

Результаты исследования ADVANCE — движение вперед в лечении артериальной гипертензии и сахарного диабета

Ю.А. Карпов

ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, Москва

Results of ADVANCE study — an advance in the treatment of hypertension and diabetes mellitus

Y.A. Karpov. Russian cardiac science complex, Moscow

Статья поступила в редакцию: 10.08.08. и принята к печати: 10.09.08.

Решение основной задачи — увеличения продолжительности жизни в нашей стране — невозможно без снижения высокой сердечно-сосудистой смертности, связанной с недостаточной эффективностью лечения таких распространенных и тесно связанных между собой заболеваний как артериальная гипертензия, атеросклероз и сахарный диабет. Важнейшими факторами, оказывающими влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа, являются: уровень АД, состояние углеводного обмена и липидного спектра плазмы крови [1–2]. Снижение уровня АД имеет важное значение в предотвращении макро- и микрососудистых осложнений СД [2–3]. В исследовании UKPDS было показано, что у больных с более жестким контролем уровня АД (в среднем — 144/82 мм рт.ст.) по сравнению с больными с более высоким АД на фоне лечения (в среднем — 154/87 мм рт.ст.) частота развития всех осложнений СД была меньше на 24%, микрососудистых осложнений — на 37%, макрососудистых осложнений, включая ИМ, внезапную смерть, инсульт и заболевания периферических артерий — на 34%, инсультов — на 44% [4–5].

Первостепенная важность создания новых и лучших стратегий для снижения АД у лиц, страдающих СД, обусловлена большим риском развития осложнений, связанных с этим заболеванием, на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Между тем, результаты последних клинических исследований показали, что плохо обстоит дело с контролем АД как во всей популяции страдающих АГ, так и в особенности у больных с сопутствующим СД 2 типа, при котором целевой уровень АД, рекомендуемый мировыми экспертами в области клинической гипертензиологии < 130/80 мм рт.ст. [1–2].

Как повысить эффективность профилактики осложнений у больных СД?

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных СД должна быть направлена на весь комплекс факторов риска, включая гипотензивную, сахароснижающую, гиполипидемическую терапию, лечение дезагрегантами и отказ от курения. С целью дальнейшего изучения влияния интенсивных режимов гипотензивной и сахароснижающей терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа было предпринято новое крупномасштабное рандомизированное исследование ADVANCE или Action in Diabetes and

Vascular disease — preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation [6].

К особенностям исследования следует отнести то обстоятельство, что в него включались больные СД 2 типа независимо от наличия или отсутствия АГ. Это связано с тем, что взаимосвязь между уровнем АД и риском осложнений прослеживается и у больных СД 2 типа с нормальным уровнем АД, и назначение гипотензивных препаратов может принести пользу лицам, которые рассматриваются в настоящее время как нормотензивные.

Основной целью исследования ADVANCE было изучение раздельного и совместного влияния интенсивной гипотензивной и интенсивной сахароснижающей терапии на риск макро- и микрососудистых осложнений СД 2 типа. В группе интенсивной гипотензивной терапии применялся препарат нолипрел форте, представляющий собой комбинацию периндоприла и индапамида. В группе активной сахароснижающей терапии с целью достижения целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) < 6,5% использовалось добавление к стандартной сахароснижающей терапии диабета МВ (препарат гликлазид с замедленным высвобождением).

В исследовании ADVANCE участвовали 215 центров в 20 странах Европы, Азии, Австралии и Северной Америки, включая Россию. В соответствии с критериями включали больных СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1): макро- и микрососудистые заболевания в анамнезе были у 40% пациентов, у 25% больных выявлялась микроальбуминурия. Средний возраст пациентов составил 65,8 лет. Продолжительность анамнеза СД на момент включения в исследование составляла в среднем 8±6 лет [7].

Рандомизации в исследование предшествовал 6-недельный период, во время которого всем пациентам открыто в дополнение к уже принимаемой терапии назначался приём фиксированных доз периндоприла и индапамида (2 мг и 0,625 мг, соответственно) с целью оценить переносимость указанной комбинации препаратов и приверженность лечению. Из 12878 потенциально пригодных больных 1738 (13,5%) в дальнейшем не были рандомизированы по разным причинам. В течение этого вводного периода на фоне нолипрела АД снизилось со 145/81 до 137/78 мм рт.ст.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ ADVANCE

Критерии включения:

- 1) Диагноз СД 2 типа, впервые установленный в возрасте 30 лет и старше;
- 2) Возраст ≥ 55 лет на момент включения в исследование;
- 3) Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (наличие одного или более из нижеперечисленных признаков):
 - Макрососудистое заболевание в анамнезе;
 - Микрососудистое заболевание в анамнезе;
 - Длительность заболевания СД 2 типа ≥ 10 лет на момент включения в исследование;
 - Другие факторы риска сосудистых заболеваний (курение, уровень общего холестерина крови $> 6,0$ ммоль/л, уровень холестерина ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л или микроальбуминурия);
 - Возраст ≥ 65 лет.

Примечание: СД — сахарный диабет; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности. АД — артериальное давление; ДИ — доверительный интервал.

Одиннадцать тысяч сто сорок больных, успешно завершивших вводный период, были случайным образом разделены на группы по двум основным направлениям: приём нолипрела или плацебо и интенсивная сахароснижающая терапия или обычное лечение СД (табл. 2).

Таблица 2
ИССЛЕДОВАНИЕ ADVANCE: ГРУППЫ БОЛЬНЫХ



ADVANCE Collaborative Group Lancet 2007; 370: 829-840

Исследование ADVANCE: активная АД-снижающая терапия и прогноз

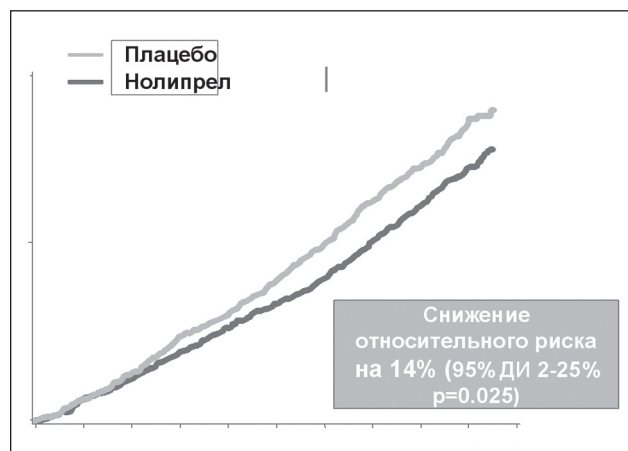
Пациентам, рандомизированным в группу лечения периндоприлом и индапамидом, в условиях двойного слепого метода в дополнение к обычной гипотензивной терапии назначался препарат нолипрел: в течение первых 3 месяцев 1 таблетка в сутки, а затем нолипрел форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида).

После наблюдения в среднем 4,3 года 73% больных, рандомизированных в группу активного лечения и 74% в группе контроля оставались на предписанной терапии, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата [8]. По сравнению с больными, получавшими плацебо, те пациенты, которые принимали нолипрел, имели в среднем на 5,6 мм рт.ст. (систолическое) и на 2,2 мм рт.ст. (диастолическое) ниже уровень АД.

Лечение нолипрелом форте у больных СД 2 типа привело к достоверному снижению риска смерти от всех причин на 14% (408 случаев или 7,3% в группе активного лечения и 471 случай или 8,5% в группе плацебо; $p=0,03$) (рис. 1) и от сердечно-сосудистых причин на 18% (211 случаев или 3,8% в группе активного лечения и 257 случаев или 4,6% в группе плацебо; $p=0,03$). Относительный риск главных макрососудистых и микрососудистых

сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% (861 событие или 15,5% в группе активного лечения против 938 событий или 16,8% в группе плацебо; отношение рисков 0,91; 95% доверительный интервал 0,83–1,00; $p=0,04$) (рис. 2). В группе активного лечения был достоверно ниже риск развития коронарных осложнений на 14% ($p=0,02$) и почечных осложнений на 21% ($p<0,0001$), в основном, за счет снижения риска развития микроальбуминурии на 21% ($p<0,0001$). Достоверных различий в риске развития цереброваскулярных осложнений и развития сердечной недостаточности не было.

Рисунок 1. Исследование ADVANCE: влияние АД-снижающей терапии на общую смертность у больных СД 2 типа



ADVANCE Collaborative Group Lancet 2007; 370: 829-840

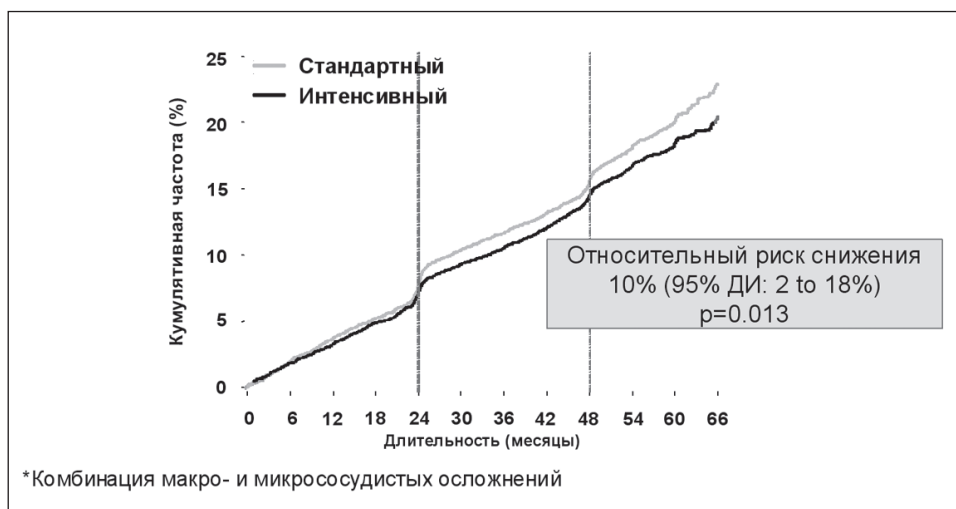
Примечание: АД — артериальное давление; СД — сахарный диабет; ДИ — Доверительный интервал.

Эффект терапии не зависел от исходного уровня АД и используемой до включения в исследование терапии. Участники исследования получали всю современную профилактическую терапию без достоверных различий между группами нолипрела и плацебо: на завершающем этапе около 61% больных получали антиагреганты, около 52% — липидмодифицирующие препараты, оральные гипогликемические препараты — около 91%, инсулин — около 33%.

Исследование ADVANCE: интенсивная сахароснижающая терапия и прогноз

Часть исследования ADVANCE по оценке сахароснижающей терапии была представлена в июне 2008г.

Рисунок. 2. Исследование ADVANCE: влияние интенсивного и стандартного контроля за глюкозой на первичную конечную точку*



Примечание: ДИ — доверительный интервал.

ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72

[9]. В группе активной сахароснижающей терапии был установлен целевой уровень HbA1c менее 6,5%. При рандомизации пациентам этой группы назначали гликлазид (диабетон МВ). В дальнейшем при необходимости с целью достижения целевого уровня HbA1c предусматривалось последовательное добавление к терапии или увеличение дозы метформина, тиазолидиндионов, ингибиторов альфа-глюкозидаз, глинидов и, при необходимости, инсулинотерапии.

В группе интенсивного контроля за глюкозой у 70% больных гликлазид МВ назначался в максимальной дозе 120 мг во время завтрака; в конце 5-го года наблюдения уровень HbA1c оказался равным 6,5%. В группе стандартного контроля уровень HbA1c был 7,3%, демонстрируя достоверное отличие 0,67% ($p < 0,0001$) между группами. Глюкоза натощак также снизилась в группе активной терапии на 1,22 ммоль/л (21,9 мг/дл) в сравнении с группой стандартной терапии ($p < 0,0001$).

В группе интенсивной сахароснижающей терапии произошло достоверное снижение риска развития комбинированной первичной конечной точки (см. выше) на 10% по сравнению с группой стандартной терапии ($p = 0,013$) (рис. 2). При интенсивном контроле за HbA1c также наблюдалось значительное снижение относительного риска

Рисунок. 3. Исследование ADVANCE: влияние интенсивного и стандартного контроля за глюкозой на риск развития почечных событий у больных СД 2 типа.

	% больных с событием		В пользу интенсив.	В пользу стандарт.	Относит. риск снижения (95% ДИ)
	Интенсивный (n=5,571)	Стандартный (n=5,569)			
Всего почечных событий	26.9%	30.0%	—	—	11% (5 to 17)†
Новая микроальбуминурия	23.7%	25.7%	—	—	9% (2 to 15)‡
Новая или ухудшение имевшейся нефропатии	4.1%	5.2%	*	*	21% (7 to 34)***
Отношение рисков					
0.5 1.0 2.0					
† P<0.001					
‡ P=0.01					
*** P=0.006					

ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72

микрососудистых осложнений (14%, $p = 0,014$), главным образом, за счет снижения риска развития почечных осложнений (21%, $p = 0,006$), одного из наиболее грозных и тяжелых последствий СД, которые являются причиной смерти у каждого пятого больного диабетом. Также отмечено 30% снижение микроальбуминурии ($p < 0,001$), известного маркера повышенного сердечно-сосудистого риска (рис. 3). Основные результаты этой части исследования ADVANCE представлены в табл. 3.

Таблица 3

ИССЛЕДОВАНИЕ ADVANCE: ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

- Интенсивный контроль за глюкозой у больных СД 2 типа приводит к:
 - 10% снижению комбинированной первичной точки
 - 14% снижению микрососудистых событий
 - 21% снижению риска развития нефропатии
 - Нет значимого влияния на макрососудистые события
 - Нет значимого влияния на смертность от всех и от сердечно-сосудистых причин
 - Постоянное влияние терапии во всех подгруппах больных

ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72

ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72

Лечение гликлазидом МВ в большой дозе хорошо переносилось: гипогликемия наблюдалась только у 2,7% больных, что в 3 раза меньше по сравнению с исследованием UKPDS. У больных, получающих интенсивную сахароснижающую терапию, не было увеличения веса по сравнению с исходным [9].

Часть исследования ADVANCE по интенсивной сахароснижающей терапии в свете других исследований

Результаты этой части исследования ADVANCE чрезвычайно важны, поскольку несколькими месяцами раньше было досрочно прекращено исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в котором также принимали участие больные СД 2 типа [10]. Цель исследования — может ли интенсивная терапия с использованием всех доступных сахароснижающих препаратов снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность от больных СД 2 типа в сравнении со стандартной терапией при этом заболевании. В США и Канаде были рандомизированы 10251 пациент СД, средний возраст которых составлял 62 года, продолжительность СД в среднем 10 лет, медиана глюкозы плазмы натощак - 9,7 ммоль/л, медиана HbA_{1c} - 8,2 %.

В группе интенсивной сахароснижающей терапии необходимо было достижение уровня HbA_{1c} <6%, в группе стандартного лечения — достижение уровня HbA_{1c} 7–7,9%. Можно было назначать почти все сахароснижающие препараты (метформин, инсулин, тиазолидиндионы, производные сульфонилмочевины, натеглинид, ингибиторы альфа глюкозидазы и эксенатид), которые применялись в различных комбинациях и дозах в обеих группах. В группе интенсивной сахароснижающей терапии назначались большие дозы препаратов, чаще использовались комбинации сахароснижающих препаратов по сравнению с группой стандартного лечения. В течение 6–9 месяцев стабильные уровни гликемического контроля были достигнуты и поддерживались на протяжении исследования: медиана HbA_{1c} 6,4 % для группы интенсивной терапии и 7,5% для группы стандартной терапии.

После почти 4 лет наблюдения Независимый Комитет по Безопасности и Мониторингу Данных исследования ACCORD отметил увеличение общей смертности в группе интенсивной сахароснижающей терапии (257 случаев смерти) по сравнению с группой стандартной терапии (203 случая смерти). В то же время в группе интенсивной терапии на 10% снизился риск развития макрососудистых исходов (ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин). Тем не менее, было рекомендовано перевести всех участников исследования интенсивной группы на стандартную сахароснижающую терапию. При анализе не было выявлено причин повышения смертности. Участники исследования будут находиться под наблюдением до лета 2009 г. с продолжением анализа данных [11].

Доказательства необходимости агрессивного воздействия на липиды и АД были получены в другом исследовании Steno-2 [12]. В этой работе исследователи использовали интенсифицированные многофакторные вмешательства с улучшением контроля гликемии и применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, аспирина и липидснижающих средств с оценкой

Нолипрел®
периндоприлат 2 мг + гидрохлоротиазид 0,625 мг

Нолипрел® форте
периндоприлат 4 мг + гидрохлоротиазид 1,25 мг

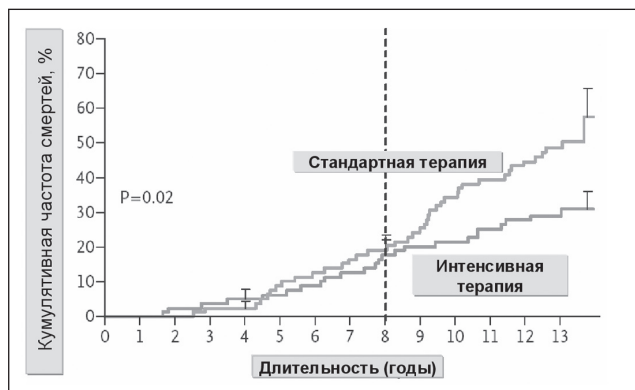


“...если успехи, достигнутые в исследовании ADVANCE, удастся распространить хотя бы на половину больных сахарным диабетом во всем мире – это позволит спасти примерно 1,5 миллиона жизней...”

ADVANCE Collaborative Group

влияния на риск смерти от любых и сердечно-сосудистых причин. Длительность наблюдения и лечения составила 13,3 года, в качестве первичной точки было выбрано время до развития смерти от всех причин. У больных в Steno-2 уровень гликемии отличался от данных в исследовании ACCORD. Исходно HbA_{1c} был 8,4% и 7,0% в конце вмешательства в группе интенсивного лечения, в то время как этот показатель был 8,8% исходно и 9,0% в конце исследования в группе обычного лечения. В дальнейшем при продолжении обсервационного (наблюдательного) этапа эти различия в величине HbA_{1c} стали менее выраженными, чем в конце этапа вмешательств. Однако при более длительных сроках наблюдения интенсивное вмешательство с варьирующим режимом терапии и модификацией образа жизни привело к благоприятному влиянию в плане снижения риска сосудистых осложнений и риска смерти от всех и сердечно-сосудистых причин (рис. 4).

Рисунок 4. Исследование Steno-2: влияние интенсивного и стандартного контроля за глюкозой на общую смертность у больных СД 2 типа.



N Engl J Med 2008; 358: 580-591

Одновременно были опубликованы и представлены на конгрессе EASD 2008 г. результаты 10-тилетнего наблюдения за больными, участвовавшими в исследовании UKPDS [13]. В оригинальное исследование, начало которого было объявлено еще в 1977 г., больные СД 2 типа включались вплоть до 1991 г. В 1998 г. было показано, что в группе больных с интенсивным контролем за уровнем глюкозы с применением препаратов сульфонилмочевины или инсулина в сравнении с группой обычной терапии значительно снизился риск микрососудистых осложнений, в то время как не было влияния на риск развития ИМ и смерти от всех причин [5]. В подгруппе больных с избыточным весом, получавших метформин вместо стандартной диеты, отмечалось достоверное снижение риска коронарных осложнений и общей смертности. Это исследование впервые показало необходимость более жесткого контроля за уровнем глюкозы при лечении СД.

Участники оригинального исследования UKPDS до 2002 г. продолжали ежегодно обследоваться в клиниках без попыток поддерживать ранее установленный режим лечения. С 2002 по 2005 гг. проводился с помощью опросников опрос больных и их врачей. Оказалось, что 44% больных, первоначально включенных в одну из частей исследования по оценке влияния уровня глюкозы на

прогноз, к 2007 г. умерли [13]. Несмотря на отсутствие различий в уровне глюкозы у больных групп интенсивного снижения глюкозы и стандартного контроля, начиная с 1997 г., через 10 лет наблюдения было достоверное снижение риска как микрососудистых осложнений, связанных с СД, так и макрососудистых осложнений у больных с более жестким контролем глюкозы, получавших как препараты сульфонилмочевины или инсулина, так и метформин (табл. 4).

Таблица 4
ИССЛЕДОВАНИЕ UKPDS: РЕЗУЛЬТАТЫ 1997г. (ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) и 2008 г. (НАБЛЮДЕНИЕ)

Конечная точка	1997: относительный риск снижения %	1997: p	2007: относительный риск снижения %	2007: p
Любые события, связанные с СД	12	0,029	9	0,040
Микрососудистое поражение	25	0,0099	24	0,001
Инфаркт миокарда	16	0,052	15	0,014
Общая смертность	6	0,44	13	0,007

N Engl J Med 2008

Таблица 5
ИССЛЕДОВАНИЕ ADVANCE: ЕЖЕГОДНАЯ ЧАСТОТА СОБЫТИЙ В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Сердечно – сосудистая смертность	Ежегодная частота событий (%)	Общая смертность	Ежегодная частота событий (%)
СКГ/ИКАД	0,87	СКГ/ИКАД	1,75
ИКГ/плацебо АД	0,98	ИКТ/плацебо АД	1,94
СКГ/плацебо АД	1,14	СКГ/плацебо АД	2,01
ИКГ/ИКАД	0,87	ИКТ/ИКАД	1,65
Снижение относительного риска*	24 (= 0,04)	Снижение относительного риска*	18 (p=0,04)

* СКГ/плацебо АД против ИКГ/ИКАД

Группы больных:
ИКГ – интенсивный контроль глюкозы
СКГ – стандартный контроль глюкозы
ИКАД – интенсивный контроль АД

J Chalmers. EASD 2008, Sept. 8, oral presentation

Исследование ADVANCE: активная АД-/сахароснижающая терапия и прогноз

На конгрессе Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) в сентябре 2008 г. были представлены новые данные исследования ADVANCE (14). Относительный риск снижения общей и сердечно-сосудистой смертности в группе больных комбинированного интенсивного АД- и сахароснижающего лечения был достоверно больше, чем в группах обычного лечения (табл. 5). Статистический анализ показал, что эффекты двух видов интенсивного лечения независимы друг от друга для всех вариантов клинических исходов, причем если один вид интенсивного лечения (АД-снижающий или сахароснижающий) имеет достоверное влияние на прогноз, то другой по словам главного исследователя проф. Д. Чалмерса «не раскрывает такого эффекта». Это подтверждает необходимость многофакторного ле-

чения, включая рутинное АД-снижение и интенсивный контроль за глюкозой у всех больных СД 2 типа. Можно предполагать, что благоприятные сердечно-сосудистые эффекты в группе интенсивной сахароснижающей терапии проявятся через 10–15 лет, что отмечалось в ранее упоминавшихся исследованиях Steno-2 и продолжении UKPDS [12–13].

Наши представления о лечении больных СД после исследования ADVANCE

Применение фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом (нолипрела форте) у больных СД 2 типа хорошо переносилось и значительно снизило риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая смерть. В соответствии с полученными результатами проведение подобной терапии у 79 больных СД в течение 5 лет предупредит одну смерть от всех причин. Улучшение контроля за АД с помощью нолипрела форте у больных СД 2 типа может привести к реальному снижению смертности. Это является убедительным аргументом для повсеместного внедрения такого лечения больных СД в рутинную клиническую практику.

Интенсивный контроль за уровнем глюкозы (HbA_{1c} равен 6,5%) с помощью гликлазида (диабетона МВ) у больных СД 2 типа в течение нескольких лет приводит к значительному снижению почечных осложнений (промежуточная или суррогатная точка). Есть все основания предполагать, что при более длительных сроках интенсивного снижения глюкозы (около 10 лет) будет снижаться риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом. Максимальные превентивные эффекты наблюдаются при одновременном интенсивном контроле за уровнем АД и глюкозы у больных СД 2 типа причем независимо друг от друга. Новая стратегия интенсивного контроля за гемодинамическими и метаболическими показателями должна способствовать снижению смертности у больных СД 2 типа.

Литература

1. Adler A., Stratton I.M., Neil H., et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–419.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
3. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
4. Stratton I.M., Adler A.L., Neil H.A. et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
5. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
6. The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with Type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2001; 19: 21–28.
7. ADVANCE Collaborative Group/ ADVANCE — Action in diabetes and vascular disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet./ Med.* 2005; 1–7.
8. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 828–840.
9. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572.
10. Yeon SS, Nesto RW. Implications of intensive glycemic control on cardiovascular disease: early reports from the ACCORD and ADVANCE Trials. *Rev Cardiovasc Med* 2008;9(1):1–4.
11. Cefalu WT, Watson K. Intensive glycemic control and cardiovascular disease. Observations from the ACCORD study. *Diabetes* 2008; 57: 1163–1165.
12. Goede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–589.
13. Holman RR, Paul SJ, Bethel MA, et al. Ten-year follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; [Epub ahead of print].
14. Chalmers J. ADVANCE: new results. EASD 2008 Meeting, September 8. Oral presentation.