным с экскрецией альбумина более 30 мг/сутки рекомендовано использование ИАПФ или БРА **(1А)**
9. Ингибитор АПФ или БРА не рекомендуется для первичной профилактики диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом с нормальным артериальным давлением и экскрецией альбумина <30 мг/сутки **(В)**
10. Комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется, несмотря на потенциальную эффективность в снижении протеинурии **(3А)**
11. Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ < 30 мл/мин/1,73м², особенно в комбинации с блокатором РААС **(3С)**
12. При недостаточной эффективности средств, блокирующих компоненты РАС, антипротеинурический эффект может быть усилен при добавлении недигидропиридиновых БМК **(2В)**
13. При применении ИАПФ или БРА, и диуретиков рекомендуется контроль уровня креатинина и калия сыворотки **(2С)**
14. Рекомендуется постоянный контроль экскреции альбумина с мочой для оценки эффективности терапии и темпов прогрессирования заболевания **(2С)**

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы к рецептору АТ II рекомендуются как препараты первого ряда выбора для лечения диабетической нефропатии не только при повышении АД, но и при появлении МАУ без артериальной гипертензии.

Целесообразность использования блокаторов РААС определяется влиянием на ангиотензин II — фактор констрикции выносящей почечной артериолы

Клинически эффект от назначения блокаторов РААС следует определять по снижению (ранее повышенного) АД и уменьшению экскреции белка с мочой. Отсутствие подобной динамики не является причиной для отмены препарата данной группы, поскольку даже в этом случае его ренопротективное действие будет частично сохраняться.

Диуретики. Больным СД не рекомендовано применение тиазидных диуретиков в дозе свыше 25 мг/сутки в связи дозозависимым диабетогенным эффектом. Механизм данного эффекта связан с выраженным калийвыводящим действием этих препаратов, что приводит к потере внеклеточного и внутриклеточного калия в бета-клетках поджелудочной железы с последующим нарушением секреции инсулина и развитием гипергликемии. Однако в масштабном популяционном исследовании ARIC, включавшем более 12 000 лиц без СД, было показано, что приём тиазидных диуретиков в дозе 12,5-25 мг в сутки в течение 6 лет не сопровождается увеличением риска развития СД 2.

Тиазидоподобный диуретик индапамид благодаря минимальному калийвыводящему эффекту не оказывает диабетогенного эффекта и безопасен у пациентов с высоким риском развития СД. В исследовании NESTOR было показано сравнимое с эналаприлом нефропротективное и кардиопротективное действие индапамида-ретарда.

Тиазидные диуретики/индапамид в низких дозах целесообразно использовать при СКФ > 50 мл/мин, при более низких значениях СКФ показано применение петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид).

Антагонисты кальция. Многочисленные клинические исследования по использованию антагонистов кальция (АК) у больных с АГ подтвердили метаболическую нейтральность этих препаратов. В терапевтических дозах АК не оказывают отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен, поэтому широко могут использоваться у больных СД для лечения АГ.

Дигидропиридиновые АК в качестве монотерапии нецелесообразно использовать в качестве монотерапии из-за их неблагоприятного влияния на гломерулярную гемодинамику, однако они могут быть использованы в комбинации с ИАПФ/БРА для усиления антигипертензивного эффекта.

Напротив, антипротеинурический эффект может быть усилен при добавлении недигидропиридиновых АК при недостаточной эффективности средств, блокирующих компоненты РАС (по результатам

крупного метаанализа, обобщившего многочисленные рандомизированные исследования по применению АК данной группы, показано снижение экскреции альбумина с мочой в среднем на 30%).

β-адреноблокаторы. У больных СД, а также у лиц, входящих в группу высокого риска развития СД 2 (с ожирением или метаболическим синдромом), необходимо учитывать спектр метаболических побочных эффектов БАБ. В основном все метаболические эффекты БАБ связаны с блокадой β2-адренорецепторов и в меньшей степени выражены у селективных БАБ. Однако необходимо помнить, что селективность БАБ носит дозозависимый характер и исчезает при назначении больших доз β1-селективных БАБ.

В отношении замедления темпов снижения СКФ при ДН, снижения альбуминурии или протеинурии практически все проведенные исследования отмечают большую эффективность ИАПФ по сравнению с БАБ. Однако препараты группы БАБ с сосудорасширяющей активностью — небиволол и карведилол — могут оказывать дополнительное нефропротективное действие.

Гликозаминогликаны и контроль протеинурии

Показано, что, несмотря на многофакторный подход в лечении ДН (жесткий контроль гликемии, поддержание целевого уровня АД с помощью блокады РАС, применение статинов и аспирина), развитие альбуминурии предотвращается только у части больных. Применение препарата сулодексида, содержащего смесь гликозаминогликанов, обеспечивает восстановление зарядоселективного барьера почечного фильтра и оказывает нефропротективное действие. Исследование Di.N.A.S. показало, что использование сулодексида в дозе 200 мг/сут в течение 4-х месяцев приводит к уменьшению экскреции альбумина с мочой более чем на 50% у 60% пациентов СД с МАУ. Помимо нефропротективного эффекта препарат обладает антитромботическим и антиагрегационным эффектом, улучшая гемодинамику в микроциркуляторном русле, а также способствует снижению липидов плазмы в связи с активацией липопротеинлипазы. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2013 г. на стадиях альбуминурии А2 и А3 могут использоваться гликозаминогликаны (сулодексид).

Рекомендации по лечению дислипидемии у больных СД и ХБП:

1. Гиполипидемическая терапия статинами или комбинацией статины / эзетимиб показана для уменьшения риска сердечно-сосудистых событий, в том числе больным после трансплантации почки (**1B**)

2. У больных ДН целью гиполипидемической терапии является уровень ЛПНП <2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л для пациентов с сердечно-сосудистой патологией **(2В)**
3. Не рекомендуется начинать гиполипидемическую терапию у больных СД на гемодиализе при отсутствии специфических сердечно-сосудистых показаний для их применения **(1В)**

Пациенты с СД, ХБП и дислипидемией имеют наиболее высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии. Поэтому все международные рекомендации, определяющие целевые значения уровня липидов крови при СД, прежде всего ориентируют врачей на снижение сердечно-сосудистого риска.

Статины или их комбинация с эзетимибом является лечением выбора, снижая ОХ, триглицериды и несколько повышая ЛПВП. При СКФ<30 мл/мин дозировка аторвастатина и правастатина остается прежней, дозу других статинов необходимо снижать в 2-3 раза.

Таблица 2. Показатели контроля липидного обмена у больных СД

Показатели, ммоль/л (мг/дл)	Целевые значения	
	мужчины	женщины
Общий холестерин	< 4,5 (<175)	
Холестерин ЛНП	<2,5 (<100) (для лиц с ССЗ <1,8 (<70))	
Холестерин ЛВП	>1,0 (>35)	>1,2 (>46)
Триглицериды	<1,7 (<150)	

Таблица 3. Принципы лечения на разных стадиях ДН

	ХБП 1-3, А2	ХБП 1-3, А3	ХБП 4
Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c	Менее 7%	Менее 7-8%	Менее 8%
Умеренное ограничение животного белка	не более 1,0 г/кг в сутки	не более 0,8 г/кг в сутки	не более 0,8 г/кг в сутки
Ингибиторы АПФ или БРА	+	+	+
Комбинированная АГ-терапия для достижения АД < 130/80 мм рт. ст		+	+
Гликозаминогликаны (сулодексид) при отсутствии противопоказаний	+	+(доказательства недостаточны)	
Коррекция дислипидемии	+	+	+
Коррекция анемии		+	+
Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена			+
Коррекция гиперкалиемии			+
Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, стероидные противовоспалительные препараты	+	+	+
Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур	+	+	+

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций*.

Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
«Нет градации» (НГ)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

* — в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO.

Предикторные уровни рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня предсказательности	Значение/описание
A	Высокий	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым.
B	Средний	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него.
C	Низкий	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального.
D	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального.

A

Список литературы:

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (6-й выпуск). Рабочая группа по подготовке рекомендаций под руководством Дедова И.И., Шестаковой М.В. Сахарный диабет. 2013;(15): 1-120.

2. Дедов ИИ, Шестакова МВ Сахарный диабет: острые и хронические осложнения (под ред. Дедова ИИ, Шестаковой МВ), М: Медицинское информационное агентство, 2011. — 480с.

3. Шестакова МВ, Дедов ИИ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М: Медицинское информационное агентство, 2009. 500 с.

4. ADA. Standards of medical care in diabetes—2013. Diabetes Care. 2013;36:S11-66

5. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements 2012; 2, S 335-S 414. <http://www.kidney-international.org>

6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Intern. Suppl. 2013; (3).

7. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012;60(5):850-886.

8. Standards of medical care in diabetes 2014. American Diabetes Association. Diabetes Care 2014; 37(Suppl.1): S14-S80.

9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension Eur Heart J 2013; 34: 2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151.

10. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun12; 358(24): 2560-72.

11. Chalmers J, Joshi R, Kengne AP, MacMahon S. Blood pressure lowering with fixed combination perindopril-indapamide: key findings from ADVANCE. J Hypertens Suppl. 2008 Jun; 26(2): S11-5.

12. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998 Sep12; 317(7160): 720-6.

13. David K. Packham, Rory Wolfe, Anne T. Reutens, Tomas Berl, Hiddo Lambers Heerspink, Richard Rohde, Sara Ivory, Julia Lewis, Itamar Raz, Thomas B. Wiegmann, Juliana C.N. Chan, Dick de Zeeuw, Edmund J. Lewis, and Robert C. Atkins, for the Collaborative Study Group Sulodexide Fails to Demonstrate Renoprotection in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol 23: 123–130, 2012

14. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). Arch Intern Med. 2009 Jul 27; 169(14): 1307-16.

15. Douglas K., O'Malley P.G., Jackson J.L. Meta-analysis: the effect of statins on failure. Kidney Int 2011; 80(5): 516-523.

16. Hallan S.I., Orth S.R. Smoking is a risk factor in the progression to kidney 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 Sep 12; 352(9131):837-53. Erratum in: Lancet 1999 Aug 14; 354(9178):602.

17. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 diabetes. 2012.

18. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ. 2000 Dec9; 321(7274): 1440-4.

19. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; 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. Dec 22; 353(25): 2643-53.

20. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and chronic kidney disease: 2012 update. Am J Kidney Dis 2012; 60: 850–886.

21. Oral Sulodexide Reduces Albuminuria in Microalbuminuric and Macroalbuminuric Type 1 and Type 2 Diabetic Patients: The Di.N.A.S. Randomized Trial

22. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with Type I diabetes mellitus: a seven-year prospective study. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. Diabet Med. 1999 Nov; 16(11): 918-25.

23. Sarafidis P.A., Stafylas P.C., Georgianos P.I. et al Effect of Tiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a metaanalysis. Am J Kidney dis 2010; 55(5): 835-847.

24. Schwartz V. Critical notes on the results of studies (ACCORD, ADVANCE, VADT) of the efficiency of intensive therapy of type 2 diabetes mellitus. Klin Med (Mosk). 2011; 89(3): 18-20. Review. Russian.

25. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998 Sep 12; 317(7160): 703-13. Erratum in: BMJ 1999 Jan 2; 318(7175):29.

26. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). BMJ 317:703–713, 1998

27. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA. 2003 Oct 22; 290(16): 2159-67.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

8