

TyG指数与2型糖尿病视网膜病变的相关性分析

韩素芳¹, 马晓梅²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院内分泌科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月22日; 发布日期: 2023年4月29日

摘要

糖尿病视网膜病变是糖尿病常见的微血管并发症, 其流行比例逐年增加, 给医疗卫生系统带来了沉重的负担。其发病机制复杂多样, 目前尚未完全解释清楚。本文通过回顾近几年空腹甘油三酯 - 葡萄糖糖(TyG)指数与胰岛素抵抗相关的文献, 来探讨TyG指数与2型糖尿病视网膜病变的关系。

关键词

2型糖尿病, 甘油三酯 - 葡萄糖指数, 糖尿病视网膜病变

Correlation Analysis between TyG Index and Type 2 Diabetes Retinopathy

Sufang Han¹, Xiaomei Ma²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 26th, 2023; accepted: Apr. 22nd, 2023; published: Apr. 29th, 2023

Abstract

Diabetes retinopathy is a common microvascular complication of diabetes, and its prevalence rate has increased year by year, which has brought a heavy burden to the medical and health system. Its pathogenesis is complex and diverse, and has not yet been fully explained. This article reviews the literature on the relationship between fasting triglyceride glucose (TyG) index and insulin resistance in recent years to explore the relationship between TyG index and type 2 diabetes retinopathy.

Keywords

Type 2 Diabetes, Triglyceride Glucose Index, Diabetes Retinopathy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,随着经济高速发展,生活水平显著提高,人们的饮食习惯发生了明显的变化。随之而来的问题是全球范围内糖尿病的患病率急剧增加。糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一种常见的代谢紊乱综合征,常导致多种并发症。与普通人群相比,糖尿病患者的发病率和死亡率更高[1]。根据国际糖尿病联合会的数据报告,未来几十年,全球糖尿病患病率将逐年增加,从2030年估计的10.2%到2045年的10.9% [2]。由于人口基数问题,近年来我国DM的患病率迅速增加。2008年我国成人糖尿病患病率为9.7%,2010年达到11.6%,约1.139亿人,现居全球首位[3],且糖尿病及相关合并症是2019年中国死亡的主要原因[2]。在我国糖尿病人群中,2型糖尿病患者约占92%以上,其特点是年龄相对较小,BMI较低,胰岛素抵抗显著[3]。

糖尿病各种急慢性并发症引起的临床症状可致残甚至严重可危及生命。其中糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)是糖尿病最常见的眼部微血管并发症。DR可造成不可逆的视网膜损害,它是劳动年龄人群视力受损的主要原因[4]。根据一项荟萃分析,2015年全球因DR导致的中度或重度视力障碍人口为260万,2020年这一数字增加到320万[5]。因此,DR将给全球个人和社会带来沉重的经济负担。根据国际眼科协会的数据,DR分为两类:非增殖型DR(NPDR)和增殖型DR(PDR) [6]。NPDR被认为是DR的早期阶段,PDR是晚期。当DR影响黄斑时,会导致糖尿病黄斑水肿(DME)。DME可发生在DR的任何阶段,是糖尿病患者失明的常见原因[7]。Minassian [8]等人的研究显示,2010年在英格兰有超过167,000名单眼或双眼DME患者(约占糖尿病人口的7%),在这些患者中,近65,000人至少有一只眼的临床视力显著下降。增殖性糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿是威胁视力的糖尿病视网膜病变的主要形式。如果早期干预、控制及预防糖尿病视网膜病变,可以有效降低患者的致盲率。

2. 胰岛素抵抗与TyG指数

胰岛素抵抗描述的是细胞对胰岛素的敏感性降低,在2型糖尿病及其相关血管并发症的发展中也起着关键作用,且目前最佳的血糖控制是预防胰岛素抵抗的主要手段。与HOMA-IR相比,TyG指数在T2DM患者中显示出更好的优势。尽管TyG指数作为胰岛素抵抗标志物的有效性背后的机制没有明确的解释,但它可能与胰岛素抵抗条件下的代谢缺乏灵活性有关,不仅限于葡萄糖代谢缺陷,还包括骨骼肌内甘油三酯过度储存期间的脂肪酸代谢[9]。而甘油三酯升高与胰岛素抵抗降低密切相关,糖尿病合并IR的患者具有特征性的血脂异常,表现为血浆甘油三酯(TG)异常高水平,干扰肌肉、脂肪和胰腺细胞的葡萄糖代谢[10]。IR可用直接方法测量,如高胰岛素正糖钳(金标准) [11],或使用间接方法,在计算中使用与空腹胰岛素水平有关的公式,如IR(最广泛使用的)、Raynaud和相互胰岛素的稳态模型评估[12]。然而,所有这些测量方法都受到胰岛素水平的高度生物变异性(受试者内和受试者间变异性)、禁食胰岛素测量困难和非标准化量化技术的限制。此外,这些方法是侵入性的,昂贵和复杂,因此不适合临床和流行病学研究。因此,人们正在寻找评估胰岛素抵抗的非胰岛素替代物。

TyG 指数由 Gerrero-Romero 等人提出, 根据空腹血糖和空腹甘油三酯计算得出[13], 作为一种新兴和可靠的指标, 已被用于确定不同人群和疾病中的胰岛素抵抗[14]。HOMA-IR 是一种被验证和广泛使用的识别胰岛素抵抗的方法, 但实验室对血浆胰岛素的测量还没有标准化。Gerrero-Romero 等人证明 TyG 指数是一种简单可靠的 IR 测量方法[13]。为了评估巴西人口中的胰岛素抵抗, Vasques 等人也证明 TyG 指数优于 HOMA-IR [15]。且在罗平[16]等人的研究中, 多因素 Logistic 回归分析显示, TyG 指数的 OR 值高于 HOMA-IR, 在 ROC 分析中, TyG 指数的 AUC 值(0.785, 0.691~0.879)高于 HOMA-IR 指数(0.73, 0.588~0.873), 支持 TyG 指数在中国 BMI < 35 kg/m² 的 2 型糖尿病患者中胰岛素抵抗指数比 HOMA-IR 更好的论证。TyG 指数可以用来识别体重指数较低的中国成年 T2DM 患者的 IR, 因为它与高胰岛素正常血糖钳夹密切相关。TyG 指数可能是比 HOMA-IR 更好的评估胰岛素抵抗的指标。这种基于空腹甘油三酯和血糖水平的简单的血脂-血糖指数是负担得起的, 而且大多数临床实验室都很容易获得。胰岛素的测量是昂贵的, 需要自动化的程序, 而且在初级卫生保健环境中可能不可行。根据空腹血糖和甘油三酯水平得出的 TyG 指数通常在小型实验室进行测量, 而且很容易获得。TyG 指数在确定糖尿病患者的血糖控制和胰岛素抵抗方面的诊断准确性在少数研究中得到了证实。因此, TyG 指数可作为 T2DM 患者血糖控制和胰岛素抵抗的一种简单、经济有效的替代指标。

3. 动脉粥样硬化与 TyG 指数

一些研究报告称, 在一般的韩国成年人中, TyG 指数与动脉僵硬和冠状动脉钙化密切相关[17]。Li 等人[18]最近对 4718 名中国高血压患者进行了一项横断面研究, 证明 TyG 指数与动脉僵硬独立正相关, T2DM 的特点是动脉僵硬增加, TyG 指数升高也被发现是 T2DM 风险的独立危险因素。研究还发现 TyG 指数在预测 T2DM 患者动脉僵硬方面优于 HOMA-IR, 这进一步证实了 TyG 指数可以作为一种低成本、简便的无创性生物标志物来评估 T2DM 患者动脉僵硬增加的发生率。一些研究报道, IR 可以促进内皮功能障碍、活化和晚期斑块进展, 并与血脂异常、高血压和促炎状态有关, 所有这些都会导致动脉僵硬[19]。尽管 TyG 指数比 HOMA-IR 与动脉僵硬的相关性更强的机制尚未完全阐明, 但这可能归因于即使在 T2DM 患者中, TyG 指数在评估 IR 方面也比 HOMA-IR 更好。或者与表明肝脏 IR 的 HOMA-IR 相比, TyG 指数可能是肌肉 IR 的更好指标, 也可能是动脉僵硬的更有用的标志。另一方面, 反映血糖和血脂生理状态的 TyG 指数在判断 T2D 患者动脉僵硬方面比 HOMA-IR 更重要。

4. 胰岛素抵抗、动脉粥样硬化与 DR

DR 最早的特征之一是微血管改变, 伴有周细胞丢失、基底膜增厚和内皮细胞紧密连接的破坏, 并伴有高通透性、毛细血管无灌注、微动脉瘤和随后的内皮细胞丢失[20]。周细胞和内皮细胞的死亡对视网膜微血管系统是致命的打击。在糖尿病诱导的周细胞和内皮细胞死亡中观察到了多种形式的细胞死亡。研究表明, 动脉粥样硬化是区分心血管事件的一个重要危险因素[21], 心血管事件仍然是全球主要的死亡原因[22]。糖尿病被认为是相当于心血管疾病[23], 影响中国 1.139 亿人(患病率 11.6%) [24]。动脉粥样硬化与糖尿病并发症的存在和进展密切相关, 包括心血管疾病[25], 视网膜病变等[26]。此外, 大规模研究已经证明, 动脉粥样硬化增加与新发糖尿病的风险呈正相关[27]。胰岛素抵抗是几种代谢性疾病的重要原因, 包括糖尿病和心血管疾病[28]。病理生理学研究表明, IR 促进促炎状态和血脂异常, 这可能是动脉粥样硬化进展的主要原因[19]。

5. TyG 与 DR

目前, 与 TyG 指数和 DR 患病率及发病率相关的数据很少。现有三项研究评估了 TyG 指数和 DR 患病率之间的关系, 然而这些研究的结果并不一致[29] [30] [31]。因此, TyG 指数在识别有发生 DR 风险的

患者方面的作用仍不清楚。Kumari [32]等人的研究结果表明, TyG 指数与 DR 的患病率和发生率之间存在独立的相关性, 将 TyG 指数加入已建立的危险因素的临床模型中, 显著提高了对 DR 的预测能力。此外, HbA1c 水平修正了 TyG 指数对 DR 患病率的影响, 但对 DR 的发生无影响, 提示 TyG 指数可能是 2 型糖尿病患者 DR 危险分层的新指标。TyG 指数被认为是一种简单可靠的 IR 标志物[33]。IR 在 DR 的发病机制中起着关键作用, 但其潜在机制尚不清楚。IR 可进一步放大 DR 的缺血损伤, 这与胰岛素通过受损的一氧化氮内皮细胞产生和/或加速失活而诱导血管扩张的能力降低有关[34]。此外, 由于纤溶酶原激活物抑制物-1 活性过高而导致的纤溶缺陷以及胰岛素的一些抗动脉粥样硬化作用的选择性抑制, 可能会促进视网膜微血管的进一步闭塞和继发性缺血[35]。此外, 过去的研究表明 IR 与病理过程有关, 如内皮功能障碍(通过氧化应激与 DR 相关)、止血过程和炎症, 所有这些过程都可能进一步增加 DR 的风险。视网膜局部的胰岛素抵抗不仅造成糖尿病视网膜病变加重, 也能判断病变严重程度。这增加了 TyG 指数可能是 DR 的生物标志物的可能性。

6. 总结

糖尿病视网膜病变是糖尿病常见的慢性并发症, 是由视网膜微循环持续受损引起的。大约 35% 的糖尿病患者会受到 DR 症状的影响, 他们的个体终生发病率风险为 50%~60%, 逐渐导致视力恶化和视力丧失[36], 根据大量的流行病学研究和临床试验, 糖尿病视网膜病变的存在和发展是复杂的, 并与许多因素有关, 如糖尿病病程较长、血糖异常或血压不稳定[37]。这些因素的同质性、模式和强度差异很大。目前, 糖尿病视网膜病变的筛查和诊断依赖于视网膜摄影, 还没有确切的、可检测的生物标志物来预测糖尿病视网膜病变的存在。因此, 识别参与 DR 发生和发展的风险因素对于制定预防 DR 引起的视力损害和失明的策略至关重要。有研究显示 TyG 指数与 DR 的存在密切相关, 更重要的是, TyG 指数是一种在临床实践中负担得起且易于使用的实验室参数, 有望成为预测 2 型糖尿病患者 DR 的潜在指标。TyG 指数在糖尿病视网膜病变发生发展中的应用价值有待进一步研究, 以改善糖尿病视网膜病变患者的预后, 防止糖尿病视网膜病变的进展。

参考文献

- [1] Lin, X., Xu, Y., Pan, X., *et al.* (2020) Global, Regional and National Burden and Trend of Diabetes in 195 Countries and Territories: An Analysis from 1990 to 2025. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 14790. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
- [2] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [3] 童南伟, 邢小平. 内科学: 内分泌科分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [4] Cheung, N., Mitchell, P. and Wong, T.Y. (2010) Diabetic Retinopathy. *The Lancet*, **376**, 124-136. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62124-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62124-3)
- [5] Srf, A., Prrab, B., Psrc, D., *et al.* (2017) Global Causes of Blindness and Distance Vision Impairment 1990-2020: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Global Health*, **5**, e1221-e1234.
- [6] Wong, T.Y., Sun, J., Kawasaki, R., *et al.* (2018) Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-Up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*, **125**, 1608-1622. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>
- [7] Stitt, A.W., Curtis, T.M., Chen, M., *et al.* (2016) The Progress in Understanding and Treatment of Diabetic Retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, **51**, 156-186. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.08.001>
- [8] Minassian, D.C., Reidy, A., Lightstone, A. and Desai, P. (2011) Modelling the Prevalence of Age-Related Macular Degeneration (2010-2020) in the UK: Expected Impact of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Therapy. *British Journal of Ophthalmology*, **95**, 1433-1436. <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.195370>
- [9] Kelley, D.E. (2002) Skeletal Muscle Triglycerides: An Aspect of Regional Adiposity and Insulin Resistance. *Annals of*

- the New York Academy of Sciences*, **967**, 135-145. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04271.x>
- [10] Jin, J.L., Cao, Y.X., Wu, L.G., *et al.* (2018) Triglyceride Glucose Index for Predicting Cardiovascular Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease. *The Journal of Thoracic Disease*, **10**, 6137-6146. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.79>
- [11] Gutch, M., Kumar, S., Razi, S.M., Gupta, K.K. and Gupta, A. (2015) Assessment of Insulin Sensitivity/Resistance. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **19**, 160-164. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.146874>
- [12] Antonioli, L.P., Nedel, B.L., Pazinato, T.C., de Andrade Mesquita, L. and Gerchman, F. (2018) Accuracy of Insulin Resistance Indices for Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study in Adults. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **10**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0365-y>
- [13] Guerrero-Romero, F., Simental-Mendía, L.E., González-Ortiz, M., *et al.* (2010) The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 3347-3351. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>
- [14] Thai, P.V., Tien, H.A., Van Minh, H. and Valensi, P. (2020) Triglyceride Glucose Index for the Detection of Asymptomatic Coronary Artery Stenosis in Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01108-2>
- [15] Vasques, A.C., Novaes, F.S., de Oliveira Mda, S., *et al.* (2011) TyG Index Performs Better than HOMA in a Brazilian Population: A Hyperglycemic Clamp Validated Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **93**, e98-e100. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.05.030>
- [16] Luo, P., Cao, Y., Li, P., *et al.* (2022) TyG Index Performs Better than HOMA-IR in Chinese Type 2 Diabetes Mellitus with a BMI < 35 kg/m²: A Hyperglycemic Clamp Validated Study. *Medicina*, **58**, Article 876. <https://doi.org/10.3390/medicina58070876>
- [17] Kahui, P., Woo, A.C., Bae, L.S., Kang, S., Nam, J.S., Lee, B.K., Kim, J.H. and Park, J.S. (2019) Elevated TyG Index Predicts Progression of Coronary Artery Calcification. *Diabetes Care*, **42**, 1569-1573. <https://doi.org/10.2337/dc18-1920>
- [18] Li, M., Zhan, A., Huang, X., Hu, L., Zhou, W., Wang, T., Zhu, L., Bao, H. and Cheng, X. (2020) Positive Association between Triglyceride Glucose Index and Arterial Stiffness in Hypertensive Patients: the China H-type Hypertension Registry Study. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01124-2>
- [19] Bornfeldt, K. and Tabas, I. (2011) Insulin Resistance, Hyperglycemia, and Atherosclerosis. *Cell Metabolism*, **14**, 575-585. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.07.015>
- [20] Betts-Obregon, B.S., Mondragon, A.A., Mendiola, A.S., LeBaron, R.G., Asmis, R., Zou, T., Gonzalez-Fernandez, F. and Tsin, A.T. (2016) TGFβ Induces BIGH3 Expression and Human Retinal Pericyte Apoptosis: A Novel Pathway of Diabetic Retinopathy. *Eye*, **30**, 1639-1647. .
- [21] Palombo, C. and Kozakova, M. (2016) Arterial Stiffness, Atherosclerosis and Cardiovascular Risk: Pathophysiologic Mechanisms and Emerging Clinical Indications. *Vascular Pharmacology*, **77**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.11.083>
- [22] Virani, S.S., Alonso, A., Benjamin, E.J., *et al.* (2020) Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **141**, e139-e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
- [23] Jellinger, P.S., Handelsman, Y., Rosenblit, P.D., *et al.* (2017) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice*, **23**, 1-87.
- [24] Xu, Y., Wang, L., He, J., *et al.* (2013) Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults. *JAMA*, **310**, 948-959. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.168118>
- [25] Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., Terentes-Printzios, D., Ioakeimidis, N. and Stefanadis, C. (2012) Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Brachial-Ankle Elasticity Index: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*, **60**, 556-562. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194779>
- [26] Kim, W.J., Park, C., Park, S.E., *et al.* (2012) The Association between Regional Arterial Stiffness and Diabetic Retinopathy in type 2 Diabetes. *Atherosclerosis*, **225**, 237-241. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.034>
- [27] Yuanyuan, Z., Panpan, H., Youbao, L., *et al.* (2019) Positive Association between Baseline Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk of New-Onset Diabetes in Hypertensive Patients. *Cardiovascular Diabetology*, **18**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0915-0>
- [28] Laakso, M. and Kuusisto, J. (2014) Insulin Resistance and Hyperglycaemia in Cardiovascular Disease Development. *Nature Reviews Endocrinology*, **10**, 293-302. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.29>
- [29] Srinivasan, S., Singh, P., Kulothungan, V., Sharma, T. and Raman, R. (2021) Relationship between Triglyceride Glucose Index, Retinopathy and Nephropathy in Type 2 Diabetes. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Journal*, **4**,

- e00151. <https://doi.org/10.1002/edm2.151>
- [30] Chiu, H., Tsai, H.J., Huang, J.C., *et al.* (2020) Associations between Triglyceride-Glucose Index and Micro- and Macro-Angiopathies in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*, **12**, Article 328. <https://doi.org/10.3390/nu12020328>
- [31] Yao, L., Wang, X., Zhong, Y., *et al.* (2021) The Triglyceride-Glucose Index Is Associated with Diabetic Retinopathy in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Hospital-Based, Nested, Case-Control Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **14**, 1547-1555. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S294408>
- [32] Kumari, N., Yu, A.K.C., Keven, A., Subramaniam, T., Fang, S.C. and Chi, L.S. (2023) Association of Triglyceride Glucose Index with Prevalence and Incidence of Diabetic Retinopathy in a Singaporean Population. *Clinical Ophthalmology*, **17**, 445-454. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S382336>
- [33] Unger, G., Benozzi, S.F., Perruzza, F. and Pennacchiotti, G.L. (2014) Triglycerides and Glucose Index: A Useful Indicator of Insulin Resistance. *Endocrinología y Nutrición*, **61**, 533-540. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.06.009>
- [34] Kolluru, G.K., Bir, S.C. and Kevil, C.G. (2012) Endothelial Dysfunction and Diabetes: Effects on Angiogenesis, Vascular Remodeling, and Wound Healing. *International Journal of Vascular Medicine*, **2012**, Article ID: 918267. <https://doi.org/10.1155/2012/918267>
- [35] Kearney, K., Tomlinson, D., Smith, K. and Ajjan, R. (2017) Hypofibrinolysis in Diabetes: A Therapeutic Target for the Reduction of Cardiovascular Risk. *Cardiovascular Diabetology*, **16**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0515-9>
- [36] Wong, T.Y., Cheung, C.M., Larsen, M., Sharma, S. and Simó, R. (2016) Diabetic Retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16012. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.12>
- [37] Yau, J.W., Rogers, S.L., Kawasaki, R., *et al.* (2012) Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, **35**, 556-564. <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>