

## 2型糖尿病患者冠状动脉粥样硬化与视网膜病变的关系

魏富春<sup>1</sup>, 戎健<sup>2</sup>, 陈玉群<sup>3</sup>, 干雪梅<sup>4</sup>, 于长青<sup>4</sup>, 陈静<sup>4</sup>, 杨沛<sup>4</sup>, 陈金华<sup>4</sup>

(1. 77126 部队医院, 重庆市 402760; 2. 成都军区总医院地干病房/老年病科, 四川省成都市 610083;

3. 第三军医大学西南医院, 重庆市 400038; 4. 第三军医大学大坪医院, 重庆市 400042)

[关键词] 2型糖尿病; 视网膜病变; 冠状动脉粥样硬化; 计算机断层扫描血管造影术

[摘要] **目的** 采用64层螺旋CT血管造影(MDCT), 探讨2型糖尿病患者冠状动脉粥样硬化(CAs)与糖尿病视网膜病变(DR)的关系。**方法** 诊断为CAs的2型糖尿病患者114例, 无CAs的患者124例, 受试者均进行眼底彩色照相、MDCT检查和体格检查, 并测定空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂、肾小球滤过率估计值和尿蛋白排泄率等, 分析检查和检测结果间的相关关系。**结果** CAs患者DR发生率为67.5%, 显著高于无CAs患者(33.1%,  $P < 0.001$ )。在调整传统心血管病危险因素后CAs与DR独立相关, 仍然具有统计学意义( $OR = 5.0, 95\% CI: 2.6 \sim 9.8$ ); 发生CAs的血管数在无DR患者、增殖型DR前期患者及增殖型DR患者中逐渐增加( $P < 0.01$ ); CAs发生率、有3支以上血管受损的CAs发生率、有意义CAs(管腔狭窄超过50%)发生率以及受损血管百分比也随DR的发生与发展而显著增加(无DR、增殖型DR前期、增殖型DR比较,  $P$ 值均小于0.01)。**结论** CAs发生范围和严重程度随DR的发生与发展而增加, CAs和DR仍然是多因素作用所致, 可能有共同发病机制。

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

### Relationship Between Retinopathy and Coronary Atherosclerosis Determined by Coronary 64-Slice Multidetector Computed Tomography Angiography in Type 2 Diabetes

WEI Fu-Chun<sup>1</sup>, RONG Jian<sup>2</sup>, CHEN Yu-Qun<sup>3</sup>, GAN Xue-Mei<sup>4</sup>, YU Chang-Qing<sup>4</sup>, CHEN Jing<sup>4</sup>, YANG Pei<sup>4</sup>, and CHEN Jin-Hua<sup>4</sup>

(1. No. 77126 Military Hospital, Chongqing 402760; 2. General Hospital of Chengdu PLA, Chengdu, Sichuan 610083;

3. Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038; 4. Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes Mellitus; Retinopathy; Coronary Atherosclerosis; Computed Tomography Angiography

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the relationship between diabetic retinopathy (DR) and subclinical coronary atherosclerosis (CAs) on coronary 64-slice multidetector computed tomography angiography (MDCT) in individuals with type 2 diabetes mellitus. **Methods** From July 2007 to December 2009, 114 and 124 type 2 diabetic patients with and without CAs were enrolled. They received fundus photochromy, coronary 64-slice multidetector computed tomography angiography, physical examination, and measurement of fasting plasma glucose (FPG), glycosylated haemoglobin (HbA1c), plasma lipid profile, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urinary albumin excretion rate (UAER). Then the analysis of the relationship among the detection and measurement outcomes were conducted. **Results** Diabetic patients with CAs had a higher prevalence of DR than those without CAs (67.5% vs 33.1%,  $P < 0.001$ ). After adjustment for the traditional risk factors for cardiovascular disease, CAs was independently associated with DR ( $OR = 5.0, 95\% CI 2.6 \sim 9.8$ ). There was significant difference in the prevalence of CAs by the number of CAs vessels among patients without DR (NDR), those with pre-proliferative retinopathy (pre-PDR) and those with proliferative retinopathy (PDR) ( $P < 0.01$ ). The prevalences for CAs, the prevalences of CAs  $\geq 3$  vessels involved by plaque, and proportions of vessels with significant coronary plaque and of involved vessels in all detected coronary arteries were significantly increased with the presence and severity of DR (NDR vs Pre-PDR, Pre-PDR vs PDR,  $P < 0.01$  for each). **Conclusions** The severity

[收稿日期] 2013-01-02

[作者简介] 魏富春, 主治医师, 主要从事代谢性疾病一级和二级预防的临床研究, E-mail 为 wfc201211@163.com。通讯作者戎健, 博士, 副主任医师, 主要从事内分泌与代谢病的临床研究, E-mail 为 rongjian2002@yahoo.com.cn。陈玉群, 主管检验技师, 主要从事临床检验研究。

and extent of CAs were significantly increased with the incidence and progression of DR, and much of CAs and DR could be still multifactorial with common pathway.

冠状动脉粥样硬化性疾病 (coronary artery disease, CAD) 是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 常见合并症,也是 2 型糖尿病患者主要死亡原因之一。糖尿病患者合并 CAD 常常无明显症状而未能得到及时治疗,一旦发生急性事件往往是致死性的;另一方面,早在 CAD 确诊之前冠状动脉粥样硬化 (coronary atherosclerosis, CAs) 即已发生<sup>[1]</sup>。CAs 既是 CAD 的病理基础,也是 CAD 的临床前期表现。因此早期识别和及时发现 CAs,对 CAD 的防治极为重要。视网膜病变是 2 型糖尿病常见微血管并发症,研究表明糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 也是其他血管并发症的早期常见表现,与 CAD 发生有关<sup>[2,3]</sup>,然而它与亚临床 CAs 的关系尚不清楚。冠状动脉 64 层螺旋 CT 血管造影 (64-slice multidetector computed tomography angiography, MDCT) 可较准确地分辨 CAs 的钙化斑、纤维斑和脂肪斑,是 CAs 非创伤性筛查和诊断的主要手段。本文采用该方法探讨 CAs 的严重程度与 DR 发生发展的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

从 2007 年 1 月到 2009 年 12 月在重庆市主城区某三甲医院收集并发 DR 的 T2DM 患者 118 例,选择性别、年龄相匹配而无 DR 的 T2DM 患者 120 例作为对照。患者年龄 41 ~ 83 岁,男性 107 例,女性 131 例,均符合 1999 年 WHO/IDF 糖尿病诊断标准,其中合并高血压病者 85 例 (符合 1999 年 WHO/ISH 高血压诊断标准),部分患者间断或正在服用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂类降压药 (单用或联用);根据临床表现、心电图疑似冠心病者 30 例,既往有心肌梗死病史者 16 例。

### 1.2 临床检查和实验室检查

收集受试者临床资料后,测定体质指数 (BMI) 和血压 (BP),血压包括收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 和平均动脉压 (MAP)。于禁食 12 h 后查静脉血空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、肌酐和血脂谱,血脂谱包括总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL)。根据患者年龄、性别和血肌酐水平,计算肾小球滤过率估计值 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)<sup>[4]</sup>。在无尿路感染情况下

收集 24 h 尿液,测定尿白蛋白排泄率 (UAER),白蛋白尿定义为  $UAER \geq 30 \text{ mg/d}^{[5]}$ 。受试者用复方托吡卡胺扩瞳,30 min 后行眼底彩色照相,由一位高年资眼科医生按照国际临床糖尿病视网膜膜病变指南进行判定<sup>[6]</sup>,独立盲法评估,DR 分为增殖型 DR 前期 (pre-DR) 和增殖型 DR (PDR)。分析指标还包括符合 IDF 推荐控制目标的达标率,即  $HbA1c < 7\%$ 、 $BP < 130/80 \text{ mmHg}$  和  $LDLC < 2.6 \text{ mmol/L}$ 。

### 1.3 冠状动脉 MDCT 检查

所有受试者于检查前 0.5 ~ 1 h 口服美托洛尔 (倍他乐克) 25 ~ 50 mg,将心率控制在 65 次/分以下。采用 GE64 层螺旋 CT 扫描机进行检查,扫描主要参数为  $16 \text{ mm} \times 1.5 \text{ mm}$ ,扫描速度 420 ms,螺距 0.21,扫描范围为自气管隆突下至心脏膈面,扫描时间 10 ~ 15 s,使用回顾性心电门控进行数据采集。对比剂为碘普罗胺 (370 mgI/mL) 70 ~ 90 mL,速率 3.0 ~ 3.5 mL/s,延迟时间 12 ~ 15 s。采用 Leonardo 工作站并以 Vessel view 分析软件作图像后处理并进行评判<sup>[7,8]</sup>。冠状动脉狭窄程度由两位高年资放射医师分别独立盲法评估,狭窄程度的判定标准为 CT 值  $\geq 130 \text{ Hu}$  的斑块定义为钙化斑块,CT 值  $< 100 \text{ Hu}$  的为非钙化斑块。将冠状动脉分为 4 支主要干支进行评估,包括左主干、左前降支、左回旋支和右冠状动脉,患者任何一支冠状动脉存在有钙化斑块或/和非钙化斑块即诊断为 CAs,为 CAs 组;未发现这些病变者为无 CAs 组。CAs 严重程度按照病变冠状动脉管腔狭窄程度  $\leq 50\%$  和  $> 50\%$  进行判断,超过 50% 者为有意义 CAs。冠状动脉受损范围按 CAs 病变血管数进行计算。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS10.0 版统计软件进行分析,对于计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  (正态分布) 或中位数 (四分位数间距,偏态分布) 表示,采用独立样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验;对于计数资料采用百分比表示,采用  $\chi^2$  检验进行分析。在多因素分析中,以有无 CAs 为因变量,分别以各临床指标为自变量,心血管病传统危险因素为协变量,进行多项式 Logistic 回归分析 (计数资料) 和单因变量线性模型方差分析 (计量资料),以检验 CAs 与各临床指标的关系,结果表示为 OR 值和 95% 可信区间 (95% CI) (计数资料) 以及校正平均差 (AMD) 和 95% CI (计量资料)。协变量包括年龄、性别、吸烟、BMI、糖尿病病程、合并高血

压、FPG、血压、血脂谱、UAER 和 eGFR。检验水平双侧  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组间各临床指标的比较

T2DM 患者合并 CAs 者占 47.9%, CAs 伴管腔狭窄超过 50% 者(有意义冠状动脉狭窄)占

23.5%。CAs 组并发 DR 者占 67.5%, 显著高于无 CAs 组(33.1%,  $P < 0.01$ )。CAs 组年龄和平均动脉压分别显著高于无 CAs 组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 而 CAs 组血压达标率、eGFR 值和血清 TG 水平则显著低于无 CAs 组( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ ), 两组间其他临床指标差异无显著性(表 1)。

表 1. 64 排螺旋 CT 冠状动脉成像术诊断冠状动脉粥样硬化患者临床资料

Table 1. Clinical characteristics of participants in 64-slice multidetector computed tomography angiography scan study by coronary atherosclerosis assignment

项 目	无 CAs 组( $n = 124$ )	CAs 组( $n = 114$ )	OR(95% CI)或 AMD(95% CI)
男性	43.5%	46.5%	1.9(0.8~4.6)
DM 家族史	25.8%	29.8%	1.2(0.6~2.4)
吸烟	29.0%	37.7%	1.6(0.7~4.0)
DM 病程 <5 年	45.2%	46.5%	1.1(0.6~2.0)
高血压	32.3%	39.5%	0.1(0.4~2.4)
DR	33.1%	67.5% <sup>b</sup>	5.0(2.6~9.8) <sup>c</sup>
血压达标率	33.9%	20.2% <sup>a</sup>	0.5(0.2~1.4)
LDLC 达标率	34.7%	37.0%	0.9(0.4~1.7)
HbA1c 达标率	49.2%	45.6%	0.7(0.3~1.5)
白蛋白尿	68.5%	64.0%	0.8(0.4~1.5)
年龄(岁)	62.7 ± 7.6	67.1 ± 7.6 <sup>b</sup>	-4.1(-6.1~-2.2) <sup>c</sup>
SBP(mmHg)	133.9 ± 20.7	138.7 ± 19.5	0.2(-0.1~0.4)
DBP(mmHg)	77.5 ± 11.0	80.1 ± 11.1	0.1(-0.1~0.2)
MAP(mmHg)	96.3 ± 13.21	99.7 ± 12.9 <sup>b</sup>	-0.1(-0.1~0.03)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 3.0	24.5 ± 3.3	0.3(-0.5~1.2)
FPG(mmol/L)	10.8 ± 3.9	10.5 ± 3.8	0.2(-0.6~0.9)
HbA1c	7.5% ± 2.8%	7.4% ± 2.4%	-0.2(-0.7~0.4)
TC(mmol/L)	5.2 ± 1.2	5.0 ± 1.0	0.2(-0.1~0.4)
TG(mmol/L)	1.6(0.9~2.4)	1.3(1.0~1.7) <sup>b</sup>	0.1(-0.1~0.2)
HDLC(mmol/L)	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.6	-0.1(-0.2~0.1)
LDLC(mmol/L)	3.0 ± 0.9	2.9 ± 0.8	-0.1(-0.3~0.1)
eGFR[mL/(min · 1.73 m <sup>2</sup> )]	105.2 ± 27.5	90.3 ± 27.0 <sup>a</sup>	12.9(6.2~19.5) <sup>c</sup>
UAER(mg/d)	16.5(8.5~36.5)	15.8(7.2~49.2)	0.1(-0.2~0.5)

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与无 CAs 组比较; c 为  $P < 0.01$ 。

### 2.2 冠状动脉粥样硬化与各临床指标相互关系的多因素分析

以 DR 为自变量、CAs 为因变量、其他临床指标为协变量进行多项式 Logistic 回归分析, 结果显示 CAs 与 DR 存在独立相关关系(OR = 5.0, 95% CI 2.6~9.8)(表 1); 另外, 以各临床指标为自变量、CAs 为因变量、其他临床指标互为协变量进行多项式 Logistic 回归分析或单因变量线性模型方差分析, 结果显示 CAs 与年龄和 eGFR 也存在独立相关关系( $P$  值均  $< 0.01$ ), 而与血清 TG、平均动脉压和血压

达标率无独立相关关系( $P$  值均  $> 0.05$ )。

### 2.3 冠状动脉粥样硬化血管分布与视网膜病变严重程度关系

发生 CAs 的血管数随 DR 的发生与病变程度加重而增加, 这一变化趋势具有统计学意义( $P < 0.01$ ; 图 1)。虽然合并有意义 CAs 的患者所占百分比在并发增殖型 DR 前期患者与增殖型 DR 者差异无显著性(39.4% 比 45.8%,  $P > 0.05$ ), 但 CAs 发生率、有 3 支以上冠状动脉受损的 CAs 发生率、管腔狭窄超过 50% 的血管所占百分比以及所查冠状动

脉中发生 CAs 的血管百分比等在无 DR 患者、增殖型 DR 前期患者和增殖型 DR 患者中均逐渐增高, 组间差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ; 图 2)。结果提示不仅 CAs 的病变范围与 DR 发生和发展有关, 而且 CAs 的严重程度也与 DR 发生和发展相关联。

进行冠状动脉成像检查, 结果显示 CAs 发生率为 47.9%, 有意义冠状动脉狭窄发生率为 23.5%。Sassa 等<sup>[10]</sup>采用 MDCT 对 T2DM 患者行冠状动脉成像检查, 结果显示冠状动脉钙化斑、软斑和管腔狭窄  $\geq 50\%$  的发生率分别为 47.5%、19.7% 和 41%, 有意义冠状动脉狭窄发生率高于本文结果, 差异可能与评价方法有关。

迄今为止, 无论采用侵袭性检查方法 (如选择性冠状动脉造影) 还是非侵袭性检查手段 (如心电图负荷试验、心肌闪烁扫描成像检查或超声心动图负荷试验) 诊断冠心病和无症状心肌缺血, 均表明冠心病与 DR 具有独立相关关系, DR 可作为冠心病的一项危险性指标, 对心血管急性事件或死亡有预测价值<sup>[3, 11-14]</sup>。虽然冠状动脉造影检查是冠心病诊断的金标准, 但尚不能发现冠状动脉壁上早期动脉粥样硬化表现, 而 MDCT 可识别这些改变。有关 MDCT 诊断 CAs 与 DR 的关系目前还不十分清楚。有文献报道, 在 1 型糖尿病患者中并发 DR 者冠状动脉平均钙化积分显著高于无 DR 者<sup>[15]</sup>。另有研究采用选择性冠状动脉血管摄影术发现并发 DR 的 T2DM 患者有更弥漫和更严重的 CAs 发生<sup>[2]</sup>。但研究采用单光子发射断层摄影术检查后, 结合冠状动脉造影和 MDCT 成像检查没有发现 T2DM 患者 DR 与  $\geq 50\%$  的冠状动脉管腔狭窄和冠状动脉钙化积分相关联<sup>[16]</sup>。该项研究排除了确诊或疑诊冠心病患者, 在 DR 入选标准中只选择了增殖型 DR 或行光凝治疗的 DR 患者, 因此不能完全反映 DR 与冠状动脉上述改变的关系。Visonà 等<sup>[17]</sup>在研究颈动脉中膜厚度与 DR 的关系中发现, 颈总动脉中膜厚度及颈动脉分叉处动脉粥样硬化缺损的发生在并

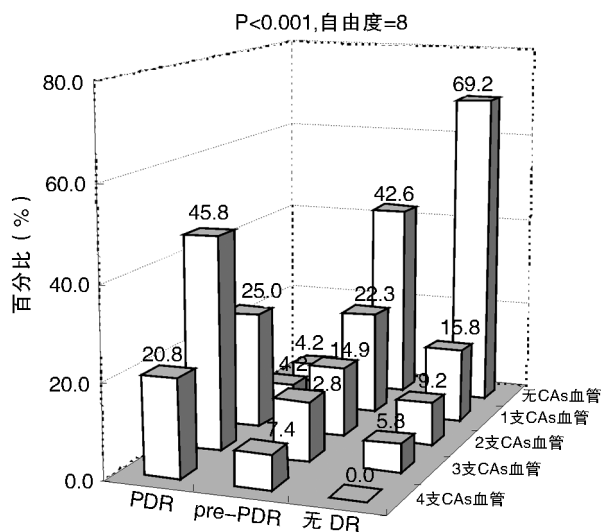


图 1. 不同程度糖尿病视网膜病变中冠状动脉粥样硬化的血管分布情况

Figure 1. Distribution of vessels with coronary atherosclerosis by the presence and severity of diabetic retinopathy

### 3 讨论

关于 64 排 CT 对 CAs 的诊断价值, 研究证明 MDCT 能够用于评估和评价冠状动脉管腔狭窄及管壁早期改变, 并与传统的冠状动脉造影检查结果具有很高的一致性<sup>[9]</sup>。本文对 T2DM 患者采用 MDCT

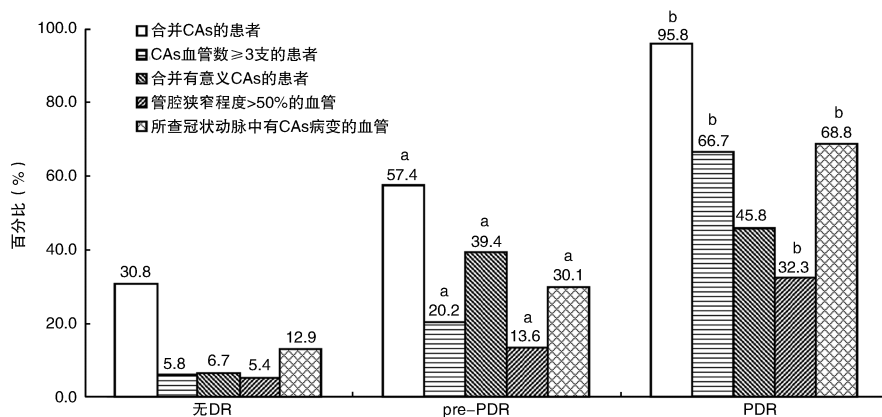


图 2. 不同程度糖尿病视网膜病变中冠状动脉粥样硬化病变范围和严重程度的变化 a 为  $P < 0.01$ , 与无 DR 者比较; b 为  $P < 0.01$ , 与 pre-PDR 者比较。

Figure 2. Alterations of the prevalence and the extent and severity of coronary atherosclerosis by the presence and severity of diabetic retinopathy



发 DR 的 T2DM 患者中均显著增加,表明早期血管损伤及动脉粥样硬化与 DR 有关联。本文结果显示与无 DR 并发症的 T2DM 患者相比较, CAs 和有意义的冠状动脉狭窄发生率在并发 DR 的患者中都是增高的,而且 CAs 的病变范围和严重程度也是与 DR 的发生发展相关联。

不仅如此,本文结果还进一步显示 CAs 与 DR 的关系在控制或校正传统心血管病危险因素后仍然具有统计学意义,表明两者间的联系独立于这些危险因素。这种独立的关系支持在这些传统危险因素以外可能有其它共同的危险因素或病理生理机制参与了 CAs 和 DR 的发生与发展<sup>[12,14]</sup>。文献报道 DR 与全身血管并发症存在共同的遗传联系<sup>[3]</sup>,大量研究证据表明 T2DM 患者肾素-血管紧张素系统活性增高、体内晚期糖基化终末产物的形成和堆积增加、血小板功能异常、血脂紊乱和炎症反应增强都在 CAs、冠心病和 DR 的发病过程中有重要意义<sup>[18-21]</sup>。但是这些因素或机制究竟是 DR 和 CAs 发生的共同路径还是独立的因素尚不清楚。虽然有研究表明抑制上述部分机制可以最终减少 DR 和心血管事件<sup>[18,20]</sup>,但仍然需要大量流行病学和临床医学研究来加以证实。本文还观察到年龄与 CAs 独立相关,再次证明 CAs 也是一种老年性病变;关于肾功能降低与 CAs 的独立关系有待进一步探讨。本文没有观察到 CAs 与血压、血糖水平和血脂等的联系,可能与患者正在进行治疗有关。

#### [参考文献]

[1] O'Keefe JH, Carter MD, Lavie CJ. Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: a practical evidence-based approach [J]. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84(8): 741-757.

[2] Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, et al. Retinopathy is related to the angiographically detected severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int Heart J*, 2005, 46: 639-646.

[3] Cheung N, Wong TY. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2008, 2: 161-176.

[4] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 2 937-944.

[5] American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27: S79-83.

[6] Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(9): 1 677-682.

[7] Raff GL, Goldstein JA. Coronary angiography by computed tomography. Coronary imaging evolves [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007,

49: 1 830-833.

[8] Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association [J]. *Circulation*, 1975, 51(Suppl 4): 5-40.

[9] Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2 324-336.

[10] Sassa S, Shimada K, Yoshida K, et al. Comparison of 64-slice multi-detector computed tomography coronary angiography between asymptomatic, type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance patients [J]. *J Cardiol*, 2008, 52(2): 133-139.

[11] Hernández C, Candell-Riera J, Ciudin A, et al. Prevalence and risk factors accounting for true silent myocardial ischemia: a pilot case-control study comparing type 2 diabetic with non-diabetic control subjects [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 9-16.

[12] Cheung N, Wang JJ, Klein R, et al. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30: 1 742-746.

[13] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy [J]. *Lancet*, 2010, 376: 124-136.

[14] Juutilainen A, Lehto S, Rönkä T, et al. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30: 292-299.

[15] Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al. The Effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study [J]. *Diabetes*, 2006, 55: 3 556-565.

[16] Tsujimoto T, Kajio H, Takahashi Y, et al. A symptomatic coronary heart disease in patients with type 2 diabetes with vascular complications: a cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2011, 2: e000139.

[17] Visonà A, Lusiani L, Bonanome A, et al. Wall thickening of common carotid arteries in patients affected by noninsulin-dependent diabetes mellitus: relationship to microvascular complications [J]. *Angiology*, 1995, 46 (9): 793-799.

[18] Ruggenenti P, Iliev I, Filipponi M, et al. Effect of trandolapril on regression of retinopathy in hypertensive patients with type 2 diabetes: a prespecified analysis of the benedict trial [J]. *J Ophthalmol*, 2010, 2010: 106384.

[19] Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(3): 362-368.

[20] Klein R, Marino EK, Kuller LH, et al. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86: 84-90.

[21] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. *Diabetes*, 2005, 54: 1 615-625.

(此文编辑 许雪梅)