

DOI:10.16781/j.0258-879x.2020.01.0075

• 综述 •

## 2型糖尿病大血管并发症的影响因素

万仁辉, 鲁瑾\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院内分泌科, 上海 200433

**[摘要]** 我国2型糖尿病的发病率逐年升高,其引起的慢性并发症也非常普遍。其中,大血管并发症是2型糖尿病患者致死的最主要原因,糖尿病大血管并发症与传统的心血管疾病发病机制并不完全相同。研究发现2型糖尿病大血管并发症不仅与年龄、性别、高血压、吸烟、BMI、糖尿病病程、血脂、糖化血红蛋白等传统的心血管疾病的危险因素相关,其他因素如糖尿病微血管并发症、一些特定分子蛋白和个体的基因背景也影响着2型糖尿病大血管并发症的发生。本文对影响2型糖尿病大血管并发症发生的临床因素、分子蛋白和基因背景进行综述。

**[关键词]** 2型糖尿病;大血管并发症;影响因素;心血管事件

**[中图分类号]** R 587.23

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2020)01-0075-06

### Influencing factors of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus

WAN Ren-hui, LU Jin\*

Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** The incidence of type 2 diabetes in China is increasing annually, and its chronic complications are very common. Macrovascular complications are the main cause of death in patients with type 2 diabetes mellitus. The pathogenesis of diabetic macrovascular complications is different from that of traditional cardiovascular diseases. It has been found that macrovascular complications of type 2 diabetes are not only related to traditional cardiovascular disease risk factors (age, gender, hypertension, smoking, body mass index, diabetes duration, serum lipid, and glycosylated hemoglobin), but also diabetic microvascular complications, some specific molecular proteins and individual genetic background. This article reviews the clinical factors, molecular proteins and genetic background that affect the incidence of macrovascular complications in type 2 diabetes.

**[Key words]** type 2 diabetes mellitus; macrovascular complications; influencing factors; cardiovascular events

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(1): 75-80]

2013年我国慢性病监测调查显示我国成年人2型糖尿病患病率为10.4%,未诊断的糖尿病患者占总数的63%<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化和肥胖人数的增长,2型糖尿病的患病率逐年增加,2型糖尿病引起的慢性并发症成为影响人们生活质量和增加医疗负担的重要原因之一。由于胰岛素抵抗及高血糖和相关代谢异常的影响,2型糖尿病患者非常容易发生动脉粥样硬化性心血管疾病。2型糖尿病患者的动脉粥样硬化比非糖尿病人群出现更早、进展更快,并且常常同时累及多支动脉。2型糖尿病不仅增加心血管疾病的发病率,也增加心血管疾病的死亡率,糖尿病被视为冠心病的等危症。因此

寻找能早期预测2型糖尿病大血管并发症发生风险的客观指标十分必要。明确2型糖尿病大血管并发症的危险因素并早期干预和治疗,可有效提高2型糖尿病患者的生活质量,降低并发症的发生率及相关的致死、致残率。糖尿病大血管并发症的发生是多因素共同作用的结果,目前有许多研究探讨了与糖尿病大血管并发症发生可能相关的危险因素,本文对2型糖尿病大血管并发症的相关影响因素进行综述。

### 1 临床因素

1.1 年龄 大量研究表明年龄与2型糖尿病大血

**[收稿日期]** 2019-06-07 **[接受日期]** 2019-11-04

**[作者简介]** 万仁辉,硕士生. E-mail: 574888262@qq.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161394, E-mail: lujin-sh@139.com

管病变独立相关<sup>[2]</sup>,并且年龄与心血管疾病及脑卒中的相关性独立于糖尿病之外<sup>[3]</sup>,这可能与端粒缩短密切相关<sup>[4]</sup>。端粒缩短已经被证实是生理衰老的原因之一,基因组学研究也发现端粒的长度可以用来预测心血管疾病的风险<sup>[5]</sup>,端粒长度反映的生理年龄将来可能取代以出生时间计算的年龄,并用于预测心血管疾病的风险。

1.2 性别 研究表明女性急性冠状动脉综合征发病年龄比男性大10岁左右<sup>[6]</sup>,流行病学调查也证实绝经前女性心血管疾病的发病率低于同年龄段男性,但绝经后女性心血管疾病风险急剧增加<sup>[7]</sup>。这可能与女性内源性雌激素对血管内皮的保护作用有关<sup>[8]</sup>,而且糖尿病、高血压、血脂异常、吸烟等危险因素对致动脉粥样硬化作用效果在女性中比男性更强<sup>[9]</sup>。也有研究证实,在2型糖尿病患者中,男性是大血管病变的危险因素<sup>[2]</sup>,心血管疾病的性别差异并不是糖尿病患者所特有的。

1.3 BMI BMI是反映人体代谢状况的指标之一,BMI增加影响心血管事件发生的机制不仅与高血压、胰岛素抵抗、高血糖和血脂异常等有关,与脂肪因子如脂联素降低及炎症因子如IL-6、TNF、CRP升高也密切相关<sup>[10]</sup>。欧洲开展的一项超过12年随访的大型前瞻性病例队列研究证实,BMI每增高4.56 kg/m<sup>2</sup>冠心病的发生风险增高29%<sup>[11]</sup>。另一项meta分析同样发现与正常体质量相比,BMI每增高1 kg/m<sup>2</sup>女性冠心病的发生风险增高4%、男性增高5%<sup>[12]</sup>。但目前关于BMI与2型糖尿病大血管并发症的关系并无定论,有研究发现高BMI是大血管并发症的危险因素<sup>[13]</sup>,也有研究认为BMI与2型糖尿病大血管并发症的发生无关<sup>[14]</sup>。

1.4 糖尿病病程 研究发现糖尿病病程延长与大血管并发症相关<sup>[15]</sup>,两者的相关性可能与持续性高血糖对血管内皮功能的损伤和氧化应激有关,研究发现2型糖尿病病程每延长1年心血管疾病(包括心血管死亡率、心肌梗死或脑卒中)的发生风险增高2%<sup>[16]</sup>;另一项大型队列研究也证实,2型糖尿病患者的病程可以预测脑卒中的发生风险<sup>[17]</sup>。

1.5 血压 高血压能与高血糖共同促进动脉粥样硬化的发生。亚洲的一项队列研究发现,心血管疾病风险在收缩压为90~99 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、舒张压为40~49 mmHg时最低,收缩压和舒张压每增高20 mmHg心血管事件风险增

加约2倍,即使在调整其他变量后心血管疾病风险仍增高<sup>[18]</sup>。另一项meta分析也认为,即使在收缩压低于140 mmHg的患者中,额外的血压降低也能明显降低心血管事件的风险<sup>[19]</sup>。有研究证实2型糖尿病大血管并发症与收缩压相关<sup>[15]</sup>,收缩压可预测2型糖尿病患者发生急性心肌梗死和脑卒中的风险,并且收缩压低于140 mmHg能降低急性心肌梗死和脑卒中的风险<sup>[17]</sup>,也有研究认为2型糖尿病患者颈动脉内中膜最大厚度与舒张压相关<sup>[13]</sup>。

1.6 吸烟史 吸烟不仅是冠心病的传统危险因素,也与缺血性脑卒中及出血性脑卒中密切相关<sup>[3]</sup>。研究显示在调整其他变量后,每天抽1支烟的男性发生冠心病的RR为1.74,女性为2.19;男性发生脑卒中的RR为1.3,女性为1.46<sup>[20]</sup>。吸烟与糖尿病大血管并发症的发生密切相关,其OR为2.314,95% CI为1.203~4.452<sup>[2]</sup>。

1.7 血脂 基于队列研究和临床研究的meta分析显示,高水平低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)与心血管疾病风险密切相关<sup>[21]</sup>。一项孟德尔随机化研究表明,LDL-C每降低1 mmol/L治疗第1年发生动脉硬化性心血管疾病的RR降低约10%,2年降低约16%,3年降低约20%<sup>[22]</sup>。即使是在使用他汀类药物治疗的动脉粥样硬化性心血管疾病患者中,心血管疾病的风险仍与三酰甘油水平相关<sup>[23]</sup>。高脂血症和载脂蛋白B/载脂蛋白A1同样也是缺血性脑卒中的危险因素<sup>[3]</sup>。不同研究发现胆固醇<sup>[24]</sup>、三酰甘油<sup>[25]</sup>、低水平高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)<sup>[13]</sup>与2型糖尿病大血管并发症相关。还有一项研究认为不仅是胆固醇和三酰甘油,鞘脂、磷脂也与2型糖尿病心血管疾病和心血管死亡有关<sup>[26]</sup>。目前普遍认为血清胆固醇、三酰甘油、LDL-C、HDL-C与糖尿病大血管并发症相关,这与《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》<sup>[1]</sup>的综合控制目标一致。

1.8 糖化血红蛋白 糖化血红蛋白反映患者近2~3个月的平均血糖水平,是评价糖尿病患者近期血糖控制情况的指标。研究发现,糖化血红蛋白与2型糖尿病患者大血管并发症密切相关,糖化血红蛋白每增加1%冠心病风险增加1.5倍<sup>[27]</sup>。许多研究也证实糖化血红蛋白与2型糖尿病大血管并发症相关,糖化血红蛋白水平是2型糖尿病急性心

心肌梗死及脑卒中风险的最强预测因素,并且糖化血红蛋白低于7%与降低急性心肌梗死及脑卒中风险相关<sup>[17,24]</sup>。一项针对中国2型糖尿病人群的研究也发现随着糖化血红蛋白的增加,其心电图aVL导联的R波电压也逐渐增加,而aVL导联的R波每增加0.1 mV,心血管疾病的风险增加9%<sup>[28]</sup>。

1.9 微血管并发症 研究证实微血管疾病可以预测2型糖尿病患者外周动脉疾病的发生风险<sup>[29]</sup>,提示2型糖尿病微血管并发症与大血管并发症可能有着复杂的共同分子机制。肾小球滤过率、微量蛋白尿是评价糖尿病肾病分期的指标,研究证实肾小球滤过率、微量蛋白尿也可作为预测2型糖尿病患者大血管病变的指标<sup>[2]</sup>。

## 2 相关的分子蛋白

2.1 心脏应激相关分子 氨基末端B型钠尿肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)是由心脏分泌、临床用来辅助诊断及排除心力衰竭的蛋白,高敏感肌钙蛋白T(high-sensitivity cardiac troponin T, hs-cTnT)水平随心肌缺血程度增加而增加,临床上常用于诊断心肌梗死。有研究发现2型糖尿病患者NT-proBNP、hs-cTnT每增加1个标准差,心血管疾病发生的HR分别为1.95和1.5<sup>[30]</sup>。另一项研究同样证实,升高的NT-proBNP、hs-cTnT与2型糖尿病心血管死亡、心肌梗死的风险增加密切相关<sup>[31]</sup>。在病例对照研究中也发现,2型糖尿病患者NT-proBNP、hs-cTnT每增加1个标准差,发生心血管事件的OR分别为1.69和1.29<sup>[32]</sup>。上述研究提示NT-proBNP、hs-cTnT与2型糖尿病心血管事件的风险密切相关。

2.2 炎症相关因子 高敏感C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)是急性期炎症反应标志物,在2型糖尿病患者中升高的hsCRP与心血管死亡风险增加(HR为1.49)相关<sup>[31]</sup>。另一项研究也证实随着CRP增加,2型糖尿病心血管死亡率(HR为1.20)和全因死亡率(HR为1.10)增高<sup>[33]</sup>。

IL是重要的炎症因子,一项病例对照研究发现,在2型糖尿病患者中,IL-6每增加1个标准差,其发生心血管事件的OR增加13%;IL-15每增加1个标准差,其发生心血管事件的OR增加15%<sup>[32]</sup>。

血管生成素2(angiotensin 2, Ang2)是由活化的内皮细胞在缺氧、炎症等刺激下产生的细

胞因子,它参与血管通透性和血管生成的调节,并且在血糖异常、糖尿病性视网膜病和心血管疾病人群中水平升高<sup>[34]</sup>。一项研究从237种标志物中证实Ang2是血糖代谢异常人群心血管疾病的标志物<sup>[35]</sup>,在糖尿病人群中Ang2也被发现与糖尿病大血管病变呈正相关<sup>[36]</sup>。

2.3 基质重塑相关蛋白 基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinases 3, MMP-3)是一种具有降解维持动脉粥样斑块稳定性的结缔组织基质的酶,MMP-3多态性早已被发现与心血管事件有关<sup>[37]</sup>。骨桥蛋白是一种在动脉粥样硬化进展中发挥作用的钙结合糖蛋白,在2型糖尿病患者中也发现MMP-3和骨桥蛋白与心血管事件风险增加相关<sup>[38]</sup>。

2.4 晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)和晚期糖基化终末产物可溶性受体(soluble receptor for advanced glycation end product, sRAGE) AGE是一组在蛋白质、脂肪酸或核酸的氨基基团与还原糖的醛基之间发生非酶性糖基化反应所形成的、具有高度异质性的活性终产物的总称。研究发现sRAGE水平加倍,2型糖尿病患者出现冠心病的HR为1.74<sup>[39]</sup>。AGE通过3种主要的分子机制发挥促进心血管疾病发展的作用:(1)通过对细胞外蛋白的修饰改变正常组织的结构、功能和性质,引起炎症反应;(2)通过对细胞内蛋白的修饰,使AGE的细胞内积累发生在内质网中,从而引起损害正常蛋白质折叠的应激反应导致细胞凋亡;(3)通过与sRAGE结合激活信号级联反应导致促炎介质和活性氧的产生<sup>[40]</sup>。

2.5 脂肪因子 脂肪组织和2型糖尿病患者胰岛素抵抗的关系密切,尤其是脂肪细胞分泌的脂肪因子在其中起了关键作用,传统的脂肪因子如瘦素、脂联素、抵抗素及TNF- $\alpha$ 、IL-6等在影响血管内皮功能和动脉粥样硬化过程中发挥重要作用<sup>[41]</sup>。网膜素(omentin)1是新发现的脂肪因子,有研究认为低水平的网膜素1与颈动脉斑块的严重程度和冠状动脉粥样硬化有关<sup>[42]</sup>。在高心血管风险的2型糖尿病患者中,血浆网膜素对内皮功能障碍有保护作用<sup>[43]</sup>;另一项研究却显示增加的网膜素1与心血管事件的发生和死亡率呈正相关<sup>[44]</sup>。这种矛盾的结论可能与其他混杂因素造成的偏倚有关,需要进一步的大规模研究明确网膜素是心血管疾病的保护因子还是危险因子,其具体机制也需进一步的实

验研究阐明。

2.6 其他因子 除了以上分子蛋白外,血清中还存在许多其他因子已被证实与糖尿病大血管并发症有关,这些因子在细胞中发挥着不同的功能,其影响糖尿病血管并发症的病理生理机制和具体分子通路需要进一步研究。

成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23) 是骨来源的蛋白质,在钙磷代谢中起重要作用。在 2 型糖尿病患者中发现 FGF-23 与外周动脉疾病的存在和严重程度有关<sup>[45]</sup>,也有研究认为 FGF-23 仅与全因死亡风险有关,与心血管事件无关<sup>[46]</sup>,仍需要更多证据明确 FGF-23 与糖尿病大血管并发症的关系。

Klotho 是由 *Klotho* 基因编码的一种蛋白酶。一项长达 7 年的随访研究表明,低水平的外周循环 Klotho 水平与 2 型糖尿病患者大血管并发症的长期预后风险增加相关,而高水平的循环 Klotho 与随访期间患者心血管疾病、脑血管事件的发生呈显著负相关<sup>[2]</sup>。

### 3 遗传背景

精准医学是现代医学的趋势,其基础在于每个个体基因组的遗传信息不同,2 型糖尿病患者易患大血管并发症也与个体的遗传背景不同有关。一项研究从基因层面证实了 2 型糖尿病患者载脂蛋白 E 的  $\epsilon 2$  和  $\epsilon 4$  等位基因比  $\epsilon 3$  等位基因有更高的心血管疾病风险<sup>[47]</sup>,这表明有不同载脂蛋白 E 基因型的 2 型糖尿病患者大血管并发症的发病率存在差异。2 型糖尿病大血管病变的其他分子标志物与遗传相关的研究也有很多,针对 1 220 例欧洲裔美国 2 型糖尿病患者的基因研究表明,硒蛋白 S 的基因多态性与动脉粥样硬化相关<sup>[48]</sup>。关于网膜素 1 基因多态性与冠心病患病率之间关系的研究结论并不一致<sup>[49]</sup>,需要更大样本的研究证实。在明确相关基因对 2 型糖尿病大血管病变的致病性或保护性后,如今越来越普遍的基因组测序有助于实现 2 型糖尿病患者大血管病变的精准治疗。

### 4 小结与展望

目前普遍认为年龄、性别、高血压、吸烟、BMI、糖尿病病程、血脂、糖化血红蛋白、糖尿病微血管并发症和一些分子蛋白与 2 型糖尿病大血管并发症相关,但各研究的结论并不一致,这可能与

各研究的样本量、观察时间及观测指标不同有关,需要更大规模的人群研究及基础实验进一步证实其相关性和涉及的具体分子机制。2 型糖尿病患者通常还合并高血压、肥胖和血脂异常等,这些因素对动脉粥样硬化同样有促进作用,因此对 2 型糖尿病大血管并发症影响因素的分析需要更科学的实验设计、更大样本的实验数据、更严谨的统计学分析。

《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》<sup>[1]</sup>指出,2 型糖尿病患者至少应每年评估 1 次心血管病变的危险因素,对多重危险因素的综合控制可明显降低糖尿病患者心脑血管病变和死亡发生的风险。早期发现预测大血管并发症的临床指标并加以干预能有效改善 2 型糖尿病患者的预后,还应将明显影响预后的血清学指标作为 2 型糖尿病患者的常规检查项目之一。

### [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: 292-344.
- [2] PAN H C, CHOU K M, LEE C C, YANG N I, SUN C Y. Circulating Klotho levels can predict long-term macrovascular outcomes in type 2 diabetic patients[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 276: 83-90.
- [3] BOEHME A K, ESENWA C, ELKIND M S. Stroke risk factors, genetics, and prevention[J]. *Circ Res*, 2017, 120: 472-495.
- [4] DE MEYER T, NAWROT T, BEKAERT S, DE BUYZERE M L, RIETZSCHEL E R, ANDRES V. Telomere length as cardiovascular aging biomarker: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72: 805-813.
- [5] SCHELLER MADRID A, RODE L, NORDESTGAARD B G, BOJESSEN S E. Short telomere length and ischemic heart disease: observational and genetic studies in 290 022 individuals[J]. *Clin Chem*, 2016, 62: 1140-1149.
- [6] TOYOTA T, FURUKAWA Y, EHARA N, FUNAKOSHI S, MORIMOTO T, KAJI S, et al. Sex-based differences in clinical practice and outcomes for Japanese patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Circ J*, 2013, 77: 1508-1517.
- [7] BENJAMIN E J, MUNTNER P, ALONSO A, BITTENCOURT M S, CALLAWAY C W, CARSON A P, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association[J/OL]. *Circulation*, 2019, 139: e56-e528.

- doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- [8] CHAKRABARTI S, MORTON J S, DAVIDGE S T. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30: 705-712.
- [9] WADA H, MIYAUCHI K, DAIDA H. Gender differences in the clinical features and outcomes of patients with coronary artery disease[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2019, 17: 127-133.
- [10] LAVIE C J, ARENA R, ALPERT M A, MILANI R V, VENTURA H O. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15: 45-56.
- [11] LASSALE C, TZOULAKI I, MOONS K G M, SWEETING M, BOER J, JOHNSON L, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39: 397-406.
- [12] MONGRAW-CHAFFIN M L, PETERS S A E, HUXLEY R R, WOODWARD M. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 437-449.
- [13] BOSEVSKI M, STOJANOVSKA L. Progression of carotid-artery disease in type 2 diabetic patients: a cohort prospective study[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11: 549-553.
- [14] KIMURA T, KANETO H, KANDA-KIMURA Y, SHIMODA M, KAMEI S, ANNO T, et al. Seven-year observational study on the association between glycemic control and the new onset of macroangiopathy in Japanese subjects with type 2 diabetes[J]. *Intern Med*, 2016, 55: 1419-1424.
- [15] YOO H J, HWANG S Y, HONG H C, CHOI H Y, YANG S J, SEO J A, et al. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes[J/OL]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 103. doi: 10.1186/1475-2840-10-103.
- [16] BERKELMANS G F N, GUDBJORNSDOTTIR S, VISSEREN F L J, WILD S H, FRANZEN S, CHALMERS J, et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40: 2899-2906.
- [17] RAWSHANI A, RAWSHANI A, FRANZÉN S, SATTAR N, ELIASSON B, SVENSSON A M, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379: 633-644.
- [18] CHOI Y J, KIM S H, KANG S H, YOON C H, LEE H Y, YOUN T J, et al. Reconsidering the cut-off diastolic blood pressure for predicting cardiovascular events: a nationwide population-based study from Korea[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40: 724-731.
- [19] XIE X, ATKINS E, LV J, BENNETT A, NEAL B, NINOMIYA T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 387: 435-443.
- [20] HACKSHAW A, MORRIS J K, BONIFACE S, TANG J L, MILENKOVIĆ D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports[J/OL]. *BMJ*, 2018, 360: j5855. doi: 10.1136/bmj.j5855.
- [21] FERENCÉ B A, GINSBERG H N, GRAHAM I, RAY K K, PACKARD C J, BRUCKERT E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38: 2459-2472.
- [22] COLLINS R, REITH C, EMBERSON J, ARMITAGE J, BAIGENT C, BLACKWELL L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy[J]. *Lancet*, 2016, 388: 2532-2561.
- [23] NICHOLS G A, PHILIP S, REYNOLDS K, GRANOWITZ C B, FAZIO S. Increased cardiovascular risk in hypertriglyceridemic patients with statin-controlled LDL cholesterol[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103: 3019-3027.
- [24] TANG J, LI T, LI P, MA Y, LIU M, SHAN Q, et al. Early assessment of the risk factors for diabetic retinopathy can reduce the risk of peripheral arterial and cardiovascular diseases in type 2 diabetes[J]. *Ophthalmic Res*, 2018, 59: 221-227.
- [25] CHOI S W, SHIN M H, YUN W J, KIM H Y, LEE Y H, KWEON S S, et al. Association between hemoglobin A1c, carotid atherosclerosis, arterial stiffness, and peripheral arterial disease in Korean type 2 diabetic patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2011, 25: 7-13.
- [26] ALSHEHRY Z H, MUNDRA P A, BARLOW C K, MELLETT N A, WONG G, MCCONVILLE M J, et al. Plasma lipidomic profiles improve on traditional risk factors for the prediction of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2016, 134: 1637-1650.
- [27] AU YEUNG S L, LUO S, SCHOOLING C M. The impact of glycated hemoglobin (HbA1c) on cardiovascular disease risk: a Mendelian randomization study using UK biobank[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41: 1991-1997.
- [28] LIN Y, XU Y, CHEN G, HUANG B, CHEN Z, YAO L, et al. Glycated hemoglobin, diabetes mellitus, and cardiovascular risk in a cross-sectional study among She Chinese population[J/OL]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35: 35. doi: 10.3275/7749.
- [29] MOHAMMEDI K, WOODWARD M, HIRAKAWA Y, ZOUNGAS S, WILLIAMS B, LISHENG L, et al. Microvascular and macrovascular disease and risk for

- major peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39: 1796-1803.
- [30] HILLIS G S, WELSH P, CHALMERS J, PERKOVIC V, CHOW C K, LI Q, et al. The relative and combined ability of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37: 295-303.
- [31] SCIRICA B M, BHATT D L, BRAUNWALD E, RAZI, CAVENDER M A, IM K, et al. Prognostic Implications of biomarker assessments in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1: 989-998.
- [32] LOOKER H C, COLOMBO M, AGAKOV F, ZELLER T, GROOP L, THORAND B, et al. Protein biomarkers for the prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2015, 58: 1363-1371.
- [33] LANDMAN G W, KLEEFSTRA N, GROENIER K H, BAKKER S J, GROENEVELD G H, BILO H J, et al. Inflammation biomarkers and mortality prediction in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-27)[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 250: 46-51.
- [34] LORBEER R, BAUMEISTER S E, DORR M, NAUCK M, GROTEVENDT A, VOLZKE H, et al. Circulating angiopoietin-2, its soluble receptor Tie-2, and mortality in the general population[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15: 1327-1334.
- [35] GERSTEIN H C, PARE G, MCQUEEN M J, HAENEL H, LEE S F, POGUE J, et al. Identifying novel biomarkers for cardiovascular events or death in people with dysglycemia[J]. *Circulation*, 2015, 132: 2297-2304.
- [36] LI L, QIAN L, YU Z Q. Serum angiopoietin-2 is associated with angiopathy in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29: 568-571.
- [37] WANG J, XU D, WU X, ZHOU C, WANG H, GUO Y, et al. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction: a meta-analysis[J]. *Heart*, 2011, 97: 1542-1546.
- [38] VAN DER LEEUW J W, BEULENS J W, VAN DIEREN S, SCHALKWIJK C G, GLATZ J F, HOFKER M H, et al. Novel biomarkers to improve the prediction of cardiovascular event risk in type 2 diabetes mellitus [J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5: e003048. doi: 10.1161/JAHA.115.003048.
- [39] COLHOUN H M, BETTERIDGE D J, DURRINGTON P, HITMAN G, NEIL A, LIVINGSTONE S, et al. Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial[J]. *Diabetes*, 2011, 60: 2379-2385.
- [40] FISHMAN S L, SONMEZ H, BASMAN C, SINGH V, PORETSKY L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review [J/OL]. *Mol Med*, 2018, 24: 59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3.
- [41] JAGANATHAN R, RAVINDRAN R, DHANASEKARAN S. Emerging role of adipocytokines in type 2 diabetes as mediators of insulin resistance and cardiovascular disease[J]. *Can J Diabetes*, 2018, 42: 446-456.
- [42] WATANABE K, WATANABE R, KONII H, SHIRAI R, SATO K, MATSUYAMA T A, et al. Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110: 118-128.
- [43] HAYASHI M, MORIOKA T, HATAMORI M, KAKUTANI Y, YAMAZAKI Y, KURAJOH M, et al. Plasma omentin levels are associated with vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes at elevated cardiovascular risk[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 148: 160-168.
- [44] SAEELY C H, LEIHERER A, MUENDLEIN A, VONBANK A, REIN P, GEIGER K, et al. High plasma omentin predicts cardiovascular events independently from the presence and extent of angiographically determined atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244: 38-43.
- [45] BISCETTI F, STRAFACE G, PITOCOCO D, ANGELINI F, TINELLI G, LANDOLFI R, et al. Fibroblast growth factor 23 serum level in type 2 diabetic Italian subjects with peripheral arterial disease and critical limb ischemia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20: 4048-4054.
- [46] HARING R, ENSERRO D, XANTHAKIS V, MITCHELL G F, BENJAMIN E J, HAMBURG N M, et al. Plasma fibroblast growth factor 23: clinical correlates and association with cardiovascular disease and mortality in the Framingham Heart Study[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5: e003486. doi: 10.1161/JAHA.116.003486.
- [47] HALIM E F, REDAA A, HENDI A A, ZAKI S A, ESSA E S, KHALIFA A S. Apolipoprotein E gene variants as a risk factor for coronary artery disease in type 2 diabetic Egyptian patients[J]. *Egypt J Immunol*, 2012, 19: 1-10.
- [48] COX A J, LEHTINEN A B, XU J, LANGEFELD C D, FREEDMAN B I, CARR J J, et al. Polymorphisms in the Selenoprotein S gene and subclinical cardiovascular disease in the Diabetes Heart Study[J]. *Acta Diabetologica*, 2013, 50: 391-399.
- [49] JAMSHIDI J, GHANBARI M, ASNAASHARI A, JAFARI N, VALIZADEH G A. Omentin Val109Asp polymorphism and risk of coronary artery disease[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2017, 25: 199-203.