

*Хафизов Р.Ф.*

*Студент 5 курс, лечебный факультет  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Россия, г. Москва*

*Морозов В.А.*

*Студент 5 курс, лечебный факультет  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Россия, г. Москва*

*Гарбузов В.В.*

*Студент 5 курс, лечебный факультет  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Россия, г. Москва*

*Маслов А.В.*

*Студент 5 курс, лечебный факультет  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Россия, г. Москва*

## **«ДИАБЕТ КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЗОР МАКРО- И МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ»**

***Аннотация:** Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости среди людей с диабетом, особенно у людей с сахарным диабетом 2 типа. Учитывая существенное клиническое влияние диабета, все большее внимание уделяется его осложнениям. В этом обзоре мы приводим данные популяционных исследований недавних и длительно сохраняющихся тенденций в изучении осложнений, связанных с диабетом.*

***Ключевые слова:** Диабет, сердечно-сосудистые заболевания, макрососудистые осложнения, микрососудистые осложнения.*

**Abstract:** *Cardiovascular diseases are the main morbidity factor among patients with type 2 diabetes mellitus. Considering major clinical influence of diabetes mellitus, more attention becomes being paid to its complications. In this overview we outline population-based studies data on recent and long-term trends in complications related to diabetes mellitus.*

**Key words:** *Diabetes mellitus, cardiovascular diseases, macrovascular complications, microvascular complications.*

## **Вступление**

Диабет является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, и это вносит существенный вклад в здравоохранение расходы. В 2017 зарегистрировано 425 миллионов пациентов с диабетом и его распространенность вырастет до 629 миллионов к 2040 году [1]. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является наиболее распространенным типом диабета, на который приходится примерно почти 90% всех случаев. Глобальное увеличение нездорового образа жизни, старения населения и растущие показатели ожирения среди взрослых и детей могут частично объяснить пандемию диабета. Кроме того, в результате экономического развития и урбанизации заболеваемость диабетом в развивающихся странах быстро растет. Также стоит отметить, что повышенное распознавание и более пристальное ведение пациентов с СД2 увеличивает продолжительность жизни увеличивающегося процента населения с сахарным диабетом[2]. Существенная часть вреда здоровью, нанесенного диабетом, можно объяснить связанными с диабетом макрососудистыми и микрососудистыми осложнениями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, заболевание периферической артерии (ЗПА), сердечная недостаточность (СН), диабетическая ретинопатия (ДР), почечная недостаточность и вегетативная кардиальная нейропатия. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой основную причину заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2-го типа, у которых она происходит примерно на 15 лет раньше, чем у людей без диабета, и чаще встречается у женщин, у которых

уровень смертности от ССЗ выше, чем у мужчин по сравнению с пациентами без диабета (в 2-5 раз против 1-3 раз)[3]. Поэтому правильный контроль и лечение диабета имеет решающее значение, так как распространенность заболевания продолжает расти. Данный обзор дает обзор мировых тенденций сердечно-сосудистых осложнений, связанных с диабетом, сосредоточив внимание на популяционных исследованиях.

### **Сердечно-сосудистые осложнения, связанные с диабетом**

Важно компетентно управлять диабетом как фактором риска ССЗ, поскольку ранние стадии сосудистых осложнений могут уже присутствовать до постановки диагноза или ассоциироваться с преддиабетическими стадиями. Сообщается, что глюкоза в плазме натощак (ГПН) линейно и достоверно связана с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при всех концентрациях, в том числе ниже порогового значения для диабета (7 ммоль/л / 126 мг/дл) и при повышении гликемии, и оказывает негативное влияние на прогноз, начиная с концентрации глюкозы в плазме натощак 5,6 ммоль/л (=101 мг/дл).[4] По данным международного проспективного группового исследования EpiDREAM можно прийти к выводу, что риск сердечно-сосудистых заболеваний прогрессивно возрастал среди лиц с нормогликемией, людей с нарушенной глюкозой натощак или с нарушенной толерантностью к глюкозе, а также у недавно диагностированных пациентов с диабетом: увеличение глюкозы в плазме натощак на 1 ммоль/л связано с 17% увеличением риска будущего сердечно-сосудистого осложнения или смерти в результате ССЗ. Кроме того, дисгликемия является серьезным фактором риска, особенно у некоторых групп лиц с низким уровнем абсолютного риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как молодые люди и некурящие. В целом, по данным можно предположить, что подход к дисгликемии как к постоянному фактору риска, как в случае холестерина в крови и артериального давления (АД), может представлять собой более эффективную предупреждающую стратегию для оценки и профилактики сердечно-сосудистых рисков, чем сосредоточение внимания на конкретных ограничениях. В основе взаимосвязи между диабетом и ССЗ лежат различные

патофизиологические механизмы. Многочисленные эпидемиологические данные подтверждают патофизиологическую роль гипергликемии, поскольку она оказывает прямое влияние не только на функцию эндотелия и на индукцию и прогрессирование атеросклероза, но и на другие патофизиологические факторы, такие как гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и дислипидемия. Гиперинсулинемия активирует множественные воспалительные сигнальные пути, которые способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, тогда как дислипидемия вызывает митохондриальную дисфункцию и последующую гибель клеток.

Данные механизмы ответственны за повреждение сердца и сосудистой системы и представляют собой общие пути развития как макро-, так и микрососудистых осложнений.

### **Макрососудистые осложнения**

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), такие как ИБС, заболевания периферических артерий и инсульт, распространены среди людей с диабетом, и их распространенность увеличивается с увеличением гипергликемии из-за более высокого риска ускоренного атеросклероза и других более прямых липотоксических и глюкотоксических эффектов [14]. Сопутствующие факторы риска, такие как курение, артериальная гипертензия, ожирение и дислипидемия, еще больше увеличивают вероятность этих осложнений [16].

**ИБС.** В недавнем систематическом обзоре 4549481 человека с СД, с общей распространенностью макрососудистых осложнений 32,2%, ИБС была наиболее часто выявляемой формой ССЗ (21,2%) [10]. Сразу после внезапной сердечной смерти, которая представляет собой самую большую подкатегорию сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СД2 и установленным АССЗ (27% сердечно-сосудистых смертей), острый инфаркт миокарда (ИМ) наряду с инсультом представляет собой второе наиболее опасное осложнение (21%) [11]. Несколько последующих исследований пришли к аналогичному выводу о том, что СД2 является «эквивалентом» ИБС, поскольку СД2 без каких-либо предварительных

доказательств ИБС указывает на аналогичный или более высокий риск ИБС, чем при их наличии, особенно у женщин [12]. У пациентов с диабетом ИБС часто выявляется на более поздних стадиях заболевания по сравнению с общей популяцией, поскольку они могут испытывать «тихую» ишемию. Было продемонстрировано, что даже среди людей с диабетом без клинически установленной ИБС почти у 75% был выраженный коронарный атеросклероз, доказывая, что у людей с диабетом атеросклеротический процесс развивается быстрее, раньше, и он более широко распространен. [13] Несмотря на улучшения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, диабет все еще удваивает риск смертности от ИМ, особенно у женщин: трехлетнее ретроспективное когортное исследование на 407 161 человек выявило уровень смертности от ИМ 1,81 у женщин (95% доверительный интервал (ДИ): 1,27–2,59) против 1,48 у мужчин (95% ДИ: 1,10–1,99) [5]. Уровни липидов вместе с систолическим АД и курением являются важными предикторами риска ИБС и смертности при диабете. Данные об участниках исследования the Atherosclerosis Risk in Communities Study и the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study указывают на то, что применение гиполипидемических препаратов и низкое содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) - холестерина являются факторами, ответственными за 33,6% (95% ДИ: 0,4–91,9%) и 27,2% (95% ДИ: 2,9–67,6%) наблюдаемого снижения заболеваемости и смертности от ИБС у людей с диабетом [7].

**Заболевание периферических артерий.** Заболевания периферических артерий представлены атеросклеротическим окклюзионным заболеванием артерий нижних конечностей и связано с АССЗ других сосудистых русел, в том числе сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем. Заболевание периферических артерий при диабете часто включает более дистальные сегменты сосудов в области голеностопного сустава по сравнению с людьми без диабета и может сопровождаться медиальным склерозом типа Менкеберга с обоими факторами возникновения дополнительных терапевтических и диагностических сложностей. Заболевания периферических артерий часто

проявляется перемежающейся хромотой, но может завершиться ампутацией нижней конечности. Систематический обзор, включающий 112 027 участников из стран с высоким и низким уровнем дохода, оценил увеличение на 23,5% за десятилетие между 2000–2010 гг. числа людей, живущих с заболеваниями периферических артерий [15], и в настоящее время это наиболее распространенное начальное проявление ССЗ при СД2 [16]. В недавнем когортном исследовании на 1.9 млн человек с диабетом, 16.2% пациентов были представлены с заболеваниями периферических артерий в качестве первого проявления ССЗ [16].

Женщины показали более высокий уровень заболеваемости заболеваниями периферических артерий по сравнению с мужчинами, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, с предполагаемой распространенностью лодыжечно-плечевого индекса  $\leq 1,0$  26,6% против 14,4%. Исходы пациентов с заболеваниями периферических артерий зависят от сопутствующих осложнений, пожилого возраста, курение и гликемического контроля. Нарушенный метаболизм был связан с большей потребностью в проведении шунтирования артерий нижней конечности и ампутацией, а также с худшим исходом после операции. В одноцентровом ретроспективном исследовании пациентов с диабетом, перенесших инфрапопliteальную ангиопластику, в течение одного года после свобода от рестеноза или повторного вмешательства составила 16% для пациентов со значениями уровня глюкозы плазмы крови натощак перед процедурой выше среднего и 46% для пациентов со значениями уровня глюкозы плазмы крови ниже средних [17].

**Инсульт.** Связанный с диабетом инсульт является следствием внекраниальной болезни сонных артерий и внутричерепных заболеваний крупных и мелких сосудов, вызванных диабетом, и клинические проявления варьируют от бессимптомной окклюзии сонной артерии или заболевания мелких сосудов головного мозга до транзиторной ишемической атаки и геморрагического и ишемического инсульта. Диабет является независимым фактором риска развития инсульта, частота которого в 2,5–3,5 раза выше, чем у

лиц без диабета, а инсульт является наиболее частой причиной смерти у пациентов с СД2 после ИБС [10]. Кроме того, госпитализация по поводу инсульта дольше, а неврологические последствия более тяжелые в популяции диабета по сравнению с популяцией без диабета. Неадекватный гликемический контроль увеличивает риск смерти от инсульта: на каждый 1% -ный рост гемоглобина A1c (HbA1c) вероятность смерти от инсульта на 1,37 выше [16]. С другой стороны, антигипертензивная терапия показала снижение частоты инсульта у людей с диабетом в нескольких рандомизированных исследованиях. В частности, лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) продемонстрировало снижение риска инсульта на 33% у 3577 пациентов с диабетом в исследовании the Heart Outcomes Prevention Evaluation, тогда как в исследовании the Perindopril Protection больных сахарным диабетом, получавших иАПФ получил такое же преимущество от активного лечения, как и те, кто его не получал [18].

### **Кардиомиопатия из-за диабета и СН**

Хотя кардиомиопатия, вызванная диабетом и сердечной недостаточностью, обычно упоминается как макрососудистое осложнение, связанное с диабетом, возникает в результате более сложного патогенеза, который также включает микрососудистую дисфункцию и нарушения обмена веществ. Диабет вызывает изменения в миокарде, включая метаболические, структурные и функциональные, которые при отсутствии сопутствующих заболеваний сердца подпадают под определение диабетической кардиомиопатии. Диабетическая кардиомиопатия является причиной длительной гипергликемии и последующего окислительного стресса и проявляется различными клиническими и эхокардиографическими фенотипами: (а) мужчины с сохраненной систолической и диастолической функцией; (б) тучные женщины с диастолической дисфункцией и гипертонией; (с) мужчины с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) и систолической дисфункцией. Первичные субклинические сердечные нарушения диабетической кардиомиопатии, такие как фиброз ЛЖ и повышенная ригидность ЛЖ, могут



возникать независимо от продолжительности диабета и качества метаболического контроля и могут прогрессировать до симптоматической СН. [9] В клинических исследованиях диабета субъекты с СН плохо представлены, и поэтому распространенность СН при диабете недооценивается и находится в пределах 19–26%. Данные The Framingham Heart Study предполагают, что риск СН выше у женщины, чем у мужчин с диабетом (до пяти раз у женщин против в два раза у мужчин) по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста [12]. СН является основной причиной госпитализации при сахарном диабете, и как госпитализация, так и смертность от СН, по-видимому, не могут быть предотвращены с помощью строгого контроля гликемии, особенно при использовании более старых лекарств, таких как препараты сульфонилмочевины, метформин, тиазолидиндионы и инсулин, что позволяет предположить, что дополнительные факторы, помимо гликемии, могут способствовать увеличению риска сердечной недостаточности при диабете. Действительно, метаанализ 37,229 пациентов не выявил влияния интенсивного гликемического контроля на риск сердечной недостаточности у пациентов с СД2 с соотношением шансов 1,20 (95% ДИ: 0,96–1,48) между интенсивным и стандартным гликемическим контролем. В когортном исследовании 271 174 человек с СД2 из the Swedish National Diabetes Register и 1355 870 подобранных контрольных групп риск госпитализации по поводу СН был самым высоким у людей с СД2, которые были моложе 55 лет и имели несколько факторов риска (HbA1c, ЛПНП- холестерин, АД, альбуминурия и курение) за пределами нормальных показателей (отношение рисков (ЧСС) по сравнению с контролем, 95% ДИ: 11,35 (7,16–18,01)). Наличие фибрилляции предсердий, высокого индекса массы тела (ИМТ) и HbA1c и функции почек за пределами нормы были наиболее сильными предикторами госпитализации по поводу СН. Наконец, СН при диабете может возникать как СН со сниженной фракцией выброса или сохраненной фракцией выброса. Наряду с растущей распространенностью СН с сохраненной ФВ относительно СН со сниженной ФВ все большее значение приписывается СД2 как ключевому фактору в патогенезе диастолической



дисфункции ЛЖ, и в настоящее время СН с сохраненной ФВ представляет наиболее распространенный тип СН при СД2.

### **Микрососудистые осложнения**

Микрососудистые осложнения диабета являются причиной значительного увеличения заболеваемости и значительного ухудшения качества жизни людей с диабетом. Микрососудистыми осложнениями диабета являются главным образом нефропатия, ретинопатия и диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия[13].

**Нефропатия.** Нефропатия определяется повышенной экскрецией альбумина с мочой и хроническим заболеванием почек (ХБП), сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и возникает как следствие длительного неадекватного гликемического контроля. В настоящее время заболевание почек у людей с диабетом представляет собой самую большую группу с терминальной стадией почечной недостаточности среди взрослого населения во всем мире. Клинически он варьируется от микроальбуминурии до ХБП, и риск прогрессирования зависит от присутствия сопутствующих неконтролируемой гипертонии, дислипидемии, гипергликемии, курения и генетической предрасположенности. Существуют некоторые противоречия в отношении значения строгого контроля гликемии для уменьшения почечных осложнений и почечной смерти при диабете. Один недавний мета-анализ, основанный на 16 клинических рекомендациях и 328 утверждениях, рассматривал тяжелые, но нечастые исходы заболевания (необходимость диализа, терминальная стадия заболевания почек, почечная смерть) и не обнаружил значительного влияния строгого гликемического контроля ( $HbA1c < 6,5-7,0\%$ ) по сравнению с менее строгим контролем ( $HbA1c = 7,0-8,5\%$ ). В другом анализе, основанном на четырех крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях, изучались более широкие предопределенные первичные почечные исходы (совокупность терминальной стадии заболевания почек, почечная смерть, развитие предполагаемая скорость СКФ  $< 30$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup> или развитие явной диабетической нефропатии) и

было подтверждено снижение на 20%. С другой стороны, исследования, тестирующие усиленное многофакторное лечение или лечение почечными активными гипогликемическими средствами (ингибиторы НГЛТ-2) продемонстрировали снижение риска развития нефропатии и снижение риска терминальной стадии почечной недостаточности и почечной смерти, соответственно. Распространенность нефропатии увеличивается с прогрессированием диабета: в исследовании the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) у 7,3% пациентов с СД 2-го типа на момент постановки диагноза была микроальбуминурия, а распространенность возрастала с течением времени до 17,3% через пять лет, 24,9% через 10 лет и 28,0% через 15 лет, в то время как у 29,0% участников наблюдалось снижение СКФ ниже 60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> в конце периода наблюдения[16]. Возникновение почечной недостаточности в значительной степени способствует усилению тяжести СД2 и увеличению сердечно-сосудистого риска. , поскольку более низкая СКФ и альбуминурия связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью от всех причин.

**Диабетическая ретинопатия (ДР).** ДР является наиболее распространенным микрососудистым осложнением диабета, и вызывает около 10 000 новых случаев слепоты в США каждый год, и поражает почти 100 миллионов человек во всем мире. ДР становится все более тяжелым осложнением для здоровья и, по оценкам, в период с 1990 по 2010 гг. нарушение зрения и слепота, вызванные ДР увеличились на 64% и 27% соответственно[18]. Эта тенденция может быть объяснена увеличением распространенности диабета и большей продолжительностью жизни среди тех, кто ей болен, но эпидемиология заболевания демонстрирует значительные региональные различия, и развивающиеся страны вносят существенный вклад в увеличение распространенности ДР, такие регионы Северной Африки / Ближнего Востока, Африки к югу от Сахары и Южной Азии, где отмечается самая высокая стандартизированная по возрасту распространенность слепоты, связанной с ДР. Наряду с изменением эпидемиологии заболевания, концепция ДР также

эволюционировала, и Американская Диабетическая Ассоциация (ADA) пересмотрела ДР как более сложное нервно-сосудистое осложнение, в котором нейродегенерация сетчатки играет важную роль. Многие системные признаки диабета влияют на возникновение ДР. Показатели распространенности увеличиваются с увеличением продолжительности диабета (21,1 против 76,3%, сравнивая <10 с  $\geq 20$  лет), со значениями HbA1c (18,0 против 51,2%, сравнивая уровни  $\leq 7,0$  с  $> 9,0\%$ ) и АД (30,8 против 39,6%, сравнение АД  $\leq 140/90$  или  $> 140/90$  мм рт. ст.) Гликемический контроль представляет собой эффективное лечение для замедления прогрессирования ДР: метаанализ четырех рандомизированных исследований (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, Action in Diabetes and Vascular Disease, UKPDS and Veterans Affairs Diabetes Trial) продемонстрировал относительный риск снижения изменений в системе глаза на 13% (таких как потребность в фотокоагуляционной терапии сетчатки или витрэктомия) у лиц, которые получали интенсивное снижение уровня глюкозы по сравнению с теми, кто получал стандартное снижение уровня глюкозы.

### **Диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия.**

Диабет отвечает за гетерогенную группу невропатических расстройств, которая затрагивает как соматические, так и вегетативные компоненты нервной системы. Что касается других микрососудистых осложнений, риск развития нейропатии у людей с диабетом увеличивается с возрастом и пропорционален как величине, так и продолжительности гипергликемии [19]. Диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия определяется как нарушение сердечного вегетативного контроля у людей с диабетом после исключения других причин, и оно является результатом повреждения вегетативных нервных волокон, которые иннервируют сердце. Гипергликемия играет важную роль в патогенезе диабетической вегетативной кардиальной нейропатии, так как она активирует несколько путей, которые приводят к дисфункции митохондрий и образованию активных форм кислорода. Симптоматика диабетической вегетативной кардиальной нейропатии проявляется нарушениями контроля сердечного ритма,

тихой ишемией и ортостатической гипотензией. Расчетная распространенность диабетической вегетативной кардиальной нейропатии варьирует от 17 до 66% у людей с сахарным диабетом 1-го типа и до 31–73% у людей с СД 2-го типа, в зависимости от используемого метода диагностики, возраста и продолжительности диабета. Диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия в значительной степени связана с заболеваемостью, такой как тихая ишемия миокарда, ИБС, инсульт, нефропатия, а также с высоким риском сердечных аритмий и внезапной смерти. Что касается других микрососудистых осложнений диабета, было продемонстрировано, что усиленное многофакторное вмешательство (гипергликемия, дислипидемия, гипертензия и микроальбуминурия) эффективно влияет на развитие диабетической вегетативной кардиальной нейропатии у людей с СД2, снижая риск прогрессирования на 68%.

### **Выводы**

Диабет является глобальной проблемой здравоохранения. Число людей, страдающих диабетом увеличивается, и наибольший рост будет происходить в регионах с низким и средним уровнем доходов, вследствие старения населения, роста и урбанизации. Прогресс в профилактике и диагностике осложнений диабета привел к снижению некоторых из этих осложнений в развитых странах. Однако, в результате неадекватного многофакторного управления люди с диабетом по-прежнему имеют значительно более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с людьми без диабета, а сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной сопутствующей патологии и смерти среди людей с диабетом. Учитывая большое бремя, которым диабет ложится на системы здравоохранения как движущая сила сердечно-сосудистых заболеваний, определение новых стратегий для мониторинга и контроля диабета, чтобы лучше охарактеризовать его осложнения и более точно определить их распространенность, становится основной клинической необходимостью.

## Список литературы:

1. Cho NH SJ, Karuranga S, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138: 271–281.
2. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. The global burden of diabetes and its complications: An emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: S3–S8.
3. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016; 133: 2459–2502. 30 *European Journal of Preventive Cardiology* 26(2S)
4. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: A population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29–36.
5. Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F, et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: A population-based study (Italy). *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 914057.
6. Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, et al. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000651.
7. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–2222.
8. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, et al. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: The EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 755–764.

9. Paulus WJ and Dal Canto E. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 1–7.
10. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 83.
11. Sharma A, Green JB, Dunning A, et al. Causes of death in a contemporary cohort of patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the TECOS trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 1763–1770.
12. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, et al. Type 2 diabetes as a ‘coronary heart disease equivalent’: An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 2901–2907.
13. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 946–953.
14. Carson AP, Tanner RM, Yun H, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol* 2014; 24: 581–587.
15. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329–1340.
16. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 105–113.
17. Thiruvoipati T, Kielhorn CE and Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes* 2015; 6: 961–969.
18. Hewitt J, Castilla Guerra L, Fernandez-Moreno Mdel, C C, et al. Diabetes and stroke prevention: A review. *Stroke Res Treat* 2012; 2012: 673187.

19. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1704–1716.