

2型糖尿病患者血糖波动与颈动脉内膜中层厚度的关系*

杨晓洁^{1,2}, 何华^{1,2}, 吕霞飞^{1,2}, 文晓蓉^{2,3}, 王椿^{1,2}, 陈大伟^{1,2}, 李秀钧^{1,2}, 冉兴无^{1,2△}

1. 四川大学华西医院 内分泌代谢科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 糖尿病足诊治中心(成都 610041);
3. 四川大学华西医院 超声科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血糖波动与颈动脉内膜中层厚度(CIMT)的关系。方法 连续纳入2009年7月至2012年3月在我院内分泌科住院的T2DM患者64例,所有患者均应用高分辨彩色多谱勒超声诊断仪测定CIMT以及动态血糖监测系统(CGMS)进行72h血糖监测,并检测糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)等。根据CIMT<0.9mm将患者分为CIMT正常组(A组, n=37)和CIMT增厚组(B组, n=27)。结果 ①A组患者年龄、收缩压、LN(LDL-c)、LN[日间血糖平均绝对差(MODD)]均小于B组,差异有统计学意义(P均<0.05);但两组患者性别、糖尿病病程、体质指数(BMI)、糖尿病慢性并发症、糖尿病家族史、舒张压、TG、TC、HDL-c以及日内血糖波动指标平均血糖的标准差(SD)与平均血糖波动幅度(MAGE)无明显差异(P>0.05)。②Pearson相关分析显示:糖尿病患者CIMT与年龄、LN(LDL-c)、LN(MODD)、SD相关, r值分别为:0.370(P=0.005)、0.325(P=0.009)、0.346(P=0.005)、0.251(P=0.045)。③多重线性回归分析显示:患者年龄、吸烟、LN(LDL-c)、LN(MODD)是CIMT的重要危险因素。结论 T2DM患者血糖波动是导致动脉粥样硬化的重要危险因素,且独立于HbA1c之外。

【关键词】 2型糖尿病 血糖波动 动态血糖监测系统 颈动脉内膜中层厚度 动脉粥样硬化

Association of Glycaemic Variability and Carotid Intima-media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

YANG Xiao-jie^{1,2}, HE Hua^{1,2}, LU Xia-fei^{1,2}, WEN Xiao-rong^{2,3}, WANG Chun^{1,2}, CHEN Da-wei^{1,2}, LI Xiujun^{1,2}, RAN Xing-wu^{1,2△}. 1. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Diabetic Foot Care Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: ranxingwu@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between blood glucose fluctuations and carotid intima-media thickness (CIMT) in type 2 diabetic patients. **Methods** 64 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital from July 2009 to March 2012 were recruited in this study. The CIMT were measured bilaterally with high-resolution ultrasonography. The glucose excursions were assessed by the following parameters obtained from the continuous glucose monitoring system (CGMS) for 72 h: mean blood glucose (MBG) and its standard deviation (SD), mean amplitude of glycaemic excursion (MAGE), mean of daily differences (MODD). Glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) of the participants were also determined. According to the levels of CIMT, 64 diabetic patients were classified into two groups: diabetes mellitus without atherosclerosis (A group, n=37) and diabetes mellitus with atherosclerosis (B group, n=27). The relationship between the parameters of glycaemic variability and CIMT was examined. **Results** ①There were no differences between A group and B group with regard to gender composition, course of diabetes, body mass index (BMI), diabetic chronic complications, family history of diabetes, smoking, alcohol drinking, diastolic blood pressure (DBP), TG, TC, HDL-c, SD and MAGE (P>0.05). A group had younger age and lower levels of systolic blood pressure (SBP), LN(LDL-c) and LN (MODD) than B group (P<0.05). ②Pearson correlation analyses showed that CIMT was positively correlated with age (r=0.370, P=0.005), LN(LDL-c) (r=0.325, P=0.009), SD (r=0.251, P=0.045) and LN (MODD) (r=0.346, P=0.005). ③Age, smoking, LN(LDL-c) and LN (MODD) were identified as predictors for CIMT in the multiple linear

* 四川省科技厅科技支撑项目(No. 2011sz0220)资助

△ 通讯作者, E-mail: ranxingwu@yahoo.com.cn

regression analysis. **Conclusion** Glucose excursions may contribute to the development of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes, which is independent from HbA1c levels.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus Glucose fluctuations Continuous glucose monitoring system
Carotid intima-media thickness Atherosclerosis

糖尿病是冠心病的等危症,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)是糖尿病血管病变的危险因素已成为共识,近年来,随着动态血糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGMS)的应用,血糖波动与血管并发症的关系逐渐受到重视。现有一些研究表明,血糖波动与糖尿病患者预后和血管并发症的发生与发展如同持续高血糖一样显著相关^[1-4]。有关血糖波动与糖尿病性动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的结论相互矛盾,一些研究认为,血糖波动与糖尿病性 AS 的发生无关^[5],但大多数研究认为在糖尿病患者,血糖波动与糖尿病血管并发症的发生密切相关^[6-12]。但在这些研究中,绝大多数采用餐后血糖或餐后血糖的峰值来表示血糖波动,而真正采用 CGMS 来研究血糖波动与血管并发症关系的研究较少^[9-12]。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者大血管病变的主要病理基础是 AS,颈动脉 AS 是全身 AS 的表现之一。而颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)是目前公认的反映 AS 的早期指标,是冠心病和脑卒中的独立危险因素^[13]。基于此,本研究对我院内分泌科部分住院糖尿病患者进行 CGMS 监测血糖并进行 CIMT 检查,同时检测其血管并发症的传统危险因素,旨在探讨 CIMT 与传统危险因素及血糖波动的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 7 月至 2012 年 3 月我院内分泌科部分住院糖尿病患者,采用 CGMS 监测血糖同时采用高分辨彩色超声波进行 CIMT 检查。患者入选标准:①符合 2003 年美国糖尿病协会 T2DM 诊断标准^[14];②无糖尿病急性并发症(如糖尿病酮症、高渗性昏迷等)以及严重肝、肾功能损害,心功能不全,外伤,妊娠,肿瘤,感染性疾病等严重应激状态发生。本研究遵循知情同意原则,且经四川大学华西医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 临床数据收集 所有患者均详细询问糖尿病病程、吸烟、饮酒情况、糖尿病家族史,并测量血

压、身高和体质量,计算体质量指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 葡萄糖、HbA1c、血脂及肝、肾功能检查 所有患者空腹 10 h 采集静脉血,静脉血糖、血脂及肝、肾功能采用全自动生化分析仪(ROCHE D/P/ISE, 罗氏公司)测定;指端毛细血管血糖采用美国 Lifescan 公司 One touch Ultra 稳豪血糖仪测定;HbA1c 用高效液相层析法(HLC-723G7, 日本)测量。

1.2.3 动态血糖监测 采用 CGMS (MedtronicMiniMed 公司)对受试者进行血糖监测,其操作方法以及 CGMS 评估参数参见文献^[15],以平均血糖的标准差(SD)、平均血糖波动幅度(MAGE)表示日内血糖波动,以日间血糖平均绝对差(MODD)表示日间血糖波动。

1.2.4 CIMT 测定 使用 PHL II PS IU22 彩色多谱勒超声诊断仪,探头频率 9~3、12~5 MHz,固定由一位专业超声科医师操作,探测患者双侧颈动脉,取颈动脉长距切面,测量颈总动脉起始段内膜管腔面与内膜中膜交界面之间的最大距离,连续测量 3 个心动周期,取其平均值为 CIMT 值。根据中国高血压防治指南^[16],以 CIMT \geq 0.9 mm 定义为增厚。

1.3 统计学方法

计量资料呈正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)以及 MODD 不属于正态分布,经自然对数(LN)转换后使之近似正态分布;甘油三酯(TG)、糖尿病病程经自然对数转换后仍呈非正态分布,采用中位数表示;计数资料用频数表示。正态分布计量资料的组间比较采用 *t* 检验,非正态分布计量资料组间比较采用秩和检验,计数资料的组间比较采用卡方检验。正态分布计量资料的相关性分析采用 Pearson 相关,非正态分布计量资料或计数资料的相关性分析采用 Spearman 相关。采用多元线性回归分析法分析影响 CIMT 的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的一般资料

64 例 T2DM 患者,男 51 例,女 13 例;平均年龄

(60.4±13.3)(29~89)岁,糖尿病病程 8.00(0.1~30.0)年,平均 BMI(24.2±3.5)(16.1~33.4)kg/m²,53.1%(34/64)的患者具有吸烟史,51.6%(33/64)的患者具有饮酒史,28.1%(18/64)的患者具有糖尿病家族史;平均收缩压(136.1±21.1)(98~190) mmHg(1 mmHg=0.1333 kPa),平均舒张压(81.3±10.2)(60~110) mmHg,平均 HbA1c 8.1%±2.2%(4.0%~14.7%),TG 1.36(0.45~4.44) mmol/L,平均总胆固醇(TC)(4.35±1.19)(2.38~6.77) mmol/L,平均高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)(1.30±0.46)(0.47~2.83) mmol/L,平均 LN(LDL-c)(0.84±0.43) mmol/L,平均 CIMT(0.81±0.23)(0.50~1.30) mm,平均 SD(2.14±0.80)(0.77~4.27) mmol/L,平均 MAGE(5.33±2.06)(1.69~11.48) mmol/L,平均 LN(MODD)(0.77±0.47) mmol/L。有 17.2%(11/64)的患者并发糖尿病眼底视网膜病变,20.3%(13/64)的患者并发糖尿病肾病,45.3%(29/64)的患者合并高血压,43.8%(28/64)的患者合并脂代谢异常。

2.2 CIMT 正常组与增厚组之间比较

将 64 例患者分为 CIMT 正常组(A组, CIMT<0.9 mm)和 CIMT 增厚组(B组, CIMT≥0.9 mm),其中 A 组 37 例, B 组 27 例。两组患者资料比较,除年龄、收缩压、LN(LDL-c)、CIMT、LN(MODD)差异有统计学意义(P 均<0.05)外,其余指标在两组间差异无统计学意义(P >0.05),见表 1。

2.3 影响 CIMT 的危险因素分析

2.3.1 相关分析 Spearman 相关分析发现糖尿病患者性别、有无吸烟史、有无饮酒史、有无糖尿病家族史、糖尿病眼底病变、糖尿病肾病、高血压和脂代谢异常与 CIMT 无相关关系(P >0.05); Pearson 相关分析发现糖尿病病程、BMI、收缩压、舒张压、

HbA1c、TG、TC、HDL-c、MAGE 与 CIMT 无相关关系(P >0.05),年龄、LN(LDL-c)、LN(MODD)、SD 均与 CIMT 呈正相关关系,相关系数值分别为:0.370(P =0.005)、0.325(P =0.009)、0.346(P =0.005)、0.251(P =0.045)。

2.3.2 多元逐步回归分析 以 CIMT 为应变量,以年龄、性别、吸烟、饮酒、有无糖尿病家族史、糖尿病病程、BMI、收缩压、舒张压、HbA1c、TG、TC、HDL-c、LN(LDL-c)、SD、MAGE、LN(MODD)为自变量,进行多元线性逐步回归分析,由表 2 可见,患者年龄、吸烟、LN(LDL-c)、LN(MODD)是影响 CIMT 的重要危险因素。

表 1 两组患者临床特征比较

Table 1 The clinical characteristics of participants

Variables	A group (n=37)	B group (n=27)	P
Gender (female/male, case)	9/28	4/23	0.350b
Age (yr, $\bar{x}\pm s$)	56.5±12.7	65.6±12.4	0.006d
BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.1±3.8	24.3±3.0	0.815d
Smoking (case)	20/37	14/27	0.862b
Alcohol drinking (case)	19/37	14/27	0.968b
Family history of diabetes (case)	12/37	6/27	0.370b
Diabetic durations [years, median (range)]	5.00 (0, 1-23.0)	10.0 (0, 1-30.0)	0.580c
SBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	131.43±18.25	142.37±23.35	0.040d
DBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	80.95±8.85	88.22±11.86	0.270d
TG (mmol/L, median (range))	1.39 (0.45-3.08)	1.26 (0.57-4.44)	0.935c
TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.14±1.16	4.63±1.18	0.100d
HDL-c (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.30±0.51	1.30±0.39	0.997d
LN (LDL-c) (mmol/L, $\bar{x}\pm s$) *	0.72±0.45	1.00±0.35	0.009d
CIMT (mm, $\bar{x}\pm s$)	0.68±0.11	1.04±0.13	0.000d
HbA1c (% , $\bar{x}\pm s$)	8.31±2.60	7.69±1.49	0.270d
SD (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.98±0.86	2.35±0.66	0.071d
MAGE (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.07±2.25	5.70±1.75	0.228d
LN (MODD) (mmol/L, $\bar{x}\pm s$) *	0.67±0.49	0.90±0.41	0.045d
Diabetic retinopathy (case)	6/37	5/27	0.809b
Diabetic nephropathy (case)	7/37	6/27	0.746b
Hypertension (case)	16/37	13/27	0.697b
Lipid disorder (case)	15/37	13/27	0.545b

BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; HDL-c: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-c: Low-density lipoprotein cholesterol; CIMT: Carotid intima-media thickness; SD: Standard deviation; MAGE: Mean amplitude of glycemic excursions; MODD: Mean of daily differences. 1 mmHg=0.1333 kPa. * Back transformed from ln transformation; b: Chi square test; c: Rank sum test; d: t -test

表 2 心血管危险因素与 CIMT 的多元逐步回归分析

Table 2 The relationship between cardiovascular risk factors and CIMT in patients with diabetes (multiple stepwise regression analysis)

Dependent variable	Independent variables	B (SE)	95% CI	Standardized Beta	t	P
CIMT	Constant	0.092 (0.140)	-0.188-0.373		0.660	0.512
	Age	0.007 (0.002)	0.003-0.011	0.386	3.389	0.001
	LN(LDL-c)	0.182 (0.059)	0.063-0.301	0.331	3.074	0.003
	Smoking	0.132 (0.051)	0.030-0.233	0.288	2.600	0.012
	LN(MODD)	0.124 (0.055)	0.014-0.233	0.255	2.262	0.028

3 讨论

糖尿病大血管病变包括冠状动脉病变、脑血管

病变以及外周动脉病变,是导致患者死亡和致残的重要原因,这些血管病变在病理机制上可能存在共同的变化,如内皮功能的损害、氧化应激等,最后导

致 AS 的形成^[17]。早期往往无临床症状,仅表现血管内膜中层厚度(IMT)增厚及(或)血管内粥样硬化斑块形成。目前认为 CIMT 是反映全身动脉病变的一个标志,由于颈动脉位置表浅,超声检查受干扰小,且为无创检查,易为患者接受,因此采用高分辨超声检测 CIMT 作为评定早期全身 AS 的指标之一,已被广泛认可^[9,18,19]。

本研究将 64 例 T2DM 患者按照 CIMT \geq 0.9 mm 定义为增厚(即表示出现 AS)分为两组,即 CIMT 正常组与 CIMT 增厚组,分析比较发现 CIMT 增厚组较 CIMT 正常组年龄、收缩压、LN(LDL-c)水平更高, LN(MODD)更大,差异具有统计学意义($P < 0.05$);多元逐步回归分析发现,年龄、吸烟、LN(LDL-c)、LN(MODD)是影响 CIMT 的重要危险因素,且 LN(MODD)对 CIMT 的影响独立于 HbA1c 之外。众所周知,增龄与吸烟是导致 AS 的危险因素,在 T2DM 患者也不例外。LDL-c 升高可能通过不同代谢途径产生活性氧(ROS),后者可诱导细胞内氧化应激反应,激活对氧化应激敏感的核因子- κ B 等多种细胞因子,进而启动或调节一些炎性因子如趋化因子、黏附分子、金属蛋白酶等的基因转录,并引起血管内皮的损伤,导致血管收缩、白细胞黏附、激活血小板,发生有丝分裂、血栓形成、造成血管炎症,最终导致 AS 的发展^[20]。关于血糖波动损伤血管内皮细胞,进而加速 AS 发生的机制至今尚未完全阐明。慢性持续高血糖和血糖波动是糖尿病糖代谢紊乱的两个独立组成部分,波动性血糖减弱了高葡萄糖浓度状态下细胞通过调节性反馈来部分拮抗葡萄糖毒性作用,导致黏附于血管内皮细胞的单个核细胞数量增加,促进细胞形态和功能受损^[21]。在稳定的高葡萄糖环境下,细胞存在一定程度的适应能力,形态和功能受损程度相对稳定,而间断暴露于高葡萄糖环境下,血管内皮细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和 E-选择素表达增加,从而激活蛋白激酶 C- β (PKC- β)通路,最终加速了细胞形态和功能的受损,增加细胞凋亡^[-22,23]。血糖波动促进大血管并发症发生进展的主要病理基础是 AS, CIMT 是反映 AS 的早期指标。本研究显示 LN(MODD)是影响 CIMT 的重要危险因素,即日间血糖波动幅度越大, CIMT 增厚的危险性就越大,并且这种影响与平均血糖水平无明显相关性,与其他同类研究结论一致^[9-12]。餐后血糖漂移幅度是日内血糖波动幅度的评价指标之一,相关研究显示餐后血糖漂移幅度

也是 AS 的重要危险因素^[7,8],但本研究尚未发现日内血糖波动幅度与 CIMT 的相关性,可能与样本含量较小有关。

本研究并未发现糖尿病病程、HbA1c 水平、血压与 CIMT 之间的相关关系,可能是由于在这部分研究对象中,糖尿病病程、HbA1c 水平、血压在 CIMT 增厚组和 CIMT 正常组间相似,从而在一定程度上掩盖了这些因素对 AS 的作用,进而造成假象。研究^[24,25]已证实,严格控制血糖、血压能明显延缓或减少糖尿病大血管病变的发生、发展,进而降低糖尿病患者的死亡率。我们的研究表明, CIMT 增厚组 HbA1c 水平较 CIMT 正常组低,虽然差异没有统计学意义,但至少表明糖尿病患者血糖波动对于 AS 的影响独立于 HbA1c 之外,提示在对于 T2DM 患者的治疗中,我们不仅仅要重视 HbA1c 水平的控制,还要注意患者血糖波动的问题,即平稳的控制血糖。

综上所述,本研究表明 T2DM 患者血糖波动与 CIMT 存在相关性,在加强糖尿病患者血糖控制的基础上降低患者的血糖波动可以降低大血管病变的风险,进而延缓糖尿病血管并发症的发生发展。理想的血糖控制要综合考虑 HbA1c 和血糖的稳定性这两方面的因素,即血糖控制“四重奏”(HbA1c 水平、空腹血糖、餐后血糖以及血糖波动)^[12]。但本研究样本量较小,可能存在偏倚,仍需较大样本及更多的相关研究来进一步证实血糖波动与 CIMT 之间的关系,以及如何降低糖尿病患者疾病治疗过程中的血糖波动幅度的研究,从而达到指导临床,进而进一步降低糖尿病患者大血管病变的发生发展,提高其生活质量,降低病死率。

参 考 文 献

- 1 Piconi L, Quagliario L, Assaloni R, *et al.* Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006; 22(3):198-203.
- 2 Al-Dorzi HM, Tamim HM, Arabi YM. Glycaemic fluctuation predicts mortality in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*, 2010; 38(4):695-702.
- 3 Zoppini G, Verlato G, Targher G, *et al.* Variability of body weight, pulse pressure and glycaemia strongly predict total mortality in elderly type 2 diabetic patients. *The Verona Diabetes Study*. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008; 24(8):624-628.
- 4 Zoppini G, Verlato G, Targher G, *et al.* Is fasting glucose variability a risk factor for retinopathy in people with type 2

- diabetes? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*,2009;19(5):334-339.
- 5 Karrei K, Koehler C, Hanefeld M, *et al.* Fluctuations in glycaemia in clinical diabetes mellitus type 2 are not associated with carotid intima-media thickening. *Diab Vasc Dis Res*,2004;1(1):51-52.
- 6 Hanefeld M. Postprandial hyperglycaemia: noxious effects on the vessel wall. *Int J Clin Pract Suppl*,2002;129:45-50.
- 7 Kim HJ, Ahn CW, Kang ES, *et al.* The level of 2-h post-challenge glucose is an independent risk factor of carotid intima-media thickness progression in Korean type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*,2007;21(1):7-12.
- 8 Hu Y, Liu W, Huang R, *et al.* Postchallenge plasma glucose excursions, carotid intima-media thickness, and risk factors for atherosclerosis in Chinese population with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*,2010;210(1):302-306.
- 9 Chen XM, Zhang Y, Shen XP, *et al.* Correlation between glucose fluctuations and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*,2010;90(1):95-99.
- 10 Buscemi S, Re A, Batsis JA, *et al.* Glycaemic variability using continuous glucose monitoring and endothelial function in the metabolic syndrome and in Type 2 diabetes. *Diabet Med*,2010;27(8):872-878.
- 11 Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*,2010;12(4):288-298.
- 12 Monnier L, Colette C, Owens DR. Integrating glycaemic variability in the glycaemic disorders of type 2 diabetes; a move towards a unified glucose tetrad concept. *Diabetes Metab Res Rev*,2009;25(5):393-402.
- 13 Bots ML, Dijk JM, Oren A, *et al.* Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease; current evidence. *J Hypertens*,2002;20(12):2317-2325.
- 14 Genuth S, Alberti KG, Bennett P, *et al.* Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003; 26(11):3160-3167.
- 15 何利平, 王 椿, 钟 莉等. 成都地区糖耐量正常者血糖水平变化的特征分析. *四川大学学报(医学版)*,2009;40(4):704-707.
- 16 刘力生, 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010. *中华高血压杂志*,2011;19(8):701-743.
- 17 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, *et al.* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*,2007;33(Suppl 1):S1-S75.
- 18 Mitsuhashi N, Onuma T, Kubo S, *et al.* Coronary artery disease and carotid artery intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002; 25(8):1308-1312.
- 19 Casella IB, Sotelo FJ, Yamazaki Y, *et al.* Comparison of common carotid artery intima-media thickness between Brazilian Euro-descendants and Afro-descendants with atherosclerosis risk factors. *Clinics (Sao Paulo)*,2009;64(7):657-664.
- 20 Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, *et al.* Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*,2004;110(12):1564-1571.
- 21 Otsuka A, Azuma K, Iesaki T, *et al.* Temporary hyperglycaemia provokes monocyte adhesion to endothelial cells in rat thoracic aorta. *Diabetologia*,2005;48(12):2667-2674.
- 22 Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, *et al.* Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2001;281(5):E924- E930.
- 23 Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, *et al.* Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture; the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis*,2005;183(2):259-267.
- 24 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, *et al.* Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*,2005;353(25):2643-2653.
- 25 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008;359(15):1577-1589.

(2012-05-21 收稿, 2012-07-12 修回)

编辑 余琳