

## 病程 1 年内 2 型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化的 患病特征及影响因素分析

谭艳<sup>1</sup>, 夏萃<sup>2</sup>, 李祯<sup>3</sup>, 刘石平<sup>1</sup>, 彭莉红<sup>1</sup>, 周智广<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 糖尿病免疫学教育部重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心, 湖南省长沙市 410011; 2. 湖南省第二人民医院内分泌科, 湖南省长沙市 410007; 3. 中南大学湘雅二医院超声科, 湖南省长沙市 410000)

[关键词] 2 型糖尿病; 颈动脉内膜中膜厚度; 亚临床动脉粥样硬化; 影响因素

[摘要] **目的** 探讨病程 1 年内 2 型糖尿病患者的临床特征以及颈动脉内膜中膜厚度(C-IMT)的影响因素, 为 2 型糖尿病患者早期进行大血管并发症的筛查和防治提供科学依据。**方法** 招募代谢内分泌科门诊的病程 1 年内 2 型糖尿病患者 64 例, 收集患者人体学参数、血压以及血糖、胰岛功能、血脂、肝肾功能等资料。此外, 用彩超检测双侧 C-IMT、用双能 X 骨密度仪检测体脂。按颈动脉彩超的结果, 将患者分为非亚临床动脉粥样硬化(As)组(非亚临床 As 组, 16 例)和亚临床动脉粥样硬化组(亚临床 As 组, 48 例); 比较 2 组患者临床特征的差异, 采用二元 Logistic 回归分析动脉粥样硬化的影响因素。**结果** 64 例研究对象中亚临床 As 的患者占比为 75.0%。与非亚临床 As 组比较, 亚临床 As 组年龄更大、高血压病史占比更高、体质指数更大、血胆固醇更高、低密度脂蛋白更高、代谢综合征占比更高( $P<0.05$ )。相关性分析显示, 年龄与内膜中膜厚度呈正相关( $r=0.32, P<0.05$ )。二元 Logistic 回归分析显示, 年龄( $OR=1.10$ )和男性( $OR=9.24$ )是亚临床 As 组发生的危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 即使 2 型糖尿病被诊断的时间不长, 但亚临床动脉粥样硬化的患者占比很高。高龄、男性或合并代谢综合征的 2 型糖尿病患者更容易发生动脉硬化, 更应尽早筛查大血管病变。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Analysis of the clinical characteristics of type 2 diabetic patients with a course of less than one year and the influencing factors of carotid intima-media thickness

TAN Yan<sup>1</sup>, XIA Cui<sup>2</sup>, LI Zhen<sup>3</sup>, LIU Shiping<sup>1</sup>, PENG Lihong<sup>1</sup>, ZHOU Zhiguang<sup>1</sup>

(1. Department of Metabolism and Endocrinology & Key Laboratory of Diabetes Immunology, Ministry of Education & National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China; 2. Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410007, China; 3. Department of Ultrasound, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] type 2 diabetes; carotid intima media thickness; subclinical atherosclerosis; influence factors

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the clinical characteristics of type 2 diabetic patients with a course of less than one year and the influencing factors of carotid intima-media thickness(C-IMT), so as to provide scientific basis for early screening and prevention of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes(T2DM). **Methods** 64 patients with T2DM with the course less than one year in the outpatient department of metabolism and endocrinology were recruited. Anthropometric parameters, blood pressure, blood glucose, islet function, lipid profile, liver and kidney function were collected. In addition, bilateral C-IMT was detected by color doppler ultrasound and body fat was detected by dual-energy X bone densimeter. According to the results of carotid ultrasound, the patients were divided into non-sub-

[收稿日期] 2020-04-03

[修回日期] 2020-05-10

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1315600); 湖南省科技计划项目(2017SK2023)

[作者简介] 谭艳, 硕士研究生, 研究方向为肥胖、代谢综合征的防治和发病机制研究, E-mail 为 2534132493@qq.com。通信作者刘石平, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为肥胖、代谢综合征的防治和发病机制研究, E-mail 为 shipingliu119@126.com。

clinical atherosclerosis group(16 cases) and subclinical atherosclerosis group(48 cases). The clinical characteristics of the two groups were compared and the influencing factors of atherosclerosis were analyzed by binary Logistic regression.

**Results** The proportion of 64 patients with subclinical was 75.0%. Compared with the non-subclinical atherosclerosis group, the subclinical atherosclerosis group had older age, a higher proportion of history of hypertension, a higher body mass index, higher blood cholesterol, higher LDL, and a higher proportion of metabolic syndrome( $P<0.05$ ). The correlation analysis showed that age was positively correlated with the thickness of the medial membrane( $r=0.32$ ,  $P<0.05$ ).

Binary Logistic regression analysis showed that age( $OR=1.10$ ) and male( $OR=9.24$ ) were risk factors for subclinical atherosclerosis( $P<0.05$ ).

**Conclusion** Subclinical atherosclerosis accounts for a high proportion of patients even though the duration is not long. Type 2 diabetic patient with elderly, male or metabolic syndrome are more likely to develop atherosclerosis, so it is more important for them to screen for macrovascular lesions as early as possible.

中国 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)防治指南(2017 版)明确提出:T2DM 一旦诊断就应进行微血管并发症的筛查,而对于大血管并发症如心血管疾病是否需要筛查和何时筛查并没有提及<sup>[1]</sup>。T2DM 患者发生动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)风险是非糖尿病患者的 2~4 倍<sup>[2]</sup>。T2DM 患者的主要死亡原因是心血管疾病,动脉粥样硬化是糖尿病大血管病变的主要病理改变。颈动脉粥样硬化可间接反映冠状动脉、脑动脉及其他部位动脉粥样硬化的程度和范围,可预测主要不良心脑血管事件<sup>[3]</sup>。颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness, C-IMT)作为亚临床动脉粥样硬化的诊断依据<sup>[4]</sup>,能够实现动脉粥样硬化的早期发现、早期诊断、早期治疗,进而实现心脑血管疾病的防治目标<sup>[5]</sup>。本研究拟测量病程 1 年内 T2DM 患者的 C-IMT,了解 T2DM 早期患者大血管病变发生情况及其影响因素,确定 T2DM 是否需要早期筛查大血管病变以及哪些 T2DM 患者更容易发生大血管病变。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

2016 年 12 月至 2017 年 5 月招募来中南大学湘雅二医院代谢内分泌科门诊就诊的病程 1 年内 T2DM 患者 64 例,其中男性 42 例,女性 22 例;年龄 18~74 岁,中位数 49 岁。T2DM 诊断均符合中国 T2DM 防治指南(2017 版)推荐的标准<sup>[1]</sup>。排除心脑血管疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病、感染性疾病、肝肾功能异常、急性应激情况、糖尿病急性并发症及其他内分泌代谢性疾病。

### 1.2 一般资料收集

记录所有研究对象的性别、年龄、糖尿病病程、高血压病史、吸烟史、饮酒史、身高、体质量、腰围、臀围、血压等。计算相关指标,体质指数(BMI)=体

重(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>),腰臀比(WHR)=腰围/臀围,脉压差=收缩压-舒张压(mmHg)。

### 1.3 实验室检查

所有研究对象晚餐后禁食 10~12 h,次日清晨空腹采取静脉血,测定空腹血糖(FBG)、空腹 C 肽(FCP)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸、肌酐、尿素氮、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、糖化血红蛋白(HbA1c)等指标。

### 1.4 颈动脉内膜中膜厚度测量

采用美国 GE Vivid 7 型彩超测量患者双侧颈动脉内膜中膜厚度。根据 2009 年《血管超声检查指南》标准:C-IMT<1 mm 为 C-IMT 正常,1 mm≤C-IMT<1.5 mm 为 C-IMT 增厚,局限性 C-IMT≥1.5 mm 定义为斑块<sup>[6]</sup>。

### 1.5 体脂测量

使用 Holgic 4500A 双能 X 线骨密度仪测量患者体脂率和内脏脂肪面积。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件进行数据分析。均数的比较采用两独立样本  $t$  检验;中位数的比较采用非参数秩和检验;率的比较采用卡方  $\chi^2$  检验;简单线性相关分析采用 Pearson 相关分析;患者 C-IMT 影响因素的筛选采用二元多因素非条件 Logistic 回归。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 亚临床动脉粥样硬化患者的占比

在 64 例患者中,有 48 例患者 C-IMT 增厚或有斑块,提示该组研究对象中亚临床 As 的患者占比高达 75.0%。

### 2.2 有无亚临床动脉粥样硬化患者临床特征的比较

根据颈动脉彩超结果,将 64 例研究对象分为非

亚临床 As 组 (16 例) 和亚临床 As 组 (48 例)。年龄、高血压病史、BMI、TC、LDLC、总体脂率在两组之间的差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ , 表 1), 结果显

示亚临床 As 组患者年龄较大、合并高血压病者较多、血 TC 和 LDLC 水平较高, 代谢综合征的占比明显增高 ( $P<0.05$ , 表 1)。

表 1. 两组研究对象临床指标的比较

Table 1. Comparison of clinical indicators between the two groups

项目	非亚临床 As 组	亚临床 As 组	$t/\chi^2/Z$ 值	$P$ 值
$n$	16	48		
年龄 (岁)	40.31±12.07	49.60±11.96	2.69	<0.05
男性 [例 (%)]	8 (50.00)	34 (70.83)	2.31	0.13
吸烟 [例 (%)]	6 (37.50)	22 (45.83)	0.34	0.56
饮酒 [例 (%)]	3 (18.75)	15 (31.25)	0.93	0.34
高血压病史 [例 (%)]	4 (25.00)	26 (54.17)	4.10	<0.05
腰围 (cm)	90.19±10.40	86.91±8.01	1.31	0.19
腰臀比	0.91±0.05	0.93±0.10	0.75	0.45
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	27.00±4.32	24.73±3.14	2.28	<0.05
舒张压 (mmHg)	80±9	81±11	0.35	0.73
收缩压 (mmHg)	122±16	129±20	1.31	0.20
脉压差 (mmHg)	42±13	48±15	1.43	0.16
TG (mmol/L)	1.78±1.24	2.04±1.38	0.67	0.51
TC (mmol/L)	4.38±1.21	5.07±1.08	2.16	<0.05
HDLC (mmol/L)	1.19±0.33	1.45±1.63	0.63	0.53
LDLC (mmol/L)	2.52±1.09	3.15±1.07	2.04	<0.05
FBG (mmol/L)	7.70±3.13	8.33±2.94	0.72	0.47
FCP (pmol/L)	700.51±421.20	588.37±323.92	1.08	0.29
HbA1c (%)	8.04±2.16	8.85±3.18	0.92	0.36
尿酸 (mmol/L)	310.73±68.88	331.21±88.77	0.84	0.41
肌酐 (mmol/L)	61.85±11.62	68.13±21.70	1.10	0.28
尿素氮 (mmol/L)	5.10±1.23	5.47±1.92	0.66	0.51
总胆红素 (mmol/L)	13.26±6.48	13.08±5.07	0.11	0.91
直接胆红素 (mmol/L)	4.88±3.03	4.12±1.98	0.03	0.53
内脏脂肪面积 ( $\text{cm}^2$ )	125.6±51.17	122.1±46.14	0.26	0.80
总体脂率 (%)	33.6±6.24	30.3±4.87	2.20	<0.05
代谢综合征占比 [例 (%)]	9 (56.25)	38 (79.17)	39.69	<0.05

### 2.3 各变量与颈动脉内膜中膜厚度的相关性

相关性分析发现, 年龄与内膜中膜厚度呈正相关 ( $r=0.32$ ,  $P<0.05$ )。

### 2.4 二元 Logistic 回归分析结果

二元 Logistic 回归分析 T2DM 并发亚临床 As 的危险因素, 以年龄、性别、BMI、TC、LDLC、收缩压、糖化血红蛋白、空腹 C 肽、内脏脂肪面积为自变量 (具

体赋值见表 2), 发现年龄、男性是 T2DM 并发亚临床 As 的独立危险因素 ( $P<0.05$ , 表 3)。

## 3 讨论

As 既是 T2DM 的主要并发症, 也是 2 型糖尿病最常见的致死和致残原因<sup>[7]</sup>。C-IMT 作为反映亚临

表 2. 变量赋值

Table 2. Variable assignment

因素	变量名	赋值说明
并发亚临床 As	y	是=1, 否=0
年龄	X <sub>1</sub>	实际取值(岁)
性别	X <sub>2</sub>	男=1, 女=0
BMI	X <sub>3</sub>	实际取值(kg/m <sup>2</sup> )
TC	X <sub>4</sub>	实际取值(mmol/L)
LDLC	X <sub>5</sub>	实际取值(mmol/L)
收缩压	X <sub>6</sub>	实际取值(mmHg)
糖化血红蛋白	X <sub>7</sub>	实际取值(%)
空腹 C 肽	X <sub>8</sub>	实际取值(pmol/L)
内脏脂肪面积	X <sub>9</sub>	实际取值(cm <sup>2</sup> )

表 3. 2 型糖尿病并发亚临床 As 的二元 Logistic 回归分析  
(n=64)

Table 3. Binary Logistic regression analysis of type 2 diabetes complicated with subclinical atherosclerosis (n=64)

自变量	B 值	SE	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
常量	-3.88	5.16	0.57	0.45	
年龄	0.09	0.04	4.52	0.03	1.10(1.01, 1.20)
性别	2.22	0.96	5.34	0.02	9.24(1.40, 60.97)
BMI	0.09	0.19	0.23	0.63	0.91(0.63, 1.32)
TC	0.41	0.53	0.60	0.44	1.50(0.53, 4.23)
LDLC	0.28	0.59	0.22	0.64	1.32(0.41, 4.23)
内脏脂肪面积	-0.01	0.02	0.24	0.62	0.99(0.96, 1.02)

床 As 的指标,可以较早地反映 As 的严重程度,因此颈动脉超声检测对 T2DM 患者心脑血管疾病具有重要价值<sup>[8-9]</sup>。本研究选取 64 例病程 1 年内 T2DM 患者发现,亚临床 As 的患者占比达到 75.0%,提示在 T2DM 被诊断的早期,进行糖尿病大血管并发症的筛查如完善颈动脉超声等具有重要意义。文献<sup>[10]</sup>研究表明,年龄、性别、收缩压、有无糖尿病、血低密度脂蛋白胆固醇水平、血总胆固醇水平、是否吸烟、有无进行降血压治疗等,均为心脑血管疾病的危险因素。

文献<sup>[11]</sup>研究表明,空腹血糖是 T2DM 患者发生颈 As 的独立危险因素,但本研究结果并未显示空腹血糖在两组之间的差异具有统计学意义。研究结果不一致的原因可能是,本研究选取的均是病程 1 年内 T2DM 患者,短期的高血糖刺激并不能加快动脉血管的粥样硬化<sup>[12]</sup>。然而本研究中 64 例 T2DM

患者,虽然病程均在 1 年以内,但仍然有 48 例患者出现颈动脉内膜中膜增厚,发生了亚临床 As,一方面说明 T2DM 被诊断时并不一定代表病程的开始,另外一方面,T2DM 患者发生 As,存在血糖以外的危险因素,应予以关注<sup>[13]</sup>。

流行病学调查数据显示,约 60% 糖尿病患者合并高血压<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,有高血压病史的 T2DM 更容易发生亚临床 As。其原因可能是,高血压病患者,尤其是长期血压控制差的患者血管弹性减弱,血管内皮功能异常,内皮对脂蛋白的通透性增加,导致 As 的形成<sup>[15]</sup>。因此对于合并高血压的 T2DM 患者,应尽早完善颈动脉彩超,筛查糖尿病大血管并发症。

本研究结果显示,亚临床 As 的 T2DM 患者血总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平更高,在两组之间的差异具有统计学意义。血胆固醇升高可使患者血液粘稠度增加,局部易形成原位血栓,同时过多的胆固醇沉积可导致颈动脉内膜受损,促进 As 的形成。血低密度脂蛋白胆固醇升高还会引起血管壁的炎性反应,导致血管壁内膜的受损,受损的粗糙内膜会导致更多低密度脂蛋白沉积,加重血管壁内膜的受损,同时血低密度脂蛋白胆固醇升高往往伴随着血胆固醇升高,两者协同进一步促进 As 的发生、发展<sup>[16]</sup>。因此,更有必要对合并血脂异常的 T2DM 患者进行糖尿病大血管并发症的筛查,同时应严格调脂治疗<sup>[17]</sup>。

本研究显示,亚临床 As 组代谢综合征的患病率更高。代谢综合征的基础是肥胖,尤其是腹型肥胖,核心是胰岛素抵抗。肥胖是 As 性心脑血管疾病的独立危险因素之一<sup>[18]</sup>,肥胖导致 As 的机制可能与脂肪因子<sup>[19]</sup>、炎症、肠道微生物群<sup>[20]</sup>、氧化应激<sup>[21]</sup>和内皮功能障碍<sup>[22]</sup>等有关。本研究中,与亚临床 As 组比较,非亚临床 As 组的 BMI 和总体脂率都偏大(均  $P < 0.05$ ),但是二者的腰围和内脏脂肪面积无差异,可能与样本量相对比较小、非亚临床 As 组仅 16 例有关。代谢综合征患者由于有多种心血管危险同时聚集在同一个个体,更容易发生心血管疾病,因而,能比较好理解本研究中亚临床 As 组代谢综合征占比更高,这提示更应对合并代谢综合征的 T2DM 患者进行大血管病变的筛查和防治。本课题组近年来,进行了代谢综合征综合管理的适宜技术建立与管理策略研究,开发了综合管理代谢综合征患者血糖、血脂、血压和体质量的 App 软件<sup>[23]</sup>。

本研究结果显示,亚临床 As 组患者年龄更大( $P < 0.05$ ),同时发现年龄是 T2DM 发生 As 的独立



危险因素。随着增龄,血管逐渐发生生理性的退变,动脉内皮开始出现损伤,脂质得以沉积于血管内膜,导致内膜中膜增厚、斑块形成,甚至血管狭窄,极大地增加了心脑血管疾病的发生风险<sup>[24]</sup>。因此,对50岁及以上的T2DM患者,要注意筛查大血管病变。

本研究结果显示,男性是T2DM患者发生亚临床As的独立危险因素。这可能与本组患者年龄整体偏年轻(50岁)有关。女性雌激素对大血管有保护作用<sup>[25]</sup>,因而女性在绝经前动脉粥样硬化性心血管疾病的风险要低于同年龄的男性。此外,男性多有吸烟等不良生活方式,吸烟是As诱发因素<sup>[26]</sup>,且会加快T2DM As进程。吸烟会使T2DM患者的血压,尤其是收缩压升高,并使患者的血脂出现异常,导致体内低密度脂蛋白胆固醇水平升高、而高密度脂蛋白胆固醇水平降低<sup>[27]</sup>,进而加快As的发展。当然,由于设计的缺陷,本研究没有调查患者的吸烟量,只调查了吸烟史,因而,没有发现组间差异。

本研究二元Logistic回归分析提示年龄和性别为T2DM合并亚临床As的高危因素,而吸烟、血总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和糖化血红蛋白等目前已知的对As有影响的因素都未进入,可能与样本量较小、未详细记录吸烟量和年限、未将糖尿病和高血脂的治疗情况纳入分析之中等有关。本研究未将糖尿病、高血脂、高血压的治疗情况纳入分析之中,吸烟、饮酒量和年限也未详细记录分析,这些研究缺陷都可能对分析结果的可靠性产生影响,后续有待进一步深入研究。

综上所述,即使是病程1年内T2DM患者,亚临床As的患者占比也很高。尤其是50岁及以上、男性或合并代谢综合征的T2DM患者更容易发生亚临床As,因此,对这些T2DM更应及早筛查大血管并发症,以便及时防治,从而最大程度减少T2DM患者大血管并发症的发生、发展,延长患者寿命,提高患者生活质量。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [2] 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[J]. Lancet, 2006, 368(9529): 29-36.
- [3] Wu Y, He J, Sun X, et al. Carotid atherosclerosis and its relationship to coronary heart disease and stroke risk in patients with type 2

- diabetes mellitus[J]. Medicine(Baltimore), 2017, 96(39): e8151.
- [4] Vuillemin PK, Ponsonby AL, ChMcCloskey eung M, et al. Aortic intima-media thickness measured by trans-abdominal ultrasound as an early life marker of subclinical atherosclerosis[J]. Acta Paediatr, 2014, 103(2): 124-130.
- [5] Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease. The ARIC(Atherosclerosis Risk in Communities) Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(15): 1600-1607.
- [6] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18(11): 993-1012.
- [7] Marathe PH, Gao HX and Close KL. American diabetes association standards of medical care in diabetes 2017[J]. J Diabetes, 2017, 9(4): 320-324.
- [8] Ozel D, Özkan F, Ozel BD. Importance of the accurate measurement of carotid intimamedia thickness for evaluating the relationship between blood pressure and vascular damage[J]. Pol Arch Med Wewn, 2015, 125(11): 872.
- [9] Prati P, Tosoletto A, Vanuzzo D, et al. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events[J]. Stroke, 2008, 39(9): 2470-2476.
- [10] D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2008, 117(6): 743-753.
- [11] van Ark J, Moser J, Lexis CP, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with an imbalance in circulating endothelial and smooth muscle progenitor cell numbers[J]. Diabetologia, 2012, 55(9): 2501-2512.
- [12] Vrsalovic M, Vucur K, Vrsalovic Presecki A, et al. Impact of diabetes on mortality in peripheral artery disease: a Meta-analysis[J]. Clin Cardiol, 2017, 40(5): 287-291.
- [13] Weng W, Liang Y, Kimball ES, et al. Decreasing incidence of type 2 diabetes mellitus in the United States, 2007-2012; Epidemiologic findings from a large US claims database[J]. Diabetes Res Clin Prac, 2016, 4(43): 111-118.
- [14] Patricio LJ, Jose LL, Cristina LL, et al. The goal of blood pressure in the hypertensive patient with diabetes is de-fined; now the challenge is go from recommendations to practice[J]. Diabetol Metab Syndr, 2014, 6(1): 31.
- [15] Qiu M, Shen W, Song X, et al. Effects of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on subsequent occurrence of cardiovascular disease and diabetes mellitus; longitudinal study[J]. Hypertension, 2015, 65(3): 525-530.
- [16] Papa G, Degano C, Iurato MP, et al. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 20.
- [17] Tabara Y, Takahashi Y, Setoh K, et al. Synergistic association of elevated serum free fatty acid and glucose levels with large arterial stiffness in a general population; the Nagahama study[J]. Metabolism, 2016, 65(1): 66-72.

(下转第687页)

- 2006, 47(2): 384-390.
- [85] Zib I, Jacob AN, Lingvay I, et al. Effect of pioglitazone therapy on myocardial and hepatic steatosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes[J]. J Invest Med, 2007, 55(5): 230-236.
- [86] Xie Z, Lau K, Eby B, et al. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice[J]. Diabetes, 2011, 60(6): 1770-1778.
- [87] von Bibra H, St John Sutton M. Impact of diabetes on postinfarction heart failure and left ventricular remodeling[J]. Curr Heart Fail Rep, 2011, 8(4): 242-251.
- [88] Mamas MA, Deaton C, Rutter MK, et al. Impaired glucose tolerance and insulin resistance in heart failure: underrecognized and undertreated? [J]. J Card Fail, 2010, 16(9): 761-768.
- [89] Sacca L, Napoli R. Insulin resistance in chronic heart failure: a difficult bull to take by the horns[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19(5): 303-305.
- [90] Younce CW, Burmeister MA, Ayala JE. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 304(6): C508-C518.
- [91] Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(13): 1388-1400.
- [92] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)[J]. Diabetologia, 1998, 41(4): 416-423.
- [93] Azad N, Emanuele NV, Abaira C, et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM)[J]. J Diabetes Complications, 1999, 13(5-6): 307-313.
- [94] Charles M, Fleischer J, Witte DR, et al. Impact of early detection and treatment of diabetes on the 6-year prevalence of cardiac autonomic neuropathy in people with screen-detected diabetes: ADDITION-Denmark, a cluster-randomised study [J]. Diabetologia, 2013, 56(1): 101-108.
- [95] Gæde P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study[J]. Lancet, 1999, 353(9153): 617-622.
- [96] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 136-154.
- [97] Rodrigues GD, Gurgel JL, Goncalves TR, et al. Inspiratory muscle training improves physical performance and cardiac autonomic modulation in older women[J]. Eur J Appl Physiol, 2018, 118(6): 1143-1152.
- [98] deSousa AFM, Medeiros AR, Benitez-Flores S, et al. Improvements in attention and cardiac autonomic modulation after a 2-weeks sprint interval training program: a fidelity approach[J]. Front Physiol, 2018, 9: 241.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 672 页)

- [18] Wormser D, Kaptoge S, Di AE, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies [J]. Lancet, 2011, 377(9771): 1085-1095.
- [19] Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases [J]. Cell Metab, 2013, 17: 185-196.
- [20] Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5[J]. Science, 2010, 328(5975): 228-231.
- [21] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome[J]. J Clin Invest, 2004, 114(12): 1752-1761.
- [22] Virdis A, Neves MF, Duranti E, et al. Microvascular endothelial dysfunction in obesity and hypertension[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(13): 2382-2389.
- [23] 邱谦, 陈妙姣, 刘石平, 等. 代谢综合征不同组分构成比分析及其临床意义研究[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(8): 696-699.
- [24] Veerasamy M, Ford GA, Neely D, et al. Association of aging, arterial stiffness, and cardiovascular disease[J]. Cardiol Rev, 2014, 22(5): 223-232.
- [25] Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? [J]. BMJ, 2002, 325(7356): 157-160.
- [26] Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and Meta-analysis of 81 cohorts, including 3 980 359 individuals and 42 401 strokes [J]. Stroke, 2013, 44(10): 2821-2828.
- [27] Lubin JH, Couper D, Lutsey PL, et al. Risk of cardiovascular disease from cumulative cigarette use and the impact of smoking intensity[J]. Epidemiology, 2016, 27(3): 395-404.
- (此文编辑 朱雯霞)