

## ОКО ЯК ПРЕДИКТОР КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Полторає В. В., Кравчун Н. О., Горшунська М. Ю.<sup>1</sup>

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків;*

*<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти*

Глобальна розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) сягла 6,6% (285 млн хворих) у 2010 р. і, як очікується, складе 7,8% (438 млн хворих) у 2030 р. [1]. Серед пацієнтів із хворобами коронарних судин частота ЦД вища, ніж в популяції, а частота кардіоваскулярних хвороб вища у хворих на ЦД [2, 3]. В Cardiovascular Health Study, до якого були залучені особи віком 65 років і старші, було визначено, що частота клінічної або субклінічної кардіоваскулярної хвороби склала 70% у осіб із нормальними рівнями глюкози, 77% — у осіб із підвищеною глюкозою натще і 86% — у осіб із вперше діагностованим або верифікованим раніше ЦД [4]. Частота клінічного або доклінічного атеросклерозу також зростала за умов збільшення рівнів глюкози крові [4]. Ключовою кардіоваскулярною зміною, що спостерігається за підвищення віку (старіння), особливо на тлі ЦД, є зміна функції васкулярного ендотелію, яка часто верифікується як знижена ендотелій-залежна вазодилатація у відповідь на фізіологічні або фармакологічні стимули.

Ендотеліальні клітини відіграють критичну роль у підтриманні судинного гомеостазу [5, 6], а погіршена функція судинного ендотелію механічно залучається до ініціації та розвитку атеросклерозу [7–9] і є прогно-

стичною для подальшої кардіоваскулярної хвороби [10–12]. У зв'язку з цим, судинна ендотеліальна дисфункція за фізіологічних умов (старіння) та патофізіологічних станів (в першу чергу діабет або гіпертензія) широко досліджується як потенційний механізм, що залучається до збільшення кардіоваскулярного ризику. Доречно наголосити, що у хворих на ЦД 2 типу в 2–6 разів збільшується ризик атеросклеротичного ураження коронарних, мозгових та периферичних судин порівняно до осіб за відсутності діабету [13]. Інсулін-резистентні стани, такі як метаболічний синдром, предіабет та маніфестний ЦД 2 типу асоційовані із унікальним прискореним (передчасним) атеросклерозом — атеросклеропатією [14]. Зрозуміло, що своєчасна діагностика, інформативний моніторинг та адекватна терапія являють собою перспективний напрямок для зменшення глобального ризику кардіоваскулярних хвороб, пов'язаних із фізіологічним та патофізіологічним старінням. Переважна більшість досліджень васкулярної ендотеліальної функції була акцентована на провідних артеріях та резистентних судинах (передплічна модель). Вони довели ключову роль оксиду азота [15], прозапального фенотипу та оксидативного стресу у зниженні ендотеліальної функції за умов старіння у осіб без

діабету і його наявності [16, 17]. Мікроциркуляція, яка охоплює малі артеріоли, капіляри та венули, являє собою місце, де нутрієнти та відходи обмінюються між кровоплином та тканинами. Нормальна мікроциркуляція є життєво важливою для здоров'я тканин, в той час як її порушення асоційовані із хворобою. Разом з тим, зміни мікроциркуляції (структурні і функціональні), пов'язані із старінням та патологічними станами, стали об'єктом підвищеного інтересу тільки останніми роками [18–21]. Це частково пов'язано із доведеним суттєвим внеском мікроциркуляції до розвитку кардіоваскулярної та метаболічної хвороб, а також з великим відсотком ендотелію, що вистилає мікросудини.

Мікроваскулярна функція знаходиться під впливом біологічних чинників та стилю життя. Зокрема, старіння, що визначає структуру популяції в багатьох країнах, пов'язано із приростом маси тіла [22], і фенотип з надмірною масою тіла та ожирінням являє собою головне навантаження для сучасної охорони здоров'я. З віком залучення капілярів та ендотелій-залежної вазодилатації погіршується у гладких осіб порівняно до осіб з нормальною масою тіла в базальних умовах та впродовж експериментальної гіперінсулінемії [23]. Обмежена вазодилатація нутритивних мікросудин у відповідь на інсулін може брати участь у розвитку інсулінорезистентності та порушенні відкладення глюкози і у такий спосіб формувати важливу частину патофізіології інсулінорезистентності [24] та гіпертензії [20]. Вісцеральне ожиріння виказує особливо пошкодуючу дію на функцію мікросудин, вірогідно за рахунок прозапального стану [25]. Рівні вільних жирних кислот в циркуляції можуть також впливати на мікроваскулярну функцію [24].

Зокрема, тяжкість мікроальбумінурії (непрямий маркер мікроваскулярних пошкоджень нирок) асоційована із частотою інсультів, інфаркту міокарда та смерті, обумовленої кардіоваскулярною хворобою у хворих на ЦД 2 типу та у чоловіків і жінок без діабету [26]. Подібно цьому, ретинопатія, що є показником мікроваскулярної хвороби, асоційована із триразовим

збільшенням ризику серцевої недостатності та є незалежним предиктором серцевої недостатності навіть у осіб за відсутності коронарної хвороби серця, діабету або гіпертензії на час верифікації ретинопатії [27].

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

Натепер доведена асоціація діабетичної ретинопатії із ішемічною хворобою серця, її предикторне значення для розвитку макросудинних ускладнень, в першу чергу кардіоваскулярних, і у такий спосіб обґрунтовано використання скринінгу ретинопатії у діабетичного загалу з метою верифікації асимптоматичних пацієнтів з високим кардіальним ризиком (детекція субклінічної дисфункції лівого шлуночка) для активного раннього терапевтичного втручання щодо попередження прогресування до маніфестної серцевої недостатності.

Більш як за 20 років тому, дослідники Framingham Heart and Eye Study довели, що діабетична ретинопатія була асоційована із хворобою серця. Дослідження визначило, що за наявності діабетичної ретинопатії суттєво збільшувався ризик кардіоваскулярної хвороби (показник шансів — Odds ratio — склав 14,3; 95 % довірчий інтервал коливався від 2,7 до 101,9) і кінцевих подій, які включали коронарну хворобу серця (ішемічну хворобу серця — ІХС), переміжну кульгавість та інсульт [28]. Фінське [26], Міланське [29] та Американське [30, 31] дослідження засвідчили надлишок ризику коронарної хвороби серця у хворих на діабет за наявності ретинопатії порівняно з тими, хто не мав ретинопатії. Однак в цих дослідженнях не оцінювали асоціацію діабетичної ретинопатії із серцевою недостатністю. Разом з тим, серцева недостатність є головною причиною захворюваності, тривалості госпіталізації та смертності діабетичної популяції [32–34]. Попри те, що епікардіальний коронарний стеноз та гіпертензія сильно споріднені із ризиком серцевої недоста-

тності в загальній популяції, діабетичне серце може вийти із строю навіть за відсутності хвороби епікардіальних коронарних судин та інших чинників ризику. Цей феномен являє собою діабетичну кардіоміопатію — комплекс процесів, які останнім часом пов'язують із дисфункцією коронарної мікроциркуляції [35, 36]. На підтримку цієї гіпотези свідчать дослідження, які верифікували мікроваскулярну патологію як найбільш розповсюджену в діабетичному міокарді, за наявності мікроаневризм [37] та кількісно доведеними дефектами перфузії (зменшення резерву коронарного кровотоку) [35, 38].

Гіперглікемія також асоційована із зрушеннями мікроваскулярного гомеостаза в міокарді (а саме з апоптозом ендотеліальних клітин) [39–41], що може призвести до міокардіальної дисфункції за відсутності хвороби епікардіальних коронарних судин або системної гіпертензії [42, 43].

Для практичної охорони здоров'я особливо важливим є доведене репрезентативними довгостроковими дослідженнями прогностичне значення діагностованої ретинопатії для ризику розвитку застійної серцевої недостатності, особливо у діабетичного загалу [27, 44, 45]. Так, за результатами 18-річного спостереження за фінською популяцією хворих на ЦД 2 типу (425 чоловіків і 399 жінок, які не мали ІХС у вихідний період) доведено, що наявність проліферативної ретинопатії була предиктором загальної смертності, смертності від кардіоваскулярної хвороби та хвороби коронарних судин [44]. Більш того, 7-річна кумулятивна частота серцевої недостатності в дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) склала 5,4% (492 події). При цьому особи із ретинопатією у вихідний період мали суттєво вищу частоту серцевої недостатності у порівнянні із особами без ретинопатії (15,1 vs 4,8%,  $p < 0,001$ ). Слід наголосити репрезентативність дослідженого загалу ( $n = 11612$  осіб із чотирьох американських комун) [27]. Серед діабетичної популяції ARIC-дослідження, яка включала 1021 хворого на ЦД 2 типу за відсутності клінічної ІХС та серцевої недостатності і нормальною функцією нирок у вихідний

період, за результатами 9-річного амбулаторного спостереження доведено, що у осіб із ретинопатією у вихідний період ризик розвитку серцевої недостатності збільшувався в 2,5 рази порівняно до осіб без ретинопатії (HR — відношення загрози — 2,71; 95% довірчий інтервал 1,46–5,05) [45].

Ця асоціація залишалася значущою після подальшого коректування за глікемічним контролем, атеросклерозом а. carotis та сироватковими маркерами ендотеліальної дисфункції (HR 2,20; 95% довірчий інтервал 1,08–4,47). У такий спосіб засвідчено внесок мікроваскулярної хвороби до розвитку серцевої недостатності у хворих на діабет, а також спільність патогенетичного підґрунтя мікро- та макроваскулярної патології у діабетичного загалу, яке різниться від того, що залучено до чинників ризику кардіоваскулярної хвороби за відсутності діабету. Зокрема, компоненти ендотеліальної дисфункції, запалення, неоваскуляризація, апоптоз та гіперкоагуляція притаманні в якості патофізіологічних ланок для діабетичної ретинопатії та атеросклерозу [46]. Разом з тим, за наявності діабету до розвитку судинних ускладнень залучаються і інші патогенетичні ланки: індукований гіперглікемією оксидативний стрес (надлишкова продукція супероксиду мітохондріями), інсулінорезистентність, притаманна ЦД 2 типу та тривало існуючому ЦД 1 типу, яка зумовлює високий рівень вільних жирних кислот, що, в свою чергу, індукує надлишкову продукцію мітохондріями реактивних видів кисню та активує протеїніназу С-шлях і, врешті, веде до утворення кінцевих продуктів продвинутого глікування.

Вищевикладене, наголошуючи необхідність подальшого дослідження шляхів реалізації зв'язку діабетичної ретинопатії та макросудинної хвороби, обґрунтовує репрезентативність скринінгу діабетичної ретинопатії в якості предиктора кардіоваскулярної захворюваності та смертності, а також перспективність раннього превентивного/реабілітуючого втручання щодо означених патологій в групах ризику. Разом з тим, не слід забувати на жаль недостатню діагностику ранніх стадій діабетичної ретинопатії на теренах України, частково пов'язану

із випадками відсутності ретельного огляду пацієнтів в реальному житті, недостатністю сучасного обладнання та обґрунтованої мотивації як лікаря, так і хворого.

Гіперглікемія — головна детермінанта ризику мікросудинних ускладнень діабету [47]. Клінічні дослідження у хворих на ЦД 1 і 2 типу довели, що підтримання глікемічного контролю в межах, близьких до нормального, знижує ризик мікроеваскулярних ускладнень, таких як діабетична ретинопатія [47–51].

Так DCCT/EDIC дослідження довели, що інтенсивна терапія, скерована на досягнення рівнів глюкози крові та  $HbA_{1c}$ , близьких до нормальних, за умов можливої безпечності (без важких гіпоглікемій) та впроваджена на ранніх стадіях перебігу діабету, є життєво важливою для досягнення постійного зниження діабетичної ретинопатії [47, 52, 53]. Значне зменшення початку ретинопатії, її прогресування та мікроальбумінурії було продемонстровано як у дорослих (18–39 років при включенні в дослідження), так і у підлітків (13–17 років), які лікувалися інтенсивною терапією в середньому 6,5 років [54]. Подальше амбулаторне спостереження (EDIC study) за цими пацієнтами визначило, що різниця між інтенсивно та звичайно лікованими групами хворих у DCCT дослідженні зберігалася протягом наступних чотирьох років EDIC study, не зважаючи на подібний рівень  $HbA_{1c}$  в групах, що співставлялися (феномен «метаболічної пам'яті») [52, 55].

За результатами рандомізованих контрольованих клінічних досліджень та мета-аналізу, що охоплює більш ніж 30000 хворих на ЦД 1 та 2 типу, зроблено висновок про сприятливий вплив інтенсивного контролю глюкози на мікросудинні ускладнення (ретинопатію, нефропатію, нейропатію). Так, зменшення ризику розвитку мікросудинних ускладнень коливалось від 25 до 76 % і було сполучене із зменшенням коронарних подій, особливо за наявності ЦД 2 типу, та більш серйозними гіпоглікеміями [56]. Слід зазначити, однак, що інтенсивна терапія хворих на ЦД 2 типу не впливала на перебіг «продвинутих» мікросудинних ускладнень, разом з тим вона затримувала появу

альбумінурії, гальмувала параметри очних ускладнень та нейропатії на тлі збільшення загальної та кардіоваскулярної смертності, збільшеного приросту ваги та високого ризику важких гіпоглікемій в ACCORD дослідженні [57].

В той же час докази щодо гіперглікемії як основного чинника ризику макросудинних ускладнень за наявності діабету більш обмежені [49, 58]. Разом з тим, натепер доведено зниження загальної смертності та кардіоваскулярних подій у хворих на ЦД 2 типу за умов раннього інтенсивного глікемічного контролю на тлі перманентного зниження мікроеваскулярних ускладнень, перш за все ретинопатії [58, 59]. У зв'язку з вищезначеним особливою увагою заслуговують результати 10-річного спостереження за учасниками промітного для діабетології дослідження (UKPDS), яке засвідчило ефективність інтенсивного глікемічного контролю у пацієнтів із ранніми стадіями захворювання відносно суттєвого зниження частоти кардіоваскулярних подій (феномен «метаболічної пам'яті»), а також загальної та кардіоваскулярної смертності [51, 60]. Подібні результати були отримані і при тривалому спостереженні (9 років) за хворими на ЦД 1 типу (DCCT-EDIC), яке засвідчило статистично значуще ( $p < 0,02$ ) зниження частоти кардіоваскулярних подій в групі інтенсивного глікемічного контролю (на 42 % кардіоваскулярних подій та на 57 % нефатального інфаркту міокарда, інсульта і кардіоваскулярної смерті) порівняно до групи на стандартній терапії, що не забезпечувала достатньої компенсації глюкозного гомеостазу на ранніх станах захворювання [58]. Доцільно наголосити опубліковані в поточному році результати 18,5-річного амбулаторного спостереження за когортою хворих на ЦД 1 типу, залучених до DCCT дослідження, які засвідчили незалежну асоціацію довготривалого метаболічного контролю ( $HbA_{1c}$ ) та мікроеваскулярних ускладнень (ретинопатія, нефропатія) із зменшенням когнитивної функції (психомоторної ефективності) [61].

Зважаючи на природну еволюцію ЦД 2 типу (від відносної до абсолютної інсулінової недостатності) та неминучість інсулінотерапії на пізніх стадіях захворювання,

патофізіологічну обґрунтованість та клінічну доцільність раннього використання інсуліну (переважно базального) відповідно до сучасного алгоритму забезпечення глікемічного контролю, аналоги інсуліну оцінюються сьогодні як ефективний інструмент для зниження частоти важких гіпоглікемій. Численні клінічні та обсерваційні дослідження засвідчують меншу частоту гіпоглікемій при терапії тривалодіючими аналогами інсуліну, зокрема гларгіну, в порівнянні із базальним інсуліном НПХ (Нейтральний Протамін Хагедорна), прандіальним інсуліном лізпро та премікстовим (комбінованим) інсуліном за умов еквівалентного глікемічного контролю [62]. У такий спосіб уможлиблюється більш безпечне досягнення цільового рівня глікованого гемоглобіну, який забезпечує суттєве зниження частоти мікро- та макросудинних ускладнень, підвищує тривалість та якість життя хворих на ЦД [63, 64]. Слід підкреслити також співставність частоти та перебігу діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2 типу, котрі довгостроково (5 років) отримували інсулін гларгін, у порівнянні із терапією інсуліном НПХ [65]. Вищенаведене дослідження демонструє також (за межами офтальмологічної безпечності) переваги інсулінотерапії гларгіном, оскільки підтримання подібного покращення глікемічного контролю було досягнуто на тлі більш низького ризику гіпоглікемій, верифікованих при одноразовому на добу введенні гларгіну проти дворазового на добу введення інсуліну НПХ.

Доречно зауважити, що у хворих із різними стадіями діабетичної ретинопатії, особливо у осіб похилого віку, дуже важливо підтримувати нормальний артеріальний тиск та максимально наближені до норми значення глюкози крові, але за умов відвернення важких гіпоглікемічних станів та зменшення частоти слабких гіпоглікемій, оскільки їх наявність сприяє прогресуванню ретинопатії. Разом з тим, зниження глікемії у таких хворих треба досягати дуже повільно; прискорення процесу може призводити до відслоєння сітківки [66].

Переваги використання аналогів інсуліну (перш за все у працездатних осіб за відсутності виразної кардіоваскулярної об-

тяженості та за умов лабільного перебігу захворювання) обґрунтовуються також отриманими в останній час доказами прямого зв'язку важких гіпоглікемій з ризиком розвитку порушення інтелектуальної діяльності (впритул до деменції) у діабетичного загалу [67], а також сприятливим впливом інсуліну на стан серцево-судинної системи за межами зниження глюко-/ліпотоксичності (антиромботична, судиннорозширююча, протизапальна, антиапоптотична, антиоксидантна дії, індукція природного кардіопротекторного феномену ішемічного прекодицювання) [68, 69]. Особливо потрібно наголосити, що реалізація цих цілющих ефектів інсуліну верифікована за використанням невеликих доз інсуліну, які співставні з фізіологічною секрецією гормону в базальних умовах.

Аналоги інсуліну тривалої дії привертають увагу також у зв'язку з доведеною за умов їх використання стабільністю забезпечення базальної глікемії [70], яка є суттєвою у формуванні чинників ризику діабетичної ретинопатії [71]. Так, у хворих на ЦД 2 типу саме варіабельність плазмових рівнів глюкози натще (ГПН) була визначальною щодо ризику розвитку та прогресування ретинопатії: періодичне госпітальне обстеження протягом 27–40 років після первинного діагностування діабету 2 типу без ознак діабетичної ретинопатії у 170 осіб визначило подібний патерн частоти та клінічного перебігу цієї мікроангіопатії у групи хворих із хорошим глікемічним контролем та високою варіабельністю ГПН порівняно із групою пацієнтів із поганим контролем глікемії та низькою варіабельністю ГПН. При використанні моделі мультиваріантного аналізу ГПН або HbA<sub>1c</sub> (коваріанти) після корекції за урахуванням віку, статі, тривалості діабету, гіпертензії, ІМТ, та гіпоглікемії, саме коливання ГПН верифіковані як чинник ризику діабетичної ретинопатії, незалежний від середніх значень ГПН або HbA<sub>1c</sub>.

На жаль, серед розвинутих країн світу Україні притаманна найнижча (після Росії) тривалість життя (69,1 роки vs 67,5 років в Росії) з найбільшою різницею його тривалості між чоловіками та жінками (12,5 років). Більш того, темп смертності, зумовле-

ний захворюваннями кровоотоку (клас IX), в 2009 році склав 65,2% відносно до інших класів смертності (за результатами Державного Комітету Статистики України та Центру медичної статистики МОЗ України, 2009). Слід наголосити, що за темпом смертності від ішемічної хвороби серця Україна посідає перше місце в Європі (за матеріалами XI Національного з'їзду кардіологів України, вересень 2010). Цей факт заслуговує особливої уваги, оскільки в 2003 році Україна завершувала десятку країн із найбільшою смертністю від кардіоваскулярної хвороби [72].

Вищенаведене у сполученні із репрезен-

тативними світовими доказами підвищеної частоти кардіоваскулярної хвороби (в 2–3 рази) та смертності у діабетичного загалу за умов недостатнього глікемічного контролю, 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, складає підґрунтя для оптимізації алгоритму ранньої діагностики та профілактичного / реабілітуючого втручання, що спрямоване на збереження / підвищення здоров'я нації (фізичного та психічного).

## ЛІТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas, Fourth Edition, 2009.
2. *Pyorala K.* Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view [Text] / K. Pyorala, M. Laakso, M. Uusitupa // *Diabetes. Metab. Rev.* — 1987. — Vol. 3 (2). — P. 463–524.
3. *Libby P.* Inflammation and atherosclerosis [Text] / P. Libby, P. M. Ridker, A. Maseri // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105 (9). — P. 1135–1143.
4. Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorder [Text] / J. I. Barziay, C. F. Spiekerman, L. H. Kuller [et al.] // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 1233–1239.
5. *Moncada S.* Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology [Text] / S. Moncada, R. M. Palmer, E. A. Higgs // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — Vol. 43. — P. 109–142.
6. *Shore A.* Vascular biology and physiology. In a textbook of vascular medicine [Text] / A. Shore, J. Tooke, D. Lowe // *Arnold. Bath.* — 1996. — P. 7–42.
7. *Vita J. A.* Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? [Text] / J. A. Vita, J. F. Keaney // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 640–642.
8. *Davignon J.* Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis [Text] / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — Suppl. 1. — P. 27–32.
9. *Deanfield J. E.* Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance [Text] / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 1285–1295.
10. *Schächinger V.* Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease [Text] / V. Schächinger, M. B. Britten, A. M. Zeiher // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 1899–1906.
11. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction [Text] / J. A. Suwaidi, S. Hamasaki, S. T. Higano [et al.] // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 948–954.
12. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction [Text] / J. P. Halcox, W. H. Schenke, G. Zalos [et al.] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 653–658.
13. *Kannel W. B.* Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study [Text] / W. B. Kannel, D. L. McGee // *JAMA.* — 1979. — Vol. 241. — P. 2035–2038.
14. *Hayden M. R.* Intimal redox stress: accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis [Text] / M. R. Hayden, S. C. Tyagi // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2002. — P. 1–3.
15. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women [Text] / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, D. J. Spiegelhater [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — Vol. 24. — P. 471–476.
16. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans [Text] / S. Taddei, A. Viridis, L. Ghiadoni [et al.] // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 274–279.
17. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-kB [Text] / A. J. Donato, I. Eskurza, A. E. Silver [et al.] // *Circ. Res.* — 2007. — Vol. 100. — P. 1659–1666.
18. *Tooke J. E.* Microvascular functional abnormalities in diabetes: the role of the endothelium [Text] / J. E. Tooke, S. J. Morris, A. C. Shore // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* — 1996. — Vol. 31. — P. S127–S132.
19. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? [Text] / B. I. Levy, G. Ambrosio, A. R. Pries [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 735–740.

20. Capillary recruitment is impaired in essential hypertension and relates to insulin's metabolic and vascular actions [Text] / E. H. Serne, R. O. B. Gans, J. C. Maaten [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — Vol. 49. — P. 161–168.
21. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome [Text] / E. H. Serne, R. T. de Jongh, E. C. Eringa [et al.] // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 50. — P. 204–211.
22. *Seals D. R.* Stiffening our resolve against adult weight gain [Text] / D. R. Seals, P. E. Gates // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 45. — P. 175–177.
23. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance [Text] / R. T. de Jongh, E. H. Serne, R. G. IJzerman [et al.] // *Circulation.* — 2004b. — Vol. 109. — P. 2529–2535.
24. Free fatty acid levels modulate microvascular function: relevance for obesity-associated insulin resistance, hypertension, and microangiopathy [Text] / R. T. de Jongh, E. H. Serne, R. G. IJzerman [et al.] // *Diabetes.* — 2004a. — Vol. 53. — P. 2873–2882.
25. Visceral and truncal subcutaneous adipose tissue are associated with impaired capillary recruitment in healthy individuals [Text] / R. T. de Jongh, E. H. Serne, R. G. IJzerman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 5100–5106.
26. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects [Text] / H. Miettinen, S. M. Haffner, S. Lehto [et al.] // *Stroke.* — 1996. — Vol. 27. — P. 2033–2039.
27. Retinopathy and risk of congestive heart failure [Text] / T. Y. Wong, W. Rosamond, P. P. Chang [et al.] // *JAMA.* — 2005. — Vol. 293. — P. 63–69.
28. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics [Text] / R. Hiller, R. D. Sperduto, M. J. Podgor [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 1988. — Vol. 128. — P. 402–409.
29. 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 [Text] / E. Faglia, F. Favales, P. Calia [et al.] // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 2032–2036.
30. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population [Text] / R. Klein, B. E. Klein, S. E. Moss [et al.] // *Arch Ophthalmol.* — 1999. — Vol. 117. — P. 1487–1495.
31. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study [Text] / N. Cheung, J. J. Wang, R. Klein [et al.] // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 1742–1746.
32. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors [Text] / G. A. Nichols, T. A. Hillier, J. R. Erbey [et al.] // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 1614–1619.
33. *Bell D. S.* Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes [Text] / D. S. Bell // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 2433–2441.
34. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes [Text] / A. G. Bertoni, W. G. Hundley, M. W. Massing [et al.] // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 699–703.
35. *Galderisi M.* Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography [Text] / M. Galderisi // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 1548–1551.
36. *Boundina S.* Diabetic cardiomyopathy revisited [Text] / S. Boundina, E. D. Abel // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 3213–3223.
37. *Factor S. M.* Capillary microaneurysms in the human diabetic heart [Text] / S. M. Factor, E. M. Okun, T. Minase // *N. Engl. J. Med.* — 1980. — Vol. 302. — P. 384–388.
38. Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus [Text] / T. Akasaka, K. Yoshida, T. Hozumi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 30. — P. 935–941.
39. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes [Text] / M. F. Di Carli, J. Janisse, G. Grunberger [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1387–1393.
40. Diabetes mellitus impairs vasodilation to hypoxia in human coronary arterioles: reduced activity of ATP-sensitive potassium channels [Text] / H. Miura, R. E. Wachtel, F. R. Loberiza [et al.] // *Circ. Res.* — 2003. — Vol. 92. — P. 151–158.
41. 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 [Text] / Y. S. Yoon, S. Uchida, O. Masuo [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 2073–2085.
42. *Kannel W. B.* Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study [Text] / W. B. Kannel, M. Hjortland, W. P. Castelli // *Am. J. Cardiol.* — 1974. — Vol. 34. — P. 29–34.
43. *Schaffer W. B.* Development of a cardiomyopathy in a middle of noninsulin-dependent diabetes [Text] / S. W. Schaffer, B. H. Tan, G. L. Wilson // *Am. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 248. — P. 179–185.
44. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women [Text] / A. Juutilainen, S. Lehto, T. Ronnema [et al.] // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 292–299.
45. Diabetic retinopathy and risk of heart failure [Text] / N. Cheung, J. J. Wang, S. L. Rogers [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1573–1578.
46. *Moreno P. R.* New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis [Text] / P. R. Moreno, V. Fuster // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44. — P. 2293–2300.

47. 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 [Text] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977–986.
48. The Diabetes Control and Complications Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial [Text] // *Kidney Int.* — 1995. — Vol. 47. — P. 1703–1720.
49. 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) [Text] // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.
50. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis [Text] / I.M. Stratton, E. M. Kohner, S. J. Aldington [et al.] // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44. — P. 156–163.
51. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [Text] / R. R. Holman, S. K. Paul, M. A. Bethel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1577–1589.
52. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes among adolescents: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [Text] / N.H. White, P.A. Cleary, W. Dahms [et al.] // *J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 139. — P. 804–812.
53. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents [Text] / N.H. White, W. Sun, P.A. Cleary [et al.] // *Diabetes.* — 2010. — Vol. 59. — P. 1244–1253.
54. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial [Text] // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 125. — P. 177–188.
55. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy: The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group [Text] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 381–389.
56. *Mattila T.K.* Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus [Text] / T.K. Mattila, A. de Boer // *Drugs.* — 2010. — Vol. 70 (17). — P. 2229–2245.
57. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial [Text] / F. Ismail-Beigi, T. Craven, M.A. Banerji [et al.] // *Lancet.* — 2010. — Vol. 376. — P. 419–430.
58. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes [Text] / D.M. Nathan, P.A. Cleary, J.Y. Backlund [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 2643–2653.
59. *Leahy J.L.* Does early use of insulin reduce complications of diabetes? [Text] / J.L. Leahy // *International Forum for the Advancement of Diabetes Research and Care: Abstract book.* — 29–30 April (Greece). — 2011. — P. 16–17.
60. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes [Text] / F.M. Turnbull, C. Abraira, R.J. Andersen [et al.] // *Diabetologia.* — 2009. — Vol. 52, № 11. — P. 2288–2298.
61. 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 [Text] / A.M. Jacobson, C.M. Ryan, P.A. Cleary [et al.] // *Diabetologia.* — 2011. — Vol. 54. — P. 245–255.
62. *Banerji M.A.* Efficacy and goal attainment with insulin glargine vs comparators [Text] / M.A. Banerji, M. Baron, L. Blonde // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53. — P. S389.
63. 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 [Text] / J. Rosenstock, M. Davies, P.D. Home [et al.] // *Diabetologia.* — 2008. — Vol. 51. — P. 408–416.
64. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control [Text] / H.W. Rodbard, P.S. Jellinger, J.A. Davidson [et al.] // *Endocr. Pract.* — 2009. — Vol. 15, № 6. — P. 540–559.
65. 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 [Text] / J. Rosenstock, V. Fonseca, J.B. McGill [et al.] // *Diabetologia.* — 2009. — Vol. 52. — P. 1778–1788.
66. *Древаль А.В.* Лечение сахарного диабета и сопутствующих заболеваний [Текст] / А.В. Древаль // М.: ЭКСМО — 2010. — 352 с.
67. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / R.A. Whitmer, A.J. Karter, K. Yaffe [et al.] // *JAMA.* — 2009. — Vol. 301, № 15. — P. 1565–1572.
68. Insulin as an antiinflammatory and antiatherogenic modulator [Text] / P. Dandona, A. Chaudruhi, H. Ghanim, P. Mohanty // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53 (Suppl. 5). — P. S14–20.
69. Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy [Text] / L. Monnier, C. Colette, E. Mas [et al.] // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53, № 3. — P. 562–571.

70. *Garg S. K.* New insights into fasting blood glucose and glycemic variability [Text] / S. K. Garg // International Forum for the Advancement of Diabetes Research and Care: Abstract book. — 29–30 April (Greece). — 2011. — P. 10–11.
71. The effect of fasting plasma glucose variability on the risk of retinopathy in type 2 diabetic patients: retrospective long-term follow-up [Text] / T. Takao, T. Ide, H. Yanagisawa [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2010. — Vol. 89 (3). — P. 296–302.
72. IDF Diabetes Atlas, Second Edition, 2003.