

Первичная открытоугольная глаукома у пациентов с сахарным диабетом: патогенетические и клинические параллели развития (обзор литературы)

Фурсова А.Ж., д.м.н., зав. кафедрой офтальмологии; зав. офтальмологическим отделением^{1,2};

Гамза Ю.А., врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,3};

Тарасов М.С., к.м.н., врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2};

Дербенева А.С., врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2}.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный проспект, 52;

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», 630087, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130;

³ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», 630003, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Владимировский спуск, 2а.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Тарасов М.С., Дербенева А.С. Первичная открытоугольная глаукома у пациентов с сахарным диабетом: патогенетические и клинические параллели развития (обзор литературы). Национальный журнал глаукома. 2020; 19(2):66-74.

Резюме

Первичная открытоугольная глаукома как хроническая прогрессирующая нейропатия, характеризующаяся функциональными и структурными изменениями зрительного нерва, является одной из основных причин слепоты и инвалидности. При общей распространенности в популяции 3%, среди пациентов с сахарным диабетом (СД) риск заболеваемости глаукомой увеличивается в 1,4 раза и возрастает по мере увеличения продолжительности заболевания. Показана роль уровня гликемии как важного фактора риска развития и прогрессии патологии. Сходные патогенетические механизмы развития заболевания определяют их как нейродегенеративные вследствие развития клеточного апоптоза, связанного с избыточным освобождением глутамата, образованием активных форм кислорода, конечных продуктов гликирования и окисления липидов, с митохондриальными нарушениями. Теория «мозгового диабета» рассматривает глаукому как диабет 4 типа. При этом определяющей становится роль компенсации углеводного обмена, при отсутствии которой инсулинорезистентность усугубляет транссинаптическую нейродегенерацию. Центральная теория резистентности к инсулину у пациентов с СД объясняет механизмы развития глаукомы за счет нарушения

трабекулярного оттока, сосудистых изменений (амилоидная ангиопатия) и глиальной активации. Использование метформина и инсулина снижает риск развития и тяжесть прогрессирования глаукомного процесса. Исследования структурных и ангиографических параметров оптической когерентной томографии показали сходное уменьшение объема комплекса ганглиозных клеток, средней толщины слоя нервных волокон сетчатки, перипапиллярной плотности капиллярного слоя у пациентов с глаукомой и СД. Коморбидное их течение сопровождается выраженными структурными и функциональными изменениями вследствие нейродегенеративного процесса, что предопределяет варианты их течения, риск ранней прогрессии и тяжелой потери зрительных функций. Пациенты с глаукомой на фоне СД должны находиться под более пристальным наблюдением специалистов, быть информированы о рисках и необходимости адекватного гликемического контроля, так и мониторинга функциональных и структурных изменений зрительного нерва и сетчатки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, внутриглазное давление, сахарный диабет, апоптоз, нейродегенерация, инсулин, инсулинорезистентность, фактор роста сосудов, ОКТ.

Для контактов:

Фурсова Анжелла Жановна, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

ENGLISH

Primary open-angle glaucoma in patients with diabetes mellitus: pathogenetic and clinical parallels of development (literature review)

FURSOVA A.ZH., Med.Sc.D., Head of Ophthalmology Department^{1,2};

GAMZA Y.A., M.D., Assistant professor of Ophthalmology Department^{1,3};

TARASOV M.S., Ph.D., Assistant professor of Ophthalmology Department^{1,2};

DERBENEVA A.S., M.D., Assistant professor of Ophthalmology Department^{1,2}.

¹Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, Russian Federation, 630091;

²Novosibirsk State Region Hospital, 130 Nemirovich-Danchenko st., Novosibirsk, Russian Federation, 630087;

³“RR” OJSK, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavniy, 2a Vladimirovskiy Spusk, Novosibirsk, Russian Federation, 630003.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Fursova A.Zh., Gamza Y.A., Tarasov M.S., Derbeneva A.S. Primary open-angle glaucoma in patients with diabetes mellitus: pathogenetic and clinical parallels of development (literature review). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):66-74.

Abstract

Primary open-angle glaucoma as a chronic progressive neuropathy, characterized by functional and structural changes in the optic nerve, is one of the main causes of blindness and disability. With a general prevalence of 3% in the population of patients with diabetes mellitus, the risk of its development increases by 1.4 times and increases with the duration of the disease. The role of glycemia level as an important risk factor for the development and progression of the disease is shown. Similar pathogenetic mechanisms of the development of the disease define them as neurodegenerative, with determining mechanisms for the development of cellular apoptosis associated with excessive release of glutamate, the formation of reactive oxygen species, end products of glycation and oxidation of lipids, with mitochondrial disorders. The theory of “Brain diabetes” considers glaucoma to be a type 4 diabetes. In this case, the role of compensation for carbohydrate metabolism in the absence of which insulin resistance exacerbates transsynaptic neurodegeneration becomes crucial. The central theory of insulin resistance in patients with diabetes explains the mechanisms of glaucoma due

to impaired trabecular outflow, vascular changes (amyloid angiopathy) and glial activation. The use of metformin and insulin reduces the risk of development and the severity of the progression of the glaucoma process. A study of the structural and angiographic parameters of optical coherence tomography showed a similar decrease in the volume of the ganglion cell complex, the average thickness of the retinal nerve fiber layer, and the peripapillary density of the capillary layer in patients with glaucoma and diabetes. Their comorbid course is accompanied by pronounced structural and functional changes due to the neurodegenerative process, which determines the variants of their progress, the risk of early progression and severe loss of visual function. Patients with glaucoma in the presence of diabetes should be closely monitored by specialists, be informed about the risks and the need for both adequate glycemic control and the monitoring of functional and structural changes in the optic nerve and retina.

KEYWORDS: glaucoma, intraocular pressure, diabetes mellitus, apoptosis, neurodegeneration, insulin, insulin resistance, vascular growth factor, OCT.

Лаукома, как хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, сопровождающаяся необратимым постепенным повреждением ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), являясь второй по распространенности причиной слепоты в мире, определяет серьезные проблемы как для пациентов, так и для здравоохранения в целом. Так, по прогнозам Y.C. Tham et al. [1], продолжающееся старение населения будет сопровождаться ростом распространенности глаукомы с 64,3 млн в 2013 году

до 111,8 млн к 2040 году и увеличением количества больных в 1,5 раза с 2020 до 2040 года. В РФ за 20 лет число больных глаукомой увеличилось более чем на 40%, в структуре причин слепоты глаукома составила более 15% [2]. Вопрос связи развития сахарного диабета (СД) и первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) остается дискуссионным. Общепринятое ранее мнение о защитном действии компенсации углеводного обмена на развитие глаукомы [3] сегодня опровергается большинством исследователей.

Общая распространенность глаукомы в популяции оценивается примерно в 3% [1, 4], при этом среди пациентов с СД колеблется от 2,5% до 15,6% [5-7]. В наблюдательном исследовании M.J. Goldacre et al. показано, что заболеваемость глаукомой среди стационарных больных, поступивших для лечения СД, была выше в 2,47 раза по сравнению с контрольной группой, при этом среди стационарных больных, поступивших для лечения артериальной гипертензии, коэффициент составил 1,07 [8] в сопоставимых по количеству группам.

Влияние компенсации углеводного обмена на уровень ВГД и развитие глаукомы

Метаанализ 47 исследований, проведенный D. Zhao et al., показал увеличение риска заболеваемости глаукомой у пациентов с СД в 1,48 раза [9], исследование Shakyu-Viadya et al. — в 3,5 раза [10], Blue Mountains Eye Study констатировало увеличение риска развития глаукомы в 2,12 раза [11]. В когортных исследованиях у пациентов с СД риск развития глаукомы увеличивался в 1,4 раза, а в исследованиях типа «случай - контроль» вероятность развития ПОУГ возрастала почти на 49% по сравнению с пациентами без СД. Кроме того, с ростом продолжительности заболевания отмечено увеличение степени риска развития глаукомы [12].

Повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) является одним из главных факторов риска глаукомы, при этом у больных СД суммарное среднее увеличение ВГД составляет 0,09 мм рт.ст. на каждые 10 мг/дл повышения уровня глюкозы натощак [9]. A. Khatri et al. показана значимая разница уровня ВГД у пациентов с СД — 16,3 мм рт.ст. и 15,7 мм рт.ст. — при его отсутствии, при этом повышение уровня ВГД сопровождалось более выраженными изменениями поля зрения (средний дефект поля зрения (VFD) -8,52 и -4,85, соотношение экскавации к ДЗН 0,74 и 0,61 соответственно) [13].

Ряд исследований определил связь недостаточного гликемического контроля и повышенного уровня ВГД [14].

A. Agrawal et al. обозначили компенсацию уровня гликемии как один из факторов риска развития и прогрессии глаукомы и показали статистически значимую зависимость уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и уровня ВГД у пациентов с СД [15].

Представляет интерес тот факт, что при отсутствии диабета более высокий уровень HbA1c также сопровождался более высокими цифрами ВГД [16]. При этом констатированное в предшествующих исследованиях увеличение центральной толщины роговицы (ЦТР) у пациентов с сахарным диабетом [17, 18] не выявило ожидаемой связи с уровнем ВГД. Увеличение ЦТР при СД происходит за счет накопления сорбита вследствие гипергликемии и ее осмотической гидратации [16].

A. Agrawal et al. показали, что диабет и более слабый гликемический контроль имеют преимущественно прямые ассоциации с более высоким уровнем ВГД и практическое отсутствие корреляций с толщиной роговицы [15]. Кроме того, генетические полиморфизмы, связанные с функцией бета-клеток поджелудочной железы при СД 2 типа, были связаны с повышенным риском развития ПОУГ [19]. Предметом изучения является роль инсулина, его влияние на уровень ВГД. При инсулин-индуцированной гипогликемии зарегистрированы более низкие цифры ВГД, в то время как повышенное давление связано с инсулинорезистентностью [20].

Патогенетические механизмы развития глаукомы у больных сахарным диабетом

Вопросы патогенеза и биологических связей развития ПОУГ и СД являются предметом многочисленных исследований.

Основным патогенетически определяющим звеном является развитие у пациентов с СД нарушений микрососудистой и сосудистой ауторегуляции [21], что сопровождается уменьшением кровоснабжения сетчатки и зрительного нерва (ЗН) [21], гипоксией и нарушением нутритивной поддержки аксонов ГКС и увеличением экспрессии индуцированного гипоксией фактора-1 (HIF-1 α) в клетках сетчатки в ответ на повышенное ВГД, вызывающее дегенерацию и начало глаукоматозных повреждений. Нарушение сосудистой ауторегуляции сопровождается повышенной продукцией оксида азота, мощного вазодилататора, являющегося регулятором не только сосудистого тонуса, но и апоптоза [22]. Было показано, что активные формы азота способствуют активации воспалительных реакций через окислительный стресс и дегенерацию зрительного нерва [23-26].

M.M. Ciccone et al. [27] определили роль эндотелиальной дисфункции вследствие активации различных каскадов, что может дополнительно катализировать этот порочный круг. Кроме того, повышенная концентрация глюкозы во влаге передней камеры и внутриглазной жидкости сопровождается накоплением продуктов расширенного гликирования (AGE), которые способствуют клеточному старению и вызывают апоптоз клеток трабекулярной сети, а также стимулирует синтез и накопление в ней фибронектина, что способствует истощению клеток трабекулы и нарушению оттока, увеличению ВГД, являясь пусковым фактором развития ПОУГ. Установлена роль TGF- β , протеинкиназы C, матричной металлопротеиназы-9, уровень которых повышается в водянистой влаге и трабекулярной сети глаз при диабете или глаукоме [28] и уменьшает отток внутриглазной жидкости. В ряде исследований показано, что СД может нарушать регуляцию ремоделирования соединительной ткани головки ЗН и усиливать биомеханические изменения, что

способствует повышению механического напряжения и снижению эластичности и сопротивления в решетчатой пластинке, а также трабекулярной сети, вызывая нарушения оттока водянистой влаги [29, 30]. Гипергликемия и нарушения липидного обмена, вызванные диабетом, также потенцируют риск повреждения нейронов. Другие пути, с помощью которых исследователи связывают диабет и глаукому, включают дисфункцию глиальных клеток и нарушение ретроградного аксонального транспорта [31]. Астроциты, являясь не нейрональными клетками, поддерживают и защищают нейроны сетчатки и ЗН. Уменьшение доставки нейротрофического фактора вследствие аномалий в транспорте аксонов было продемонстрировано как при диабетической периферической нейропатии, так и при глаукоме [32]. Изменения в экспрессии нейротрофических факторов, таких как инсулиноподобный фактор роста и нейротрофин-3, сопровождались повышением ВГД [33].

Роль инсулина в развитии глаукомы

Заслуживает внимания предложенная в 2017 году T. Dada et al. новая теория «мозгового диабета», которая описывает глаукому как диабет 4 типа. Согласно этой теории глаукома представляет собой состояние центральной нервной системы (ЦНС), включающее инсулинорезистентность клеток мозга или сигнальную дисфункцию центрального инсулина, которые приводят к трансинаптической нейродегенерации [34]. B. Song et al. [35] подробно описали многогранную роль инсулина для ЦНС и ЗН. Передача сигналов «инсулин - инсулин» важна для выживания нейронов в целом и ганглионарных клеток в частности. В мозге концентрация инсулина выше, чем в плазме крови, в 10-100 раз, что указывает на его важную роль для ЦНС. Инсулин участвует в увеличении оттока водянистой влаги и снижении уровня ВГД за счет выработки мощного вазодилатора — оксида азота — клетками трабекулярной сети, опосредованным синтезом тетрагидробиоптерина. Инсулин необходим для нормального функционирования митохондрий, так как митохондриальная дисфункция приводит к активации каскада окислительного стресса, который является центральным звеном патогенеза глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Повышенное ВГД также сопровождается митохондриальной дисфункцией, формируя у пациентов с ПОУГ и СД порочный круг, приводящий к апоптозу слоя ганглиозных клеток (СГК) ЗН и сетчатки. СГК является высоко метаболически активным, поддержание его функции и жизнеспособности осуществляется непрерывным поступлением и усвоением глюкозы. Этот постоянный запас энергии обеспечивается инсулиноопосредованной экспрессией белка GLUT-4, осуществляющего перенос глюкозы посредством облегченной диффузии

через клеточную мембрану. Инсулин также является противовоспалительным компонентом, который играет важную роль в предотвращении глиальной активации, поскольку резистентность к нему сопровождается развитием глиоза [36].

Глиальная активация (астроциты/микроглия) является одним из самых ранних процессов в патогенезе глаукомы. Повышение чувствительности к инсулину и воздействие на этот путь может служить ранней терапевтической мишенью.

Инсулин обладает нейропротекторной способностью и предотвращает токсичность в эксайтотоксических условиях, вызванных глутаматом. Кроме того, эксайтотоксичность глутамата в клеточных линиях нейронов приводит к повышению активности активных форм кислорода (АФК), что может быть вызвано снижением концентрации инсулина в этих клеточных линиях [37].

Нарушение передачи сигналов инсулина приводит к повышенному фосфорилированию белка Tau, преимущественно обнаруживаемого в аксонах, что является признаком нейродегенеративного заболевания. Присутствие аномального белка может нарушать рост и жизнеспособность аксонов, и этот белок может быть обнаружен в головке ЗН и ГКС при глаукоме.

Резистентность к инсулину приводит к накоплению бета-амилоида (А β) в ЦНС (болезнь Альцгеймера) и тканях глаза (ГКС, затылочная кора). Повышенное отложение А β -бляшек наблюдается в сетчатке пациентов с глаукомой и связано с увеличением апоптоза ГКС [38, 39]. Накопление амилоида сопровождается развитием церебральной амилоидной ангиопатии, приводящей к нарушению регуляции сосудов и ишемии.

Таким образом, центральная теория резистентности к инсулину у пациентов с СД объясняет механизмы развития глаукомы за счет нарушения трабекулярного оттока, сосудистых изменений (амилоидная ангиопатия) и глиальной активации. Развитие центральной нейрональной дегенерации и апоптоза ГКС происходит через различные молекулярные пути. Активация центрального действия инсулина за счет интраназальной терапии может помочь снизить ВГД, улучшить кровоток и уменьшить повреждение ГКС, предотвращая их апоптоз [35].

Влияние фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) на развитие и прогрессию глаукомы

В ряде исследований показано нейротрофическое и нейропротективное действие VEGF на нейрональные и глиальные клетки в культуре *in vivo*, стимулирующее их пролиферацию и выживание путем активации фосфолипазы С-гамма, ERK и Akt [40].

M.G. Rossino et al. предположили роль фактора роста эндотелия сосудов как наиболее важного связующего звена между гибелью нейронов сетчатки и возникновением микрососудистых поражений,

хотя в настоящее время не выявлены точно механизмы взаимосвязи между нейродегенерацией и сосудистыми поражениями. Известно, что VEGF оказывает важное нейропротекторное действие и поэтому на ранних стадиях он может высвободиться в ответ на повреждения нейронов и действовать двояко — как нейропротектор и вазоактивный агент. Согласно этой гипотезе любой стресс сетчатки, вызывающий повреждение нейронов, должен сопровождаться активацией VEGF и сосудистыми изменениями [41].

Действительно, поскольку нейроны являются наиболее хрупкими и требовательными клеточными элементами в сетчатке, вполне возможно, что они первыми подвергаются воздействию повреждений, когда состав микроокружения резко изменяется. В соответствии с этой гипотезой в последние годы было получено большое количество данных, подтверждающих, что значительное повреждение нейронов сетчатки присутствует уже на ранних стадиях диабетической ретинопатии, в связи с чем ДР можно считать нейродегенеративным заболеванием сетчатки [42-47]. Исследованиями других авторов доказана тесная связь между нейрональными, глиальными и сосудистыми клетками и взаимосвязь их дисфункции с развитием ДР, при этом при ранней ДР VEGF экспрессируется для защиты нейронов сетчатки и действует как фактор выживания [41, 48-50].

Учитывая широкое применение анти-VEGF препаратов, существующие длительные схемы лечения, антагонизм нейропротекторной функции VEGF может представлять существенный риск повреждения нейронов. R.H. Foxton et al. на животной модели глаукомы в условиях острой токсичности подтверждают важную роль VEGF и подчеркивают необходимость строгой оценки долгосрочного влияния антиангиогенного лечения на нейроны сетчатки [51].

Долгосрочное влияние анти-VEGF терапии на прогрессирование глаукомы изучено недостаточно. Существующие данные противоречивы и представлены на небольших выборках пациентов. Так, J. Du et al. установили ускоренные функциональные и структурные изменения у пациентов с глаукомой, увеличение потребности в дополнительном хирургическом или лазерном лечении на 28,6% в группе, получающей анти-VEGF, тогда как в контрольной группе эти меры потребовались только в 7,1% [52].

A. Koric et al. выявили статистически значимое уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки после года терапии бевацизумабом у пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО) и ПОУТ [53].

При этом М.В. Будзинская с соавт. связывает уменьшение толщины слоя нервных волокон (СНВ) на фоне антиангиогенной терапии возрастной макулярной дегенерации (ВМД) с резорбцией отека сетчатки, а также инволюционными процессами [54].

Диагностические особенности нейродегенеративных изменений и прогрессии глаукомы у пациентов с СД

Апоптоз ГКС и истончение СНВ являются характерными структурными признаками как при глаукоме, так и при диабетической ретинопатии. Кроме того, исследование пациентов без клинических проявлений ДР выявило изменения по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) в СНВ и ГКС, что соответствует латентной стадии нейродегенерации [41, 55].

Хотя диабетическая ретинопатия (ДР) считается микрососудистым осложнением течения СД, известно, что нейродегенерация также является важным компонентом в патофизиологии процесса и может даже предшествовать микрососудистым изменениям. B. Song et al. считают, что нейродегенерация при ДР происходит на том же уровне сетчатки, что и ГОН, и затрагивает ганглиозные клетки [35].

F. Spaide et al. [56] при проведении ретроспективного исследования структурных и ангиографических параметров ОКТ макулярной области при сравнении пациентов с СД, глаукомой и контрольной группы установили, что средний объем комплекса ганглиозных клеток был значимо ниже в обеих группах исследования (0,97 и 0,87 мм³) по сравнению с контролем (0,98 и 0,12 мм³) и принципиально не отличался между глаукомными и пациентами с СД. Средняя толщина СНВ сетчатки имела самые низкие значения у больных с глаукомой.

При сравнении радиальной перипапиллярной плотности капиллярного слоя, которая в группе контроля составила 7,6%, выявлено ее значимое снижение в группах пациентов с глаукомой (5,79%), с СД (6,67%), при этом отличия были статистически достоверны по сравнению с контрольной группой и не отличались между собой [56]. Это указывает на то, что, несмотря на значимые различия патогенеза глаукомы и диабета, коморбидное их течение сопровождается выраженными структурными и функциональными изменениями вследствие нейродегенеративного процесса, что предопределяет варианты их течения, риск ранней прогрессии и тяжелой потери зрительных функций.

Важным вопросом является выраженность и скорость прогрессии ГОН. Так, у пациентов с СД наблюдается значительное истончение СНВ по сравнению с группой контроля, что объясняется нарушением микроциркуляции, облитерацией сосудов, дегенеративными изменениями базальной мембраны капилляров из-за повышенной чувствительности ганглиозных клеток к метаболическому стрессу. Это сопровождается появлением ранних функциональных нарушений, таких как снижение контрастной чувствительности, искаженное восприятие цвета, изменение поля зрения, и указывает на то, что повреждение ганглиозных клеток происходит на ранней

стадии до клинических проявлений и стабилизации уровня глюкозы в крови. Отмечено, что снижение толщины слоя ГКС у пациентов с СД более выражено в нижних квадрантах, в отличие от сосудистых поражений (микроаневризмы, геморрагии), которые, как правило, проявляются в верхних квадрантах, что подтверждает уязвимость этой области к метаболическому стрессу. Учитывая тот факт, что дефекты поля зрения при глаукоме главным образом проявляются в верхних квадрантах, это может указывать на сходную этиологию с СД, когда уже существующие дефекты слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с СД предрасполагают к развитию ПОУГ с соответствующими нарушениями поля зрения. В исследовании Н. Нои et al. оценивалась скорость потери СНВ и изменения полей зрения пациентов с ПОУГ и СД. Срок наблюдения составил 5 лет. У пациентов с ПОУГ и компенсированным СД 2 типа (без развития ДР) частота истончения СНВ была значительно ниже по сравнению с пациентами без диагноза СД. Авторы отмечают, что все пациенты получали лечение метформином и (или) инсулином, что в очередной раз подчеркивает важность компенсации гипергликемии и является подтверждением теории о мозговом диабете [57].

СД не является усугубляющим фактором, и выявленные нарушения происходят на начальной стадии болезни. Начало диабета является предрасполагающим фактором для развития глаукомы, вызывая изменения в СНВ на ранней стадии, но адекватная терапия и хороший гликемический контроль могут минимизировать дальнейшее повреждение нервных волокон [57, 58].

Исследования Н.С. Lin et al. у пациентов, имеющих СД и ПОУГ, показали, что метформин, препарат первого ряда, используемый для лечения инсулинорезистентности при диабете 2 типа, снижает риск развития открытоугольной глаукомы [6]. Показано, что одним из механизмов положительного действия метформина, уменьшающих гибель нейронов сетчатки, может быть ингибирование OGT (о-связанного-N-глюкозаминогликана), индукция выработки цитохрома-с, нарушение цикла высвобождения переходного белка проницаемости в митохондриях, ингибирующего выработку апоптогенных белков, что замедляет запрограммированную гибель клеток [59, 60]. Исследованиями Н.С. Lin et al. показано снижение риска развития глаукомы на 20,8% при приеме метформина в дозе 2 г в сутки в течение 2 лет [61].

Литература

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Егоров Е.А. Патогенез и лечение первичной открытоугольной глаукомы [Электронный ресурс] / Е.А. Егоров, В.Н. Алексеев. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2017. 224 с. ISBN 978-5-9704-4204-3
3. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D., Heuer D.K. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6):714-720; discussion 829-830. doi:10.1001/archophth.120.6.714

Это подчеркивает важность лечения СД при рассмотрении вопроса влияния СД на прогрессирование ПОУГ.

Перспективным направлением в оценке прогрессирования глаукомы у пациентов с СД является использование искусственных нейронных сетей. F. Amato et al. [62] опубликовали обзор литературы, в котором перечислили основные их преимущества: возможность обрабатывать большие объемы информации, низкая вероятность потери информации, сокращение времени постановки диагноза и возможности их использования для прогноза развития структурных и функциональных изменений у пациентов с СД и ПОУГ. Основными параметрами для построения сетей явились: длительность глаукомного процесса, длительность СД, величина экскавации ДЗН, показатель гликированного гемоглобина, уровень ВГД, возраст пациента, значение показателя MD при периметрии и данные объективного осмотра. Моделирование нейронной сети связи между ПОУГ и СД включает в себя в первую очередь определение входных параметров как основных факторов, влияющих на эту связь. Анализ связей показал, что заболеваемость ПОУГ в течение 5 лет увеличивает предполагаемый риск развития диабетической ретинопатии в 1,5 раза. Длительность глаукомы коррелирует с проявлениями ДР приблизительно на 70%. Корреляция между длительностью диабета и ВГД была особо выражена при наличии признаков ДР, и в 79% глаз изменения сетчатки сопровождалась достоверным повышением уровня ВГД [63].

Заключение

Таким образом, СД и ПОУГ, являясь самостоятельными заболеваниями, имеющими социальную значимость и высокий процент инвалидизации пациентов, характеризуются рядом сходных патогенетических механизмов, ведущих к нейродегенеративному повреждению. СД является фактором риска раннего развития и прогрессии глаукомы. Пациенты с глаукомой на фоне СД должны находиться под более пристальным наблюдением специалистов, быть информированы о рисках и необходимости как адекватного гликемического контроля, так и контроля за функциональными и структурными изменениями зрительного нерва и сетчатки.

References

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Egorov E.A., Patogenez i lechenie pervichnoi otkrytougol'noi glaukomy [Pathogenesis and treatment of primary open-angle glaucoma] [Electronic resource]. E.A. Egorov, V.N. Alekseev. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 224 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-4204-3
3. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D., Heuer D.K. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6):714-720; discussion 829-830. doi:10.1001/archophth.120.6.714

4. Varma R., Lee P.P., Goldberg I., Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2011; 152(4):515-522. doi: 10.1016/j.ajo.2011.06.004
5. Ko F., Boland M.V., Gupta P., Gadkaree S.K. et al. Diabetes, triglyceride levels, and other risk factors for glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2008. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57:2152–2157. doi:10.1167/iovs.15-18373
6. Lin H.C., Stein J.D., Nan B., Childers D. et al. Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133:915–923. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.1440
7. Ellis J.D., Evans J.M., Ruta D.A., Baines P.S. et al. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:1218–1224. doi:10.1136/bjo.84.11.1218
8. Goldacre M.J., Wotton C.J., Keenan T.D. Risk of selected eye diseases in people admitted to the hospital for hypertension or diabetes mellitus: record linkage studies. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96:872–876. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-301519
9. Zhao D., Cho J., Kim M.H., Friedman D.S. et al. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2015; 122:72–78. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.051
10. Shakya-Vaidya S., Aryal U.R., Upadhyay M., Krettek A. Do non-communicable diseases such as hypertension and diabetes associate with primary open-angle glaucoma? Insights from a case-control study in Nepal. *Glob Health Action.* 2013; 6:22636. doi:10.3402/gha.v6i0.22636
11. Mitchell P., Smith W., Attebo K., Healey P.R. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1996; 103(10):1661-1669. doi:10.1016/s01616420(96)30449-1
12. Zhou M., Wang W., Huang W., Zhang X. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(8):e102972. doi:10.1371/journal.pone.010297
13. Khatri A., Shrestha J.K., Thapa M., Khatri B.K. Severity of primary open-angle glaucoma in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018; 11:209–215. doi:10.2147/DMSO.S160978
14. Hymowitz M.B., Chang D., Feinberg E.B., Roy S. Increased intraocular pressure and hyperglycemic level in diabetic patients. *PLoS One.* 201622; 11(3):e0151833. doi:10.1371/journal.pone.0151833
15. Agrawal A., Ahuja S., Singh A., Samanta R. Influence of glycated haemoglobin levels on intraocular pressure in patients with Type-II Diabetes Mellitus. *Nepal J Ophthalmol.* 2019; 11(21):19-23. doi:10.3126/nepjoph.v11i1.25412
16. Luo X.Y., Tan N., Chee M.-L., Shi Y. Direct and Indirect Associations Between Diabetes and Intraocular Pressure: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59:2205–2211. doi:10.1167/iovs.17-23013
17. Lee J.S., Oum B.S., Choi H.Y., Lee J.E. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye (Lond).* 2006; 20:315–318. doi:10.1038/sj.eye.6701868
18. Rehany U., Ishii Y., Lahav M., Rumelt S. Ultrastructural changes in corneas of diabetic patients: an electron-microscopy study. *Cornea.* 2000; 19:534–538. doi:10.1097/00003226-200007000-00026
19. Shen L., Walter S., Melles R.B., Glymour M.M. et al. Diabetes pathology and risk of primary open-angle glaucoma: evaluating causal mechanisms by using genetic information. *Am J Epidemiol.* 2016; 183:147–155. doi:10.1093/aje/kwv204
20. Van Dijk H.W., Verbraak F.D., Stehouwer M., Kok P.H. et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2011; 51:224–228. doi:10.1016/j.visres.2010.08.024
21. Zhao Y.X., Chen X.W. Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Ophthalmol.* 2017; 10(9):1430-1435. doi:10.18240/ijo.2017.09.16
22. Husain S., Abdul Y., Singh S., Ahmad A. et al. Regulation of nitric oxide production by δ -opioid receptors during glaucomatous injury. *PLoS One.* 2014; 9:e110397. doi:10.1371/journal.pone.0110397
23. Toda N., Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma and diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2007; 26:205–238. doi:10.1016/j.preteyeres.2007.01.004
24. Zheng L., Kern T.S. Role of nitric oxide, superoxide, peroxynitrite, and PARP in diabetic retinopathy. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009; 14:3974–3987. doi:10.2741/3505
25. Cavet M.E., Vittitow J.L., Impagnatiello F., Ongini E. et al. Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55:5005–5015. doi:10.1167/iovs.14-14515
4. Varma R., Lee P.P., Goldberg I., Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2011; 152(4):515-522. doi: 10.1016/j.ajo.2011.06.004
5. Ko F., Boland M.V., Gupta P., Gadkaree S.K. et al. Diabetes, triglyceride levels, and other risk factors for glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2008. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57:2152–2157. doi:10.1167/iovs.15-18373
6. Lin H.C., Stein J.D., Nan B., Childers D. et al. Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133:915–923. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.1440
7. Ellis J.D., Evans J.M., Ruta D.A., Baines P.S. et al. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:1218–1224. doi:10.1136/bjo.84.11.1218
8. Goldacre M.J., Wotton C.J., Keenan T.D. Risk of selected eye diseases in people admitted to the hospital for hypertension or diabetes mellitus: record linkage studies. *Br J Ophthalmol.* 2012; 96:872–876. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-301519
9. Zhao D., Cho J., Kim M.H., Friedman D.S. et al. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology.* 2015; 122:72–78. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.051
10. Shakya-Vaidya S., Aryal U.R., Upadhyay M., Krettek A. Do non-communicable diseases such as hypertension and diabetes associate with primary open-angle glaucoma? Insights from a case-control study in Nepal. *Glob Health Action.* 2013; 6:22636. doi:10.3402/gha.v6i0.22636
11. Mitchell P., Smith W., Attebo K., Healey P.R. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1996; 103(10):1661-1669. doi:10.1016/s01616420(96)30449-1
12. Zhou M., Wang W., Huang W., Zhang X. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(8):e102972. doi:10.1371/journal.pone.010297
13. Khatri A., Shrestha J.K., Thapa M., Khatri B.K. Severity of primary open-angle glaucoma in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018; 11:209–215. doi:10.2147/DMSO.S160978
14. Hymowitz M.B., Chang D., Feinberg E.B., Roy S. Increased intraocular pressure and hyperglycemic level in diabetic patients. *PLoS One.* 201622; 11(3):e0151833. doi:10.1371/journal.pone.0151833
15. Agrawal A., Ahuja S., Singh A., Samanta R. Influence of glycated haemoglobin levels on intraocular pressure in patients with Type-II Diabetes Mellitus. *Nepal J Ophthalmol.* 2019; 11(21):19-23. doi:10.3126/nepjoph.v11i1.25412
16. Luo X.Y., Tan N., Chee M.-L., Shi Y. Direct and Indirect Associations Between Diabetes and Intraocular Pressure: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59:2205–2211. doi:10.1167/iovs.17-23013
17. Lee J.S., Oum B.S., Choi H.Y., Lee J.E. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye (Lond).* 2006; 20:315–318. doi:10.1038/sj.eye.6701868
18. Rehany U., Ishii Y., Lahav M., Rumelt S. Ultrastructural changes in corneas of diabetic patients: an electron-microscopy study. *Cornea.* 2000; 19:534–538. doi:10.1097/00003226-200007000-00026
19. Shen L., Walter S., Melles R.B., Glymour M.M. et al. Diabetes pathology and risk of primary open-angle glaucoma: evaluating causal mechanisms by using genetic information. *Am J Epidemiol.* 2016; 183:147–155. doi:10.1093/aje/kwv204
20. Van Dijk H.W., Verbraak F.D., Stehouwer M., Kok P.H. et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2011; 51:224–228. doi:10.1016/j.visres.2010.08.024
21. Zhao Y.X., Chen X.W. Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Ophthalmol.* 2017; 10(9):1430-1435. doi:10.18240/ijo.2017.09.16
22. Husain S., Abdul Y., Singh S., Ahmad A. et al. Regulation of nitric oxide production by δ -opioid receptors during glaucomatous injury. *PLoS One.* 2014; 9:e110397. doi:10.1371/journal.pone.0110397
23. Toda N., Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma and diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2007; 26:205–238. doi:10.1016/j.preteyeres.2007.01.004
24. Zheng L., Kern T.S. Role of nitric oxide, superoxide, peroxynitrite, and PARP in diabetic retinopathy. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009; 14:3974–3987. doi:10.2741/3505
25. Cavet M.E., Vittitow J.L., Impagnatiello F., Ongini E. et al. Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55:5005–5015. doi:10.1167/iovs.14-14515

26. Pacher P, Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007; 87:315–424. doi:10.1152/physrev.00029.2006
27. Ciccone M.M., Scicchitano P., Cameli M., Cecere A. et al. Endothelial function in pre-diabetes, diabetes and diabetic cardiomyopathy: a review. *J Diabetes Metab.* 2014; 5:364. doi:10.4172/2155-6156.1000364
28. Ochiai Y., Ochiai H. Higher concentration of transforming growth factor-beta in aqueous humor of glaucomatous eyes and diabetic eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2002; 46:249–253. doi:10.1016/s00215155(01)00523-8
29. Li A.-F., Chen A., Roy S. High glucose-induced fibronectin overexpression inhibits trabecular meswork cell permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(ARVO):E-Abstract 1151.
30. Sato T., Roy S. Effect of high glucose on fibronectin expression and cell proliferation in trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43(1):170–175.
31. Wong V.H., Bui B.V., Vingrys A.J. Clinical and experimental links between diabetes and glaucoma. *Clin Exp Optom.* 2011; 94:4–23. doi:10.1111/j.14440938.2010.00546.x
32. Ino-Ue M., Zhang L., Naka H., Kuriyama H. et al. Polyol metabolism of retrograde axonal transport in diabetic rat large optic nerve fiber. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41:4055–4058.
33. Rudzinski M., Wong T.P., Saragovi H.U. Changes in retinal expression of neurotrophins and neurotrophin receptors induced by ocular hypertension. *J Neurobiol.* 2004; 58:341–354. doi:10.1002/neu.10293
34. Tanuj Dada. Is glaucoma a neurodegeneration caused by central insulin resistance: diabetes type 4? *J Curr Glaucoma Pract.* 2017; 11(3):77-79. doi:10.5005/jp-journals-10028-1228
35. Song B.J., Aiello L.P., Pasquale L.R. Presence and risk factors for glaucoma in patients with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(12):124. doi:10.1007/s11892-016-0815-6
36. Schur E.A., Melhorn S.J., Oh S.-K., Matthew L.J. Radiologic evidence that hypothalamic gliosis is associated with obesity and insulin resistance in humans. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23(11):2142-2148. doi:10.1002/oby.21248
37. Gunasekar P.G., Kanthasamy A.G., Borowitz J.L., Isom G.E. NMDA receptor activation produces concurrent generation of nitric oxide and reactive oxygen species: implication for cell death. *J Neurochem.* 1995; 65(5):2016-2021. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.65052016.x
38. Wilson G.N., Smith M.A., Inman D.M., Dengler-Criss C.M. Early cytoskeletal protein modifications precede overt structural degeneration in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Front Neurosci.* 2016; 3(10):494. doi:10.3389/fnins.2016.00494
39. Löffler K.U., Edward D.P., Tso M.O. Immunoreactivity against tau, amyloid precursor protein, and beta-amyloid in the human retina. *Invest Ophthalmol Visual Sci.* 1995; 36(1):24-31.
40. Zachary I. Neuroprotective role of vascular endothelial growth factor: signalling mechanisms, biological function, and therapeutic potential. *Neurosignals.* 2005; 14(5):207-221. doi: 10.1159/000088637
41. Rossino M.G., Dal Monte M., Casini G. Relationships between neurodegeneration and vascular damage in diabetic retinopathy. *Front Neurosci.* 2019; 8;13:1172. doi:10.3389/fnins.2019.01172
42. Antonetti D.A., Barber A.J., Bronson S.K., Freeman W.M. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* 2006; 55(9):2401-2411. doi:10.2337/db05-1635
43. Hernandez C., Simo R. Neuroprotection in diabetic retinopathy. *Curr Diabet Reports.* 2012; 12(4):329-337. doi:10.1007/s11892-012-0284-5
44. Simo R., Hernandez C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res.* 2015; 48:160-180. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.04.003
45. Hernandez C., Da Monte M., Simo R., Casini G. Neuroprotection as a therapeutic target for diabetic retinopathy. *J Diabet Res.* 2016:18. Article ID 9508541. doi:10.1155/2016/9508541
46. Zhang X., Wang N., Barile G.R., Bao S. Diabetic retinopathy: neuron protection as a therapeutic target. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45(7):1525–1529. doi:10.1016/j.biocel.2013.03.002
47. Jindal V. Neurodegeneration as a primary change and role of neuroprotection in diabetic retinopathy. *Molecular Neurobiol.* 2015; 51(3): 878–884. doi: 10.1007/s12035-014-8732-7
48. Barber A.J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(2):283-290. doi:10.1016/S0278-5846(03)00023-X
49. Hammes H.P. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia.* 2018; 61:29–38. doi:10.1007/s00125-017-4435-8
26. Pacher P, Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007; 87:315–424. doi:10.1152/physrev.00029.2006
27. Ciccone M.M., Scicchitano P., Cameli M., Cecere A. et al. Endothelial function in pre-diabetes, diabetes and diabetic cardiomyopathy: a review. *J Diabetes Metab.* 2014; 5:364. doi:10.4172/2155-6156.1000364
28. Ochiai Y., Ochiai H. Higher concentration of transforming growth factor-beta in aqueous humor of glaucomatous eyes and diabetic eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2002; 46:249–253. doi:10.1016/s00215155(01)00523-8
29. Li A.-F., Chen A., Roy S. High glucose-induced fibronectin overexpression inhibits trabecular meswork cell permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(ARVO):E-Abstract 1151.
30. Sato T., Roy S. Effect of high glucose on fibronectin expression and cell proliferation in trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43(1):170–175.
31. Wong V.H., Bui B.V., Vingrys A.J. Clinical and experimental links between diabetes and glaucoma. *Clin Exp Optom.* 2011; 94:4–23. doi:10.1111/j.14440938.2010.00546.x
32. Ino-Ue M., Zhang L., Naka H., Kuriyama H. et al. Polyol metabolism of retrograde axonal transport in diabetic rat large optic nerve fiber. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41:4055–4058.
33. Rudzinski M., Wong T.P., Saragovi H.U. Changes in retinal expression of neurotrophins and neurotrophin receptors induced by ocular hypertension. *J Neurobiol.* 2004; 58:341–354. doi:10.1002/neu.10293
34. Tanuj Dada. Is glaucoma a neurodegeneration caused by central insulin resistance: diabetes type 4? *J Curr Glaucoma Pract.* 2017; 11(3):77-79. doi:10.5005/jp-journals-10028-1228
35. Song B.J., Aiello L.P., Pasquale L.R. Presence and risk factors for glaucoma in patients with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(12):124. doi:10.1007/s11892-016-0815-6
36. Schur E.A., Melhorn S.J., Oh S.-K., Matthew L.J. Radiologic evidence that hypothalamic gliosis is associated with obesity and insulin resistance in humans. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23(11):2142-2148. doi:10.1002/oby.21248
37. Gunasekar P.G., Kanthasamy A.G., Borowitz J.L., Isom G.E. NMDA receptor activation produces concurrent generation of nitric oxide and reactive oxygen species: implication for cell death. *J Neurochem.* 1995; 65(5):2016-2021. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.65052016.x
38. Wilson G.N., Smith M.A., Inman D.M., Dengler-Criss C.M. Early cytoskeletal protein modifications precede overt structural degeneration in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Front Neurosci.* 2016; 3(10):494. doi:10.3389/fnins.2016.00494
39. Löffler K.U., Edward D.P., Tso M.O. Immunoreactivity against tau, amyloid precursor protein, and beta-amyloid in the human retina. *Invest Ophthalmol Visual Sci.* 1995; 36(1):24-31.
40. Zachary I. Neuroprotective role of vascular endothelial growth factor: signalling mechanisms, biological function, and therapeutic potential. *Neurosignals.* 2005; 14(5):207-221. doi: 10.1159/000088637
41. Rossino M.G., Dal Monte M., Casini G. Relationships between neurodegeneration and vascular damage in diabetic retinopathy. *Front Neurosci.* 2019; 8;13:1172. doi:10.3389/fnins.2019.01172
42. Antonetti D.A., Barber A.J., Bronson S.K., Freeman W.M. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* 2006; 55(9):2401-2411. doi:10.2337/db05-1635
43. Hernandez C., Simo R. Neuroprotection in diabetic retinopathy. *Curr Diabet Reports.* 2012; 12(4):329-337. doi:10.1007/s11892-012-0284-5
44. Simo R., Hernandez C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res.* 2015; 48:160-180. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.04.003
45. Hernandez C., Da Monte M., Simo R., Casini G. Neuroprotection as a therapeutic target for diabetic retinopathy. *J Diabet Res.* 2016:18. Article ID 9508541. doi:10.1155/2016/9508541
46. Zhang X., Wang N., Barile G.R., Bao S. Diabetic retinopathy: neuron protection as a therapeutic target. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45(7):1525–1529. doi:10.1016/j.biocel.2013.03.002
47. Jindal V. Neurodegeneration as a primary change and role of neuroprotection in diabetic retinopathy. *Molecular Neurobiol.* 2015; 51(3): 878–884. doi: 10.1007/s12035-014-8732-7
48. Barber A.J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003; 27(2):283-290. doi:10.1016/S0278-5846(03)00023-X
49. Hammes H.P. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia.* 2018; 61:29–38. doi:10.1007/s00125-017-4435-8

50. Simo R., Stitt A.W., Gardner T.W. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018; 61:1902–1912. doi: 10.1007/s00125-018-4692-1
51. Foxton R.H., Finkelstein A., Vijay S., Dahlmann-Noor A. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *Am J Pathol*. 2013; 182(4):1379–1390. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.12.032
52. Du J., Patrie J.T., Prum B.E., Netland P.A. Effects of intravitreal anti-VEGF therapy on glaucoma-like progression in susceptible eyes. *J Glaucoma*. 2019; 28(12):1035–1040. doi: 10.1097/IJG.0000000000001382
53. Kopic A., Biuk D., Barac J., Vinkovic M. Retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma patients treated with multiple intravitreal anti-VEGF (bevacizumab) injections. *Acta Clin Croat*. 2017; 56(3):406–414. doi: 10.20471/acc.2017.56.03.07
54. Рудько А.С., Будзинская М.В., Андреева И.В., Карпилова М.А. Влияние интравитреальных инъекций ранибизумаба и афлиберцепта на слой нервных волокон сетчатки при сочетании неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (5. вып. 2):177–183. doi: 10.17116/oftalma2019135052177
55. Garcia-Martin E., Cipres M., Melchor I., Gil-Arribas L. Neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*. 2019; 1825819. doi: 10.1155/2019/1825819
56. Spaide F. Measurable aspects of the retinal neurovascular unit in diabetes, glaucoma, and controls. *Am J Ophthalmol*. 2019; 207:395–409. doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.035
57. Hou H., Shoji T., Zangwill L.M., Moghimi S. Progression of primary open-angle glaucoma in diabetic and nondiabetic patients. *Am J Ophthalmol*. 2018; 189:1–9. doi:10.1016/j.ajo.2018.02.002
58. Takis A., Alonistiotis D., Ioannou N., Kontou E. Follow-up of the retinal nerve fiber layer thickness of diabetic patients type 2, as a predisposing factor for glaucoma compared to normal subjects. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11:1135–1141. doi:10.2147/OPHTH.S129935
59. Kim Y.S., Kim M., Choi M.Y., Lee D.H. Metformin protects against retinal cell death in diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 492(3):397–403. doi:10.1016/j.bbrc.2017.08.087
60. Abdelgadir E., Ali R., Rashid F., Bashier A. Effect of metformin on different non-diabetes related conditions, a special focus on malignant conditions: review of literature. *J Clin Med Res*. 2017; 9:388–395. doi.org/10.14740/jocmr2922e
61. Lin H.C., Stein J.D., Nan B., Childers D. Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(8):915–923. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.1440
62. Amato F., López A., Peña-Méndez E.M., Vanhara P., Hampl A., Havel J. Artificial neural networks in medical diagnosis. *J Appl Biomed*. 2013; 11:47–58. doi:10.2478/v10136-012-0031-x
63. Apreutesei A.N., Tircoveanu F., Cantemir A., Bogdanici C. Predictions of ocular changes caused by diabetes in glaucoma patients. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018; 154:183–190. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.11.013
50. Simo R., Stitt A.W., Gardner T.W. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018; 61:1902–1912. doi: 10.1007/s00125-018-4692-1
51. Foxton R.H., Finkelstein A., Vijay S., Dahlmann-Noor A. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *Am J Pathol*. 2013; 182(4):1379–1390. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.12.032
52. Du J., Patrie J.T., Prum B.E., Netland P.A. Effects of intravitreal anti-VEGF therapy on glaucoma-like progression in susceptible eyes. *J Glaucoma*. 2019; 28(12):1035–1040. doi: 10.1097/IJG.0000000000001382
53. Kopic A., Biuk D., Barac J., Vinkovic M. Retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma patients treated with multiple intravitreal anti-VEGF (bevacizumab) injections. *Acta Clin Croat*. 2017; 56(3):406–414. doi: 10.20471/acc.2017.56.03.07
54. Rud'ko A.S., Budzinskaya M.V., Andreeva I.V., Karpilova M.A. Effect of intravitreal injections of ranibizumab and aflibercept on the retinal nerve fiber layer in patients with concomitant neovascular age-related macular degeneration and glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 2019; 135(5.2):177–183. doi: 10.17116/oftalma2019135052177. (In Russ.)
55. Garcia-Martin E., Cipres M., Melchor I., Gil-Arribas L. Neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*. 2019; 1825819. doi: 10.1155/2019/1825819
56. Spaide F. Measurable aspects of the retinal neurovascular unit in diabetes, glaucoma, and controls. *Am J Ophthalmol*. 2019; 207:395–409. doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.035
57. Hou H., Shoji T., Zangwill L.M., Moghimi S. Progression of primary open-angle glaucoma in diabetic and nondiabetic patients. *Am J Ophthalmol*. 2018; 189:1–9. doi:10.1016/j.ajo.2018.02.002
58. Takis A., Alonistiotis D., Ioannou N., Kontou E. Follow-up of the retinal nerve fiber layer thickness of diabetic patients type 2, as a predisposing factor for glaucoma compared to normal subjects. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11:1135–1141. doi:10.2147/OPHTH.S129935
59. Kim Y.S., Kim M., Choi M.Y., Lee D.H. Metformin protects against retinal cell death in diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 492(3):397–403. doi:10.1016/j.bbrc.2017.08.087
60. Abdelgadir E., Ali R., Rashid F., Bashier A. Effect of metformin on different non-diabetes related conditions, a special focus on malignant conditions: review of literature. *J Clin Med Res*. 2017; 9:388–395. doi.org/10.14740/jocmr2922e
61. Lin H.C., Stein J.D., Nan B., Childers D. Association of geroprotective effects of metformin and risk of open-angle glaucoma in persons with diabetes mellitus. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(8):915–923. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.1440
62. Amato F., López A., Peña-Méndez E.M., Vanhara P., Hampl A., Havel J. Artificial neural networks in medical diagnosis. *J Appl Biomed*. 2013; 11:47–58. doi:10.2478/v10136-012-0031-x
63. Apreutesei A.N., Tircoveanu F., Cantemir A., Bogdanici C. Predictions of ocular changes caused by diabetes in glaucoma patients. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018; 154:183–190. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.11.013

Поступила / Received / 10.02.2020