

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ: СРЕДСТВО ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА



© Angelo Avogaro*, Gian Paolo Fadini

Department Medicine, Section of Diabetes and Metabolic Diseases, University of Padova, Падуя, Италия

Рандомизированные одномоментные и проспективные исследования показали, что микрососудистые осложнения у пациентов с сахарным диабетом не только вызывают слепоту, почечную недостаточность и нетравматические ампутации, но также служат мощным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений. Патофизиология микрососудистых осложнений сахарного диабета обусловлена несколькими факторами, включающими эпигенетические изменения и сниженный выход клеток-предшественниц из костного мозга в периферическую кровь. Выявление микрососудистых осложнений, особенно ретинопатии, повышает возможность стратифицировать пациентов относительно сердечно-сосудистого риска. Рассматривать микроангиопатию и макроангиопатию необходимо, скорее, не как отдельные нозологические формы, а как части непрерывного спектра генерализованного сосудистого поражения, обусловленного сахарным диабетом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабетическая ретинопатия; ишемическая болезнь сердца; сердечная недостаточность

DIABETIC RETINOPATHY: A TOOL FOR CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION

© Angelo Avogaro*, Gian Paolo Fadini

Department Medicine, Section of Diabetes and Metabolic Diseases, University of Padova, Padova, Italy

Randomized, cross-sectional, and prospective studies have demonstrated that microvascular complications in patients with diabetes are not only the cause of blindness, renal failure and non-traumatic amputations, but also powerful predictors of cardiovascular complications. The pathophysiology of diabetic microvascular complications is determined by several factors including epigenetic modifications, and reduced release of circulating progenitor cells by the bone marrow. Identifying microvascular complications, in particular retinopathy, increases the ability to stratify patients in terms of cardiovascular risk. There may no longer be a rational to consider microangiopathy and macroangiopathy as entirely separate entities, but they should most likely be viewed as a continuum of the widespread vascular damage determined by diabetes mellitus.

KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic retinopathy; coronary heart disease; heart failure

Микрососудистые осложнения широко распространены у пациентов с сахарным диабетом (СД): микроальбуминурия встречается у 22%, макроальбуминурия – почти у 5%, и у 17% расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) составляет <60 мл/мин/1,73 м² [1]. Кроме того, у 35% имеется диабетическая ретинопатия (ДР) различной выраженности, у 7% – пролиферативная ретинопатия (ПР) и у 7% – диабетическая макулопатия (ДМ) [2]; частота периферической нейропатии (ПН) достигает 50% [3]. В то время как макрососудистое поражение обусловлено взаимодействием традиционных факторов риска, таких как повышенное артериальное давление, дислипидемия, висцеральное ожирение, микрососудистые осложнения вызваны в большей степени гипергликемией, хотя нельзя исключить значительную роль высокого артериального давления и гиперлипидемии [4]. Индивидуальная склонность к развитию микроангиопатии сильно различается: у одних пациентов с плохим метаболическим контролем не развивается хроническая болезнь почек (ХБП) или ДР, в то время как у других, несмотря на оптимальный метаболический

контроль, будут серьезные осложнения. Такое несоответствие может быть обусловлено генетическим фоном: наследуемость составляет почти 30% для ДР и 52% для пролиферативной ДР [5]. ХБП также может быть отчасти обусловлена генетическими факторами: 25-летняя кумулятивная заболеваемость ХБП составила 25% у сиблингов с сахарным диабетом пробандов без ХБП, риск составил 43% и 58% у сиблингов пробандов с диабетической нейропатией (ДН) или терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) [6]. Существует веское основание считать микроангиопатию и макроангиопатию частями одного континуума сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с сахарным диабетом, а их клиническое и прогностическое значение для ССЗ необходимо тщательно проанализировать для улучшения стратификации риска.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Наличие микроангиопатии (глазной и/или почечной) служит сильным независимым прогностическим

фактором развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин и мужчин с СД 2 типа (СД2) [7]. В наблюдательных проспективных исследованиях наличие ДР придавало дополнительный риск к имеющемуся и обусловленному ХБП. При сравнении двух независимых групп пациентов с СД 1 типа (СД1) отсутствие ПР у пациентов с ХБП С36 ассоциировано со сниженной заболеваемостью ССЗ у пациентов с длительным течением СД1 [8]. В другом исследовании Yu-Hsuan Li и соавт. обнаружили, что ДР служит независимым прогностическим фактором смерти от всех причин и от ССЗ у госпитализированных пациентов с СД2 с нормоальбуминурией. Кроме того, наличие ДР вместе с ХБП имеет самый высокий риск смерти от всех причин и от ССЗ [9]. Недавно мы изучили прогнозируемый риск у ДР для впервые выявленной ИБС и обнаружили, что наличие любой ретинопатии, и особенно ПР и ДМ, обуславливает повышенный риск смерти от всех причин, ИБС, госпитализации по поводу сердечной недостаточности (гСН), инсульта и ампутации нижней конечности при СД1 и СД2 [10]. В крупном метаанализе Хие и соавт. показали, что после среднего периода наблюдения 5,9 мес у пациентов с ДМ или ПР была повышена вероятность впервые установленной ИБС (1,39; 95% ДИ 1,16–1,67) и фатального ССЗ (2,33; 95% ДИ 1,49–3,67) по сравнению с пациентами без ДМ или ПР [11]. Количество микрососудистых осложнений служит также главным фактором риска ССЗ в будущем: у пациентов с 1-м, 2-мя или 3-мя микрососудистыми осложнениями по сравнению с пациентами без них относительный риск с учетом многих факторов составил 1,32 (95% ДИ 1,16–1,50), 1,62 (1,42–1,85) и 1,99 (1,70–2,34) соответственно [12]. Микрососудистые осложнения также могут определять прогноз пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНсФВ): микрососудистые осложнения были ассоциированы с большей гипертрофией ЛЖ и большей выраженностью снижения качества жизни при СНсФВ, чем при СН с нормальной ФВ [13]. При сравнении с участниками исследования с СД и без микрососудистых осложнений скорректированное отношение рисков для комбинированного исхода в виде смерти от всех причин или госпитализации вследствие сердечной недостаточности (гСН) у пациентов с СД и микрососудистыми осложнениями независимо от вида СН составило 1,35 (95% ДИ 1,04–1,76).

Выраженность ДР может также указывать на тяжесть поражения сонных артерий. Согласно нашим данным и данным других авторов, у пациентов с пролиферативной ДР тяжесть атеросклеротического поражения сонных артерий была значительно выше, чем при умеренной ДР [14, 15].

Эти наблюдения стали причиной того, что Европейское общество кардиологов и Европейская ассоциация по исследованию сахарного диабета рекомендовали включать оценку микроангиопатии у пациентов с уже диагностированным ССЗ [16]. Позднее Американская коллегия кардиологов включила наличие ретинопатии в перечень факторов, повышающих риск у пациентов, получающих лечение в рамках первичной профилактики [17].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ В СРАВНЕНИИ С АНАТОМИЧЕСКОЙ: ЕСТЬ ЛИ РАЗЛИЧИЯ В ИСХОДАХ?

ДР рассматривают как следствие структурного разрыва нейроваскулярной единицы (НВЕ) из-за длительного воздействия гипергликемии. Однако следует думать о развитии микрососудистого поражения не только при анатомических повреждениях, но и в случае сосудистой дисфункции, т.е. невозможности небольших сосудов расширяться или сокращаться физиологически в ответ на преобладающие стимулы. Имеющиеся данные свидетельствуют о резком увеличении риска смерти и сердечно-сосудистых событий как раз при анатомическом или функциональном нарушении микроциркуляции в сетчатке. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, Риск атеросклероза в сообществах) 10 470 мужчинам и женщинам без предшествующих атеросклеротических сердечно-сосудистых событий или СН была сделана фотография сетчатки: лица с более широкими венами и более узкими артериолами сетчатки имеют повышенный риск смерти и инсульта независимо от пола и повышенный риск впервые выявленной ИБС у женщин после поправки на пол [18]. В свою очередь, Barthelmes и соавт., вызывая расширение артерий сетчатки с помощью мигающего света у пациентов с ИБС, показали более выраженное нарушение этого параметра у пациентов с впервые выявленной СН, свидетельствуя, таким образом, не только о снижении функции артерий сетчатки у пациентов с ИБС, более выраженном при сниженной фракции выброса левого желудочка, но также и о континууме микрососудистого поражения [19]. Существуют данные о том, что похожие повреждения происходят и в коронарном дереве, где нарушается функция эндотелия, включая микрососудистые повреждения и ослабленный прирост коронарного кровотока или вазоконстрикцию с выраженным уменьшением кровотока [20]. Эти функциональные нарушения в микроциркуляторном русле сердца, такие же, как в сетчатке, в значительной степени увеличивают риск основных нежелательных сердечно-сосудистых событий [21]. С учетом этих наблюдений необходимо переосмыслить взаимосвязь между микро- и макрососудистыми осложнениями. Классическая точка зрения заключается в том, что гипергликемия ведет к анатомическим микрососудистым осложнениям, которые, в свою очередь, значительно повышают риск, определяемый макрососудистыми осложнениями. Новое представление выражается в том, что комбинированные эффекты традиционных факторов риска ССЗ плюс гипергликемия приводят к функциональному нарушению микроциркуляции, что, в свою очередь, значительно повышает риск, определяемый макрососудистыми осложнениями (рис. 1). Таким образом, наличие анатомических повреждений в микроциркуляторном русле необходимо рассматривать как позднее событие в континууме диабетического сосудистого поражения (рис. 2).

МИКРОСОСУДИСТОЕ И МАКРОСОСУДИСТОЕ ПОРАЖЕНИЕ: ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ОБЩИМ ЗВЕНОМ?

Патофизиологическая связь между ДР и ИБС служит предметом споров. С одной стороны, патологический ангиогенез играет важную роль в развитии ретинопатии,

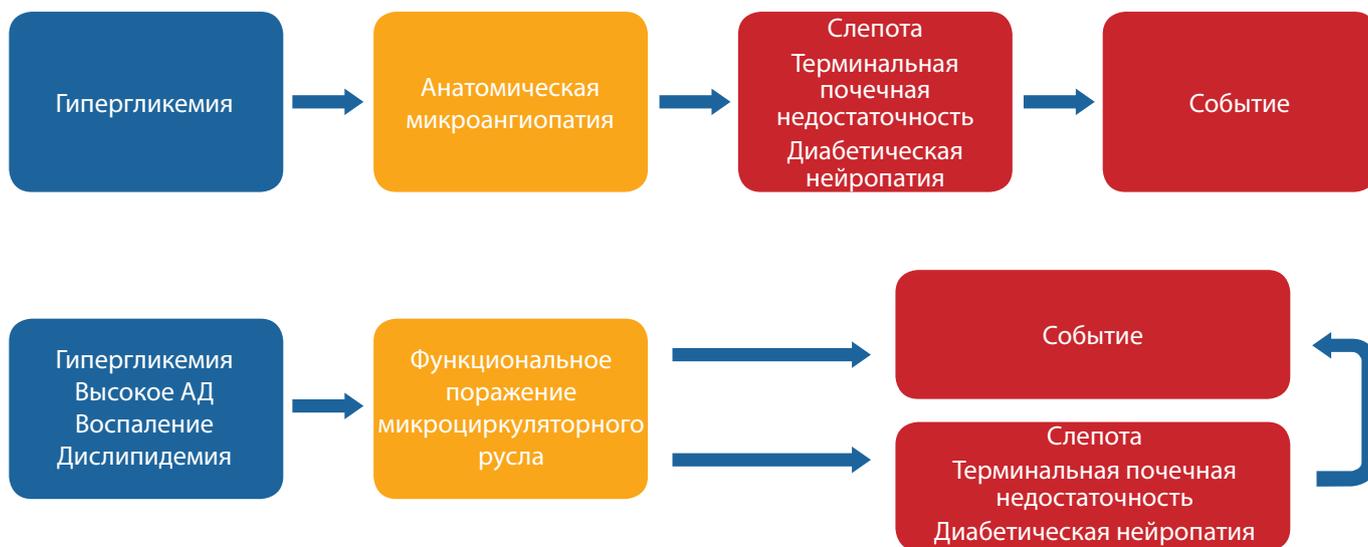


Рис. 1. Парадигма взаимосвязи между осложнениями на уровне микроциркуляции и сердечно-сосудистыми событиями.

Согласно старой концепции, хроническое воздействие гипергликемии приводит к анатомическим повреждениям небольших сосудов и, в связи с этим, к структурным нарушениям в органах-мишенях. Новая парадигма (внизу) указывает на то, что в небольших сосудах, подверженных воздействию множества факторов риска, сначала возникают функциональные нарушения, которые могут привести к событию до формирования структурных повреждений.



Рис. 2. Повреждения эндотелия, приводящие к событию.

при этом дефектная васкуляризация служит ключевым фактором ИБС. Это дихотомическое развитие определяют как диабетический парадокс [22]. ДР может быть просто маркером обширного континуума сосудистого поражения, вызванного диабетическим состоянием [23], или репрезентацией тех же патологических процессов, что и имеющие место в сердечно-сосудистой системе. Действительно, эти два состояния имеют общие патологические процессы, такие как метаболические последствия гипергликемии, провоспалительное состояние, эпигеномные нарушения и неполноценные механизмы репарации [24, 25].

По мнению авторов, потенциальную патофизиологическую связь между микро- и макрососудистым заболеванием можно рассматривать как дезадаптивный ангиогенез.

В норме существует баланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами. При наличии гипоксии проангиогенное смещение баланса приводит к патоло-

гическому росту новых сосудов: это служит характерным признаком ПР, когда дезадаптивная пролиферация новых сосудов в ответ на гипоксию с участием клеток Мюллера нарушает прохождение света [26].

В процессе неконтролируемого глазного ангиогенеза формируются ломкие и проницаемые сосуды: следствием этого являются геморрагии, нейродегенерация, воспаление и в конечном счете слепота. Новообразование сосудов и воспаление имеют ряд общих медиаторов и сигнальных путей, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF – vascular endothelial growth factor) и провоспалительные цитокины, которые напрямую могут вызывать образование сосудов [27]. В атеросклеротической бляшке в стенке сосуда, как при диабетическом поражении сетчатки, наблюдают прорезывание сосудов в артериальной стенке [28], что приводит к гипоксии. Sluimer и соавт. продемонстрировали гипоксию в центре прогрессирующих атеросклеротических бляшек сонных артерий человека [29]. Пимонида-

зол, маркер гипоксии, был обнаружен вместе с CD68⁺-макрофагами, экспрессией HIF1- α (фактор, индуцируемый гипоксией 1- α) и VEGF, свидетельствуя о вовлечении сигнального пути HIF и иммунокомпетентных клеток в регуляцию ангиогенеза атеросклеротической бляшки человека и ее прогрессирование [30]. Патологический ангиогенез также ассоциируется с воспалением и повышенной проницаемостью, такими же, как при ДР [31]. Клинически микрососудистые осложнения ассоциированы с прогрессированием коронарных бляшек с последующим нарушением структурной целостности эндотелия микрососудистого русла, что может объяснять как широкий спектр коронарных синдромов и СН [20], так и проницаемость, обуславливающую геморрагии внутри бляшек коронарных сосудов (32). Таким образом, следует подчеркнуть важность функции сетчатки как зеркала, отражающего более распространенное сердечно-сосудистое заболевание, и особо выделить концепцию о том, что эти осложнения не ограничены сетчаткой, а часто могут происходить во всем артериальном русле.

ИМЕЕТ ЛИ ЗНАЧЕНИЕ ДЕЗАДАПТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ?

В организме взрослого человека костный мозг выделяет плюрипотентные стволовые клетки (ПСК): эти клетки прямо или косвенно участвуют в постнатальном образовании сосудов *de novo*. Субпопуляция этих клеток с признаками эндотелиального происхождения, называемых также эндотелиальными клетками-предшественниками (ЭКП), способна участвовать в образовании новых сосудов и в регенерации эндотелия [33]. В обычных условиях ЭКП в небольшом количестве встроены в эндотелиальный слой сосудов. Однако в условиях тканевой ишемии и последующей гипоксии, при выделении факторов роста и цитокинов происходит мощная мобилизация ЭКП из костного мозга и их рекруитмент к месту повреждения [33]. СД нарушает механизмы репарации сосудов. Fadini и соав. выявили, что сниженное количество циркулирующих ЭКП ассоциировано как с макро-, так и с микрососудистыми осложнениями [34]. Небольшое число CD34⁺ ЭКП коррелирует с прогрессированием ИБС, ДР и болевой формой нейропатии даже после поправки на возраст, HbA_{1c} и продолжительностью заболевания [35]. Сниженное число ЭКП в большей степени связано с наличием так называемой «диабетической патологией мобилизации», невозможностью костного мозга пациентов с СД эффективно отвечать на ишемические стимулы [36]. Для объяснения этого состояния были предложены различные причины, но важную роль могут играть резидентные макрофаги костного мозга [37], что может также объяснить низкое число ЭКП [38]. Следует признать, что устойчивый набор разрушительных механизмов может объяснить патогенез микрососудистых осложнений у пациентов с СД. Однако при ПР авторы отмечают, что наблюдаемая способность к формированию клонов у культивированных ЭКП при ДР значительно выше, чем у пациентов с поражением периферических артерий [39]. В другом исследовании у крыс выявлено, что СД приводит к выраженному уменьшению иннервации костного мозга: этот эффект ассоциирован с повышением числа бесклеточных капилляров в сосудах сетчатки

животных с СД по сравнению с контрольной группой [40]. После выхода в систему кровообращения ЭКП могут прикрепляться к участкам повреждения и ишемии эндотелия. Этот процесс регулируется взаимодействием растворимых или поверхностных интерлейкинов с рецепторами к ним на мембране ЭКП. Имеются интересные сообщения о том, что в бляшке у мышей с выключенным геном аполиipoproteина E ЭКП увеличивают размер и снижают стабильность бляшки, эффект, который можно объяснить отчасти ангиогенными, а также протеолитическими и провоспалительными свойствами ЭКП [41]. Таким образом, можно предположить, что при СД и гипоксии, несмотря на сниженное число циркулирующих клеток, ЭКП в сетчатке и бляшке могут приобрести клоногенный потенциал, что приводит к ПР и нестабильности бляшки. Эти данные подкрепляют гипотезу о том, что тканевая гипоксия и последующая дезадаптивная ревазуляризация, происходящие одновременно в сетчатке и атеросклеротической бляшке, могут представлять общее звено, связывающее ПР с сердечно-сосудистыми событиями.

ПРИМЕР ЛЕЧЕНИЯ МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Руководства Medical Care 2019 г. и Консенсусный доклад 2018 г. ADA и EASD [42, 43] одобрили особые терапевтические подходы, которым должны следовать не только диабетологи, но также кардиологи, при лечении пациентов с СД, особенно при совместном ведении пациентов с ИБС или СН и микрососудистым осложнением. Эти подходы получены как из старых исследований эффективности (лечение до достижения цели), так и из недавних (лечение до достижения пользы). Безусловно, для снижения риска или уменьшения прогрессирования микрососудистых осложнений необходимо оптимизировать контроль гликемии. Однако важно не только снизить концентрацию глюкозы, важно также, каким образом: у пациентов с СД2 и ИБС следует рассматривать применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (НГКТ-2) или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которые, как было показано, значительно снижают риск ИБС или ССЗ или того и другого [44]. Эти препараты необходимо назначать с учетом функции почек и особых противопоказаний. Однако следует помнить, что применение агонистов рецепторов ГПП-1 имело противоречивые результаты в исследовании оценки сердечно-сосудистых и других отдаленных исходов при приеме семаглутида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (SUSTAIN-6), где препарат увеличивал риск ретинопатии на 76% (45). Тем не менее эта связь не была воспроизведена [46]. Для точного определения влияния ингибиторов НГКТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1 на все компоненты нейрососудистой единицы сетчатки необходимо проведение дальнейших исследований. При сниженной скорости клубочковой фильтрации ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) могут представлять альтернативный метод контроля глюкозы плазмы крови, особенно у лиц пожилого возраста. Контроль артериального давления с помощью ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы и контроль липидов крови имеют равнозначное значение

при ДР и диабетической нефропатии. При наличии ИБС сопутствующая ретинопатия не служит противопоказанием к применению аспирина. Существуют некоторые сомнения относительно применения агонистов рецепторов ГПП-1 при СН и ДР, а также применения ингибиторов ДПП-4 при СН. Так, не следует применять саксаглиптин [47] и лираглутид [48] в качестве противодиабетических препаратов у пациентов с прогрессирующей СН, как и семаглутид при тяжелой ДР [45], наличие связи между агонистами рецепторов ГПП-1 и ретинопатией подвергают сомнению [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контроль глюкозы у пациентов с СД не менее важен, чем контроль липидов и артериального давления, поскольку гипергликемия служит единственным наиболее важным фактором риска микрососудистых осложнений. Они повышают риск ИБС и СН не только у пациентов с СД, но и в общей популяции и особенно при сочетании нескольких микроангиопатий. По этой причине у пациентов с сердечно-сосудистыми нарушениями даже без СД

необходимо подтвердить или исключить микрососудистые осложнения. Такое же значение для диабетологов должно иметь наличие ИБС, в случае если подтверждено микрососудистое поражение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Публикация этой статьи поддержана Novartis Pharma AG, Базель, Швейцария.

Конфликт интересов. AA получал гранты на научно-исследовательскую работу, оплату выступления и консультирования от Merck Sharp & Dome, AstraZeneca, Novartis, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Sanofi, Mediolanum, Mundipharma, NovoNordisk, Eli Lilly, Servier, Vifor Pharma, Janssen и Takeda. GPF получал финансовую поддержку, оплату выступления и консультирования от AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, NovoNordisk, Sanofi, Genzyme, Abbott, Novartis, Merck Sharp & Dohme.

Участие авторов. Сбор и анализа данных: AA и GPF. Написание статьи: AA и GPF. Все авторы одобрили публикацию окончательной версии статьи. Статья основана на докладе автора на Научной школе диабета «Путь пациента с сахарным диабетом 2-го типа: комплексный подход к управлению заболеванием и качество жизни», проведенной в Москве (11–12 апреля 2019 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Solini A, Penno G, Bonora E, et al. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2012;35(1):143–149. doi: <https://orcid.org/10.2337/dc11-1380>
- Voigt M, Schmidt S, Lehmann T, et al. Prevalence and progression rate of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients in correlation with the duration of diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(9):570–576. doi: <https://orcid.org/10.1055/s-0043-120570>
- Salvotelli L, Stoico V, Perrone F, et al. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1066–1070. doi: <https://orcid.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.06.014>
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383–393. doi: <https://orcid.org/10.1056/NEJMoa021778>
- Sandholm N, Groop PH. Genetic basis of diabetic kidney disease and other diabetic complications. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50:17–24. doi: <https://orcid.org/10.1016/j.gde.2018.01.002>
- Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia*. 1996;39(8):940–945. doi: <https://orcid.org/10.1007/bf00403913>
- Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1241–1247. doi: <https://orcid.org/10.2337/dc06-2558>
- Gordin D, Harjutsalo V, Tinsley L, et al. Differential association of microvascular attributions with cardiovascular disease in patients with long duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(4):815–822. doi: <https://orcid.org/10.2337/dc17-2250>
- Li YH, Sheu WH, Lee IT. Effects of retinopathy and chronic kidney disease on long-term mortality in type 2 diabetic inpatients with normal urinary albumin or protein: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2018;8(7):e021655. doi: <https://orcid.org/10.1136/bmjopen-2018-021655>
- Avogaro A, Fadini GP. Microvascular complications in diabetes: a growing concern for cardiologists. *Int J Cardiol*. 2019;291:29–35. doi: <https://orcid.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.030>
- Xie J, Ikram MK, Cotch MF, et al. Association of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):586–593. doi: <https://orcid.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0988>
- Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):588–597. doi: [https://orcid.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30057-2](https://orcid.org/10.1016/S2213-8587(16)30057-2)
- Tromp J, Lim SL, Tay WT, et al. Microvascular disease in patients with diabetes with heart failure and reduced ejection versus preserved ejection fraction. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1792–1799. doi: <https://orcid.org/10.2337/dc18-2515>
- de Kreutzenberg SV, Coracina A, Volpi A, et al. Microangiopathy is independently associated with presence, severity and composition of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(4):286–293. doi: <https://orcid.org/10.1016/j.numecd.2009.10.003>
- Carbonell M, Castelblanco E, Valldeperas X, et al. Diabetic retinopathy is associated with the presence and burden of subclinical carotid atherosclerosis in type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):66. doi: <https://orcid.org/10.1186/s12933-018-0706-z>
- Force M, Ryden L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–3087. doi: <https://orcid.org/10.1093/eurheartj/ehf108>
- Wilson PW, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3210–3227. doi: <https://orcid.org/10.1016/j.jacc.2018.11.004>
- Seidemann SB, Claggett B, Bravo PE, et al. Retinal Vessel calibers in predicting long-term cardiovascular outcomes: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*. 2016;134(18):1328–1338. doi: <https://orcid.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023425>
- Barthelmes J, Nagele MP, Cantatore S, et al. Retinal microvascular dysfunction in patients with coronary artery disease with and without heart failure: a continuum? *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):988–997. doi: <https://orcid.org/10.1002/ejhf.1537>
- Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2625–2641. doi: <https://orcid.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>

21. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39(10):840–849. doi: <https://orcid.org/10.1093/eurheartj/ehx721>
22. Duh E, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and diabetes: the agonist versus antagonist paradox. *Diabetes*. 1999;48(10):1899–1906. doi: <https://orcid.org/10.2337/diabetes.48.10.1899>
23. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5 Suppl):S35–42. doi: <https://orcid.org/10.1016/j.jacc.2008.09.055>
24. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1527–1532. doi: <https://orcid.org/10.1161/01.CIR.00000091257.27563.32>
25. Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, et al. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S285–290. doi: <https://orcid.org/10.2337/dc11-s239>
26. Rodrigues M, Xin X, Jee K, et al. VEGF secreted by hypoxic Muller cells induces MMP-2 expression and activity in endothelial cells to promote retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2013;62(11):3863–3873. doi: <https://orcid.org/10.2337/db13-0014>
27. Tremolada G, Del Turco C, Lattanzio R, et al. The role of angiogenesis in the development of proliferative diabetic retinopathy: impact of intravitreal anti-VEGF treatment. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:728325. doi: <https://orcid.org/10.1155/2012/728325>
28. Gerstein HC, Nair V, Chaube R, et al. Dysglycemia and the density of the coronary vasa vasorum. *Diabetes Care*. 2019;42(5):980–982. doi: <https://orcid.org/10.2337/dc18-2483>
29. Sluimer JC, Gasc JM, van Wanroij JL, et al. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(13):1258–1265. doi: <https://orcid.org/10.1016/j.jacc.2007.12.025>
30. Sluimer JC, Daemen MJ. Novel concepts in atherogenesis: angiogenesis and hypoxia in atherosclerosis. *J Pathol*. 2009;218(1):7–29. doi: <https://orcid.org/10.1002/path.2518>
31. Kockx MM, Cromheeke KM, Knaepen MW, et al. Phagocytosis and macrophage activation associated with hemorrhagic microvessels in human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(3):440–446. doi: <https://orcid.org/10.1161/01.ATV.0000057807.28754.7F>
32. Sluimer JC, Kolodgie FD, Bijnens AP, et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1517–1527. doi: <https://orcid.org/10.1016/j.jacc.2008.12.056>
33. Fadini GP, Rattazzi M, Matsumoto T, et al. Emerging role of circulating calcifying cells in the bone-vascular axis. *Circulation*. 2012;125(22):2772–2781. doi: <https://orcid.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.090860>
34. Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res*. 2012;110(4):624–637. doi: <https://orcid.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.243386>
35. Rigato M, Bittante C, Albiero M, et al. Circulating progenitor cell count predicts microvascular outcomes in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):2666–2672. doi: <https://orcid.org/10.1210/jc.2015-1687>
36. Albiero M, Poncina N, Ciciliot S, et al. Bone marrow macrophages contribute to diabetic stem cell mobilopathy by producing Oncostatin M. *Diabetes*. 2015;64(8):2957–2968. doi: <https://orcid.org/10.2337/db14-1473>
37. Oikawa A, Siragusa M, Quaini F, et al. Diabetes mellitus induces bone marrow microangiopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(3):498–508. doi: <https://orcid.org/10.1161/ATVBAHA.109.200154>
38. Fadini GP, Ferraro F, Quaini F, et al. Concise review: diabetes, the bone marrow niche, and impaired vascular regeneration. *Stem Cells Transl Med*. 2014;3(8):949–957. doi: <https://orcid.org/10.5966/sctm.2014-0052>
39. Fadini GP, Sartore S, Baesso I, et al. Endothelial progenitor cells and the diabetic paradox. *Diabetes Care*. 2006;29(3):714–716. doi: <https://orcid.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1834>
40. Busik JV, Tikhonenko M, Bhatwadekar A, et al. Diabetic retinopathy is associated with bone marrow neuropathy and a depressed peripheral clock. *J Exp Med*. 2009;206(13):2897–2906. doi: <https://orcid.org/10.1084/jem.20090889>
41. George J, Afek A, Abashidze A, et al. Transfer of endothelial progenitor and bone marrow cells influences atherosclerotic plaque size and composition in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(12):2636–2641. doi: <https://orcid.org/10.1161/01.ATV.0000188554.49745.9e>
42. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701. doi: <https://orcid.org/10.2337/dci18-0033>
43. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S124–S138. doi: <https://orcid.org/10.2337/dc19-S011>
44. Muskiet MH, Wheeler DC, Heerspink HJ. New pharmacological strategies for protecting kidney function in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):397–412. doi: [https://orcid.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30263-8](https://orcid.org/10.1016/S2213-8587(18)30263-8)
45. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. doi: <https://orcid.org/10.1056/NEJMoa1607141>
46. Douros A, Filion KB, Yin H, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and the risk of incident diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2330–2338. doi: <https://orcid.org/10.2337/dc17-2280>
47. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2015;132(15):e198. doi: <https://orcid.org/10.1161/CIR.0000000000000330>
48. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(5):500–508. doi: <https://orcid.org/10.1001/jama.2016.10260>
49. Fadini GP, Sarangdhar M, Avogaro A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are not associated with retinal adverse events in the FDA Adverse Event Reporting System. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000475. doi: <https://orcid.org/10.1136/bmjdr-2017-000475>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Angelo Avogaro**, MD, PhD, Professor of Endocrinology & Metabolism, Head Unit of Metabolic Diseases [address: 2, Via Giustiniani, 35128 Padova, Italy]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1177-0516>; e-mail: angelo.avogaro@unipd.it

Gian Paolo Fadini, MD, associate professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6510-2097>; e-mail: gianpaolofadini@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Avogaro A, Fadini GP. Диабетическая ретинопатия: средство для стратификации сердечно-сосудистого риска // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №5. — С. 455–460. doi: 10.14341/DM10372

TO CITE THIS ARTICLE:

Avogaro A, Fadini GP. Diabetic retinopathy: a tool for cardiovascular risk stratification. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(5):455–460. doi: 10.14341/DM10372