

**В.В. Полторак, д.м.н., професор, Н.О. Кравчун, д.м.н., професор, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»;**  
**М.Ю. Горшунська, к.м.н., Харківська медична академія післядипломної освіти**

# Ретинопатія як предиктор кардіоваскулярної патології у хворих на цукровий діабет

**Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) досягла 6,6% (285 млн хворих) 2010 року і, як очікується, сягне 7,8% (438 млн хворих) 2030 року [25]. Серед пацієнтів із хворобами коронарних судин частота ЦД вища, ніж у популяції, а частота кардіоваскулярних хвороб вища у хворих на ЦД [33, 43].**



В.В. Полторак

Під час дослідження Cardiovascular Health Study, до якого були залучені дорослі особи віком 65 років і більше, було визначено, що частота клінічної або субклінічної кардіоваскулярної хвороби становила 70% у пацієнтів з нормальним рівнем глюкози, 77% в осіб з підвищеним умістом глюкози натще і 86% у хворих з уперше діагностованим або верифікованим раніше ЦД [39]. Частота клінічного або доклінічного атеросклерозу також зростала за умов збільшення рівня глюкози у крові [39]. Ключовими кардіоваскулярними змінами, які спостерігаються зі збільшенням віку (старіння), особливо на тлі ЦД, є зміни функції васкулярного ендотелію, які часто верифікують як знижену ендотеліальну вазодилатацію у відповідь на фізіологічні або фармакологічні стимули.

Ендотеліальні клітини відіграють важливу роль у підтриманні судинного гомеостазу [37, 52], а погіршена функція судинного ендотелію механічно залучається до ініціації та розвитку атеросклерозу [61, 12, 13] і є прогностичною для подальшого перебігу кардіоваскулярної хвороби [49, 34, 40]. У зв'язку з цим судинну ендотеліальну дисфункцію за фізіологічних умов (старіння) і патофізіологічних станів (у першу чергу діабету або гіпертензії) широко досліджують як потенційний механізм, що впливає на збільшення кардіоваскулярного ризику. Доречно наголосити, що у хворих на ЦД 2 типу у 2-6 разів збільшується ризик атеросклеротичного ураження коронарних, мозкових і периферичних судин порівняно з особами без діабету [31]. Інсулінорезистентні стани, такі як метаболічний синдром, предіабет і маніфестний ЦД 2 типу, асоційовані з унікальним пришвидшеним (передчасним) атеросклерозом – атеросклеропатією [22]. Зрозуміло, що своєчасна діагностика, інформативний моніторинг й адекватна терапія сприяють зменшенню глобального ризику кардіоваскулярних хвороб, пов'язаних з фізіологічними і патофізіологічними старінням. Переважна більшість досліджень васкулярної ендотеліальної функції була акцентована на провідних артеріях і резистентних судинах (передплічна модель). Вони довели ключову роль оксиду азоту [4], прозапального фенотипу й оксидативного стресу у зниженні ендотеліальної функції за умов старіння в осіб без діабету і за його наявності [3, 17]. Нормальна мікроциркуляція життєво важлива для здоров'я тканин, тоді як її порушення асоційовані із хворобою. Разом з тим зміни мікроциркуляції (структурні і функціональні), пов'язані зі старінням і патологічними станами, стали об'єктом підвищеного інтересу тільки в останні роки [57, 35, 9, 36]. Це пов'язано частково

з доведеним суттєвим внеском мікроциркуляції у розвиток кардіоваскулярної та метаболічної хвороби, а також з великим відсотком ендотелію, що вистилає мікросудини.

Мікроваскулярна функція знаходиться під впливом біологічних чинників і стилю життя. Зокрема, старіння, що визначає структуру популяції у багатьох країнах, пов'язане із збільшенням маси тіла [51], і фенотип з надмірною масою тіла й ожирінням лягає важким тягарем на сучасну охорону здоров'я. З віком залучення капілярів та ендотеліальних вазодилататорів погіршується у пацієнтів з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла у базальних умовах і впродовж експериментальної гіперінсулінемії [27]. Обмежена вазодилатація нутритивних мікросудин у відповідь на інсулін може брати участь у розвитку інсулінорезистентності та порушень відкладення глюкози і таким чином формувати важливу частину патофізіології інсулінорезистентності [20] та гіпертензії [9]. Вісцеральне ожиріння чинить пошкоджувальну дію на функцію мікросудин, вірогідно, за рахунок прозапального стану [60]. Рівні вільних жирних кислот у циркуляції можуть також впливати на мікроваскулярну функцію [20].

Зокрема, тяжкість мікроальбумінурії (непрямий маркер мікроваскулярних пошкоджень нирок) асоційована з частотою інсультів, інфаркту міокарда і смерті, зумовленої кардіоваскулярною хворобою, у хворих на ЦД 2 типу і в осіб без діабету [42]. Подібно до цього ретинопатія, що є показником мікроваскулярної хвороби, асоційована з триразовим збільшенням ризику серцевої недостатності (СН) та є незалежним предиктором СН в осіб без ішемічної хвороби серця (ІХС), діабету або гіпертензії на період верифікації ретинопатії [45].

Не викликає сумніву той факт, що мікроциркуляція являє собою граничну зону взаємодії («інтерфейс») між кардіоваскулярною системою та дихаючими клітинами, тканинами й органами. Вона бере незалежну участь у пошкодженні органів-мішеней і асоційована або залучена до патофізіології хвороб.

**!** У наш час доведено асоціацію діабетичної ретинопатії із хворобою серця, її предикторне значення для розвитку макросудинних ускладнень, у першу чергу кардіоваскулярних, і в такий спосіб обґрунтовано використання скринінгу ретинопатії у хворих на діабет з метою верифікації асимптомних пацієнтів з високим кардіальним ризиком (детекція субклінічної дисфункції лівого шлуночка) для активного раннього терапевтичного

втручання щодо попередження прогресування до маніфестної СН.

Більш ніж 20 років тому дослідники Framingham Heart and Eye Study довели, що діабетична ретинопатія асоційована з хворобою серця. Дослідження визначило, що за наявності діабетичної ретинопатії суттєво збільшувався ризик виникнення кардіоваскулярної хвороби (відносний ризик становив 14,3; 95% довірчий інтервал 2,7-101,9) і кінцевих подій, які включали ІХС, переміжну кульгавість й інсульт [56]. Фінське [42], Міланське [10] й Американське [5, 16] дослідження засвідчили високий ризик ІХС у хворих на діабет за наявності ретинопатії порівняно з тими, хто не мав її. Однак під час цих досліджень не оцінювали асоціацію діабетичної ретинопатії із СН. Разом з тим СН становить головну причину захворюваності, тривалої госпіталізації та смертності діабетичної популяції [11, 6, 23]. Поряд з тим, що епікардіальний коронарний стеноз і гіпертензія дуже споріднені з ризиком СН в загальній популяції, діабетичне серце може вийти з ладу навіть за відсутності хвороби епікардіальних коронарних судин та інших чинників ризику. Цей феномен являє собою діабетичну кардіоміопатію – комплекс процесів, які останнім часом пов'язують з дисфункцією коронарної мікроциркуляції [21, 8]. Про правдивість цієї гіпотези свідчать дослідження, які верифікували мікроваскулярну патологію як найбільш розповсюджену в діабетичному міокарді за наявності мікроаневризму [19] і з кількісно доведеними дефектами перфузії (зменшення резерву коронарного кровообігу) [46, 21].

Гіперглікемія також асоційована з порушеннями мікроваскулярного гомеостазу в міокарді (а саме, апоптозом ендотеліальних клітин) [48, 14, 41], що може призвести до міокардіальної дисфункції за відсутності хвороби епікардіальних коронарних судин або системної гіпертензії [32, 50].

Для практичної охорони здоров'я особливо важливим є доведене репрезентативними довгостроковими дослідженнями прогностичне значення діагностованої ретинопатії для ризику розвитку застійної СН, особливо в діабетичній популяції [45, 47, 15]. Так, за результатами 18-річного спостереження за фінською популяцією хворих на ЦД 2 типу (425 чоловіків і 399 жінок, які не мали ІХС у початковий період) доведено, що наявність проліферативної ретинопатії була предиктором загальної смертності, смертності від кардіоваскулярної хвороби і хвороби коронарних судин [47]. Більше того, семирічна кумулятивна частота СН в дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) становила 5,4%

(492 події). При цьому особи з ретинопатією у початковий період мали суттєво вищу частоту СН порівняно з особами без ретинопатії (15,1 проти 4,8%,  $p < 0,001$ ). Слід наголосити на репрезентативності дослідженої популяції ( $n = 11\ 612$  осіб з чотирьох американських комун) [45]. Під час дослідження ARIC, яке налічувало 1021 хворого на ЦД 2 типу без клінічної ІХС і СН та з нормальною функцією нирок у початковий період, за результатами дев'ятирічного амбулаторного спостереження доведено, що у хворих з ретинопатією у початковий період ризик розвитку СН збільшувався у 2,5 раза порівняно з особами без ретинопатії (ВР 2,71; 95% ДІ 1,46-5,05) [15].

Ця асоціація залишалася значущою після подальшого коректування за глікемічним контролем, атеросклерозом а. carotis та сироватковими маркерами ендотеліальної дисфункції (ВР 2,20; 95% ДІ 1,08-4,47). У такий спосіб доведено внесок мікроваскулярної хвороби у розвиток СН у хворих на діабет, а також спільність патогенетичного підґрунтя мікро- і макроваскулярної патології у діабетичній популяції, яке відрізняється від чинників ризику кардіоваскулярної хвороби за відсутності діабету. Зокрема, компоненти ендотеліальної дисфункції, запалення, неоваскуляризація, апоптоз і гіперкоагуляція притаманні в якості патофізіологічних ланок діабетичній ретинопатії й атеросклерозу [38]. Разом з тим за наявності діабету до розвитку судинних ускладнень залучаються й інші патогенетичні ланки: індукований гіперглікемією оксидативний стрес (надлишкова продукція супероксиду мітохондріями), інсулінорезистентність, притаманна ЦД 2 типу і тривало існуючому ЦД 1 типу, яка зумовлює високий рівень вільних жирних кислот, що, у свою чергу, індукує надлишкову продукцію мітохондріями реактивних видів кисню і утворення кінцевих продуктів глікозилювання.

**!** Наголошуючи на необхідності подальшого дослідження шляхів реалізації зв'язку діабетичної ретинопатії та макросудинної хвороби, вищевикладене обґрунтовує репрезентативність скринінгу діабетичної ретинопатії як предиктора кардіоваскулярної захворюваності та смертності за винятком СН, а також перспективність раннього превентивного/реабілітующого втручання щодо означених патологій у групах ризику.

Гіперглікемія – головна детермінанта ризику мікросудинних ускладнень діабету [55]. Клінічні дослідження у хворих на ЦД 1 і 2 типу довели, що підтримання глікемічного контролю у межах, близьких до нормальних, знижує ризик мікроваскулярних



ускладнень, таких як діабетична ретинопатія [55, 58, 59, 1]. Разом з тим докази щодо гіперглікемії як основного чинника ризику макросудинних ускладнень цієї хвороби більш обмежені [58, 29]. У наш час доведено, що за умов раннього інтенсивного глікемічного контролю на тлі перманентного зниження мікровазкулярних ускладнень, перш за все ретинопатії, відбувається зниження загальної смертності та кардіоваскулярних подій у хворих на ЦД 2 типу [29, 1]. У зв'язку з вищезазначеним особливою увагою заслуговують результати десятирічного спостереження за учасниками визначеного для діабетології дослідження (UKPDS), яке засвідчило ефективність інтенсивного глікемічного контролю у пацієнтів з ранніми стадіями захворювання стосовно суттєвого зниження частоти кардіоваскулярних подій (феномен «метаболічної пам'яті»), а також загальної та кардіоваскулярної смертності [1, 30]. Подібні результати отримано і під час тривалого спостереження (9 років) за хворими на ЦД 1 типу (DCCT-EDIC), яке засвідчило статистично значуще ( $p < 0,02$ ) зниження частоти кардіоваскулярних подій у групі інтенсивного глікемічного контролю (на 42% кардіоваскулярних подій і на 57% нефатального інфаркту міокарда, інсульту і кардіоваскулярної смерті) порівняно з групою хворих, які отримували стандартну терапію, що не забезпечувала достатньої компенсації глюкозного гомеостазу на ранніх стадіях захворювання [29]. Доцільно наголосити на тому, що опубліковані у поточному році результати 18,5-річного амбулаторного спостереження за когортою хворих на ЦД 1 типу, залучених до дослідження DCCT, свідчать про незалежну асоціацію тривалого метаболічного контролю ( $HbA_{1c}$ ) та мікровазкулярних ускладнень (ретинопатія, нефропатія) із зменшенням когнітивної функції (психомоторної ефективності) [7].

**Зважаючи на природну еволюцію ЦД 2 типу (від відносної до абсолютної інсулінової недостатності) і неминучість інсулінотерапії на пізніх стадіях захворювання, патофізіологічну обґрунтованість і клінічну доцільність раннього використання інсуліну (переважно базального) відповідно до сучасного алгоритму забезпечення глікемічного контролю, аналоги інсуліну оцінюють сьогодні як ефективний інструмент для зниження частоти важких гіпоглікемії.**

Численні клінічні й обсерваційні дослідження свідчать про меншу частоту гіпоглікемії порівняно з інсуліном НПХ за умов еквівалентного глікемічного контролю. У такий спосіб можливим є більш безпечно досягнення цільового рівня глікозильованого гемоглобіну, який забезпечує суттєве зниження частоти мікро- і макросудинних ускладнень, підвищує тривалість і якість життя хворих на ЦД (зокрема, слід наголосити на зростанні частоти відторгнення сітківки за умов гіпоглікемії) [2, 54]. Варто підкреслити також подібність частоти і перебігу діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2 типу, які тривалий час (5 років) отримували інсулін гларгін, порівняно з терапією інсуліном НПХ [53]. Вищенаведене дослідження демонструє також (за межами офтальмологічної безпечності) переваги інсулінотерапії гларгіном, оскільки підтримання подібного покращення глікемічного контролю

досягнуто на тлі більш низького ризику гіпоглікемії, верифікованих при одноразовому введенні гларгіну порівняно з дворазовим введенням інсуліну НПХ.

Переваги використання аналогів інсуліну (перш за все у працездатних осіб у разі відсутності виразної кардіоваскулярної обтяженості та за лабільного перебігу захворювання) обґрунтовані також отриманими в останній час доказами прямого зв'язку важких гіпоглікемії з ризиком розвитку порушення інтелектуальної діяльності (аж до деменції) у діабетичній популяції [24], а також сприятливим впливом інсуліну на стан серцево-судинної системи за межами зниження глюко-/ліпотоксичності (антитромботична, судинорозширювальна, протизапальна, антиапоптогенна, антиоксидантна дія, індукція природного кардіопротекторного феномена ішемічного прекодиціювання) [18, 44]. Особливо потрібно наголосити на тому, що реалізація цих важливих ефектів інсуліну верифікована у разі використання невеликих доз інсуліну, які подібні до фізіологічної секреції гормону в базальних умовах.

Порівняно з іншими розвинутими країнами світу в Україні, на жаль, найнижча (після Росії) тривалість життя (69,1 проти 67,5 року в Росії) з найбільшою її різницею між чоловіками і жінками (12,5 року). Більше того, збільшення смертності, зумовлене захворюваннями системи кровообігу (клас IX), 2009 року становило 65,2% від загальної смертності (за підрахунками Державного комітету статистики України і Центру медичної статистики МОЗ України, 2009). Слід наголосити, що за збільшенням смертності від ІХС Україна посідає перше місце в Європі (за матеріалами XI Національного з'їзду кардіологів України, вересень 2010). Цей факт заслуговує особливої уваги, оскільки 2003 року Україна завершувала десятку країн з найбільшою смертністю від кардіоваскулярної хвороби [26].

Вищенаведене разом з репрезентативними світовими доказами великої кількості кардіоваскулярної хвороби (у 2-3 рази) і смертності у діабетичній популяції за умов недостатнього глікемічного контролю, з доведеною можливістю визначення групи кардіоваскулярного ризику задовго до клінічної маніфестації за скринінгом ретинопатії та наявністю аналогів інсуліну з більш фізіологічною дією і зменшеною спроможністю індукувати небажані гіпоглікемії становить підґрунтя для оптимізації алгоритму ранньої діагностики і профілактичного/реабілітуючого втручання, спрямованого на збереження/підвищення фізичного та психічного здоров'я нації.

#### Література

- 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes/ R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1577-1589.
- A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes/ J. Rosenstock, M. Davies, P.D. Home et al. // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51. – P. 408-416.
- Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans/ S. Taddei, A. Virdis, L. Ghiadoni et al. // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. – P. 274-279.
- Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women/ D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, D.J. Spiegelhalter et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 471-476.
- Association of ocular disease and mortality in a diabetic population/ R. Klein, B.E. Klein, S.E. Moss et al. // *Arch Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 117. – P. 1487-1495.
- Bell D.S. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes/ D.S. Bell //

- Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 2433-2441.
- Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in type 1 diabetes: an 18 year follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) cohort/ A.M. Jacobson, C.M. Ryan, P.A. Cleary et al. // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54. – P. 245-255.
- Boundina S. Diabetic cardiomyopathy revisited/ S. Boundina, E.D. Abel // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 3213-3223.
- Capillary recruitment is impaired in essential hypertension and relates to insulin's metabolic and vascular actions/ E.H. Serne, R.O.B. Gans, J.C. Maaten et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 49. – P. 161-168.
- Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes/ E. Faglia, F. Favale, P. Calia et al. // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25. – P. 2032-2036.
- Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors/ G.A. Nichols, T.A. Hillier, J.R. Erbey et al. // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – P. 1614-1619.
- Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis/ J. Davignon, P. Ganz // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – Suppl. 1. – P. 27-32.
- Deanfield J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance/ J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 1285-1295.
- Diabetes mellitus impairs vasodilation to hypoxia in human coronary arterioles: reduced activity of ATP-sensitive potassium channels/ H. Miura, R.E. Wachtel, F.R. Loberiza et al. // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 151-158.
- Diabetic retinopathy and risk of heart failure/ N. Cheung, J.J. Wang, S.L. Rogers et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1573-1578.
- Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study/ N. Cheung, J.J. Wang, R. Klein et al. // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1742-1746.
- Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-kB/ A.J. Donato, I. Eskurza, A.E. Silver et al. // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 100. – P. 1659-1666.
- Effect of hyperglycaemia and insulin in acute coronary syndromes/ P. Dandona, A. Chaudruhi, H. Ghanim, P. Mohanty // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99 (Suppl.). – P. 12H-18H.
- Factor S.M. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart/ S.M. Factor, E.M. Okun, T. Minase // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – Vol. 302. – P. 384-388.
- Free fatty acid levels modulate microvascular function: relevance for obesity-associated insulin resistance, hypertension, and microangiopathy/ R.T. de Jongh, E.H. Serne, R.G. IJzerman et al. // *Diabetes.* – 2004a. – Vol. 53. – P. 2873-2882.
- Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography/ M. Galderisi // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1548-1551.
- Hayden M.R. Intimal redox stress: accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis/ M.R. Hayden, S.C. Tyagi // Cardiovasc. Diabetol.* – 2002. – P. 1-3.
- Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes/ A.G. Bertoni, W.G. Hundley, M.W. Massing et al. // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 699-703.
- Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus/ R.A. Whitmer, A.J. Karter, K. Yaffe et al. // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301, № 15. – P. 1565-1572.
- IDF Diabetes Atlas, Fourth Edition, 2009.
- IDF Diabetes Atlas, Second Edition, 2003.
- Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance/ R.T. de Jongh, E.H. Serne, R.G. IJzerman et al. // *Circulation.* – 2004b. – Vol. 109. – P. 2529-2535.
- Insulin as an antiinflammatory and antiatherogenic modulator/ P. Dandona, A. Chaudruhi, H. Ghanim, P. Mohanty // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53 (5 Suppl.). – P. S14-20.
- Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes/ D.M. Nathan, P.A. Cleary, J.Y. Backlund et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2643-2653.
- Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes/ F. M. Turnbull, C. Abraira, R.J. Andersen et al. // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52, № 11. – P. 2288-2298.
- Kannel W.B. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study/ W.B. Kannel, D.L. McGee // *JAMA.* – 1979. – Vol. 241. – P. 2035-2038.
- Kannel W.B. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study/ W.B. Kannel, M. Hjortland, W.P. Castelli // *Am. J. Cardiol.* – 1974. – Vol. 34. – P. 29-34.
- Libby P. Inflammation and atherosclerosis/ P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105(9). – P. 1135-1143.
- Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction/ J.A. Suwaidi, S. Hamasaki, S.T. Higo et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 948-954.
- Microcirculation in hypertension: a new target for treatment?/ B.I. Levy, G. Ambrosio, A.R. Pries et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 735-740.
- Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome/ E.H. Serne, R.T. de Jongh, E.C. Eringa et al. // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 204-211.
- Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology/ S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – Vol. 43. – P. 109-142.
- Moreno P.R. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherosclerosis/ P.R. Moreno, V. Fuster // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 2293-2300.
- Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorder/ J.I. Barzilai, C.F. Spiekerman, L.H. Kuller et al. // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – P. 1233-1239.
- Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction/ J.P. Halcox, W.H. Schenke, G. Zalos et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 653-658.
- Progressive attenuation of myocardial vascular endothelial growth factor expression is a seminal event in diabetic cardiomyopathy: restoration of microvascular homeostasis and recovery of cardiac function in diabetic cardiomyopathy after replenishment of local vascular endothelial growth factor/ Y.S. Yoon, S. Uchida, O. Masuo et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 2073-2085.
- Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects/ H. Miettinen, S.M. Haffner, S. Lehto et al. // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27. – P. 2033-2039.
- Pyorala K. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view/ K. Pyorala, M. Laakso, M. Uusitupa // *Diabetes. Metab. Rev.* – 1987. – Vol. 3(2). – P. 463-524.
- Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy/ L. Monnier, C. Colette, E. Mas et al. // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 53, № 3. – P. 562-571.
- Retinopathy and risk of congestive heart failure/ T.Y. Wong, W. Rosamond, P.P. Chang et al. // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 63-69.
- Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus/ T. Akasaka, K. Yoshida, T. Hozumi et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 935-941.
- Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women/ A. Juutilainen, S. Lehto, T. Ronnema et al. // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 292-299.
- Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes/ M.F. Di Carli, J. Janisse, G. Grunberger et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1387-1393.
- Schachinger V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease/ V. Schachinger, M. B. Britten, A. M. Zeiher // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1899-1906.
- Schaffer W.B. Development of a cardiomyopathy in a model of noninsulin-dependent diabetes/ S.W. Schaffer, B.H. Tan, G.L. Wilson // *Am. J. Physiol.* – 1985. – Vol. 248. – P. 179-185.
- Seals D.R. Stiffening our resolve against adult weight gain/ D.R. Seals, P.E. Gates // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 175-177.
- Shore A. Vascular biology and physiology. In a textbook of vascular medicine/ A. Shore, J. Tooke, D. Lowe // *Arnold. Bath.* – 1996. – P. 7-42.
- Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long term, randomised, open-label study/ J. Rosenstock, V. Fonseca, J. B. McGill et al. // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52. – P. 1778-1788.
- Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control/ H.W. Rodbard, P. S. Jellinger, J.A. Davidson et al. // *Endocr. Pract.* – 2009. – Vol. 15, № 6. – P. 540-559.
- 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. – Vol. 329. – P. 977-986.
- The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics/ R. Hiller, R.D. Sperduto, M.J. Podgor et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 1988. – Vol. 128. – P. 402-409.
- Tooke J.E. Microvascular functional abnormalities in diabetes: the role of the endothelium/ J.E. Tooke, S.J. Morris, A.C. Shore // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 1996. – Vol. 31. – P. S127-S132.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)// *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 837-853.
- UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis/ I.M. Stratton, E.M. Kohner, S.J. Aldington et al. // *Diabetologia.* – 2001. – Vol. 44. – P. 156-163.
- Visceral and truncal subcutaneous adipose tissue are associated with impaired capillary recruitment in healthy individuals/ R.T. de Jongh, E.H. Serne, R.G. IJzerman et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 5100-5106.
- Vita J.A. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk?/ J.A. Vita, J.F. Keaney // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 640-642.