

血清唾液酸与2型糖尿病视网膜病变的相关性研究

王悦¹, 杨玲瑜¹, 唐与晓^{2*}, 金勇君^{1*}, 胡秀³

¹滨州医学院烟台附属医院内分泌与代谢病科, 山东 烟台

²烟台毓璜顶医院内分泌与代谢病科, 山东 烟台

³枣庄市中医医院眼科, 山东 枣庄

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月11日

摘要

目的: 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血清唾液酸(SA)与视网膜病变(DR)的相关性。方法: 纳入毓璜顶医院内分泌科及眼科630例T2DM患者, 分为非DR (NDR)组(n = 219)、非增生性DR (NPDR)组(n = 197)和增生性DR (PDR)组(n = 214), 收集资料, 分析组间差异, 采用多元有序logistic回归分析SA与DR的关系。结果: 三组在性别、体重指数、腰臀比、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)比较差异无统计学意义; 三组在年龄、病程、高血压、冠心病、糖化血红蛋白(HbA1c)、SA、胱抑素C (Cys-C)、低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血同型半胱氨酸(HCY)、尿酸(UA)、空腹C肽(FCP)比较差异具有统计学意义(P < 0.05)。将P值<0.05的指标纳入研究, 采用多元有序logistics回归分析结果显示, DM病程、年龄、血清SA、FCP是影响DR的独立危险因素(P < 0.05)。结论: 血清SA浓度是DR的危险因素, 关注SA水平可能有助于DR的早期发现和疾病严重程度的监测。

关键词

2型糖尿病, 糖尿病视网膜病变, 唾液酸

The Relationship between Serum Sialic Acid and Type 2 Diabetic Retinopathy

Yue Wang¹, Lingyu Yang¹, Yuxiao Tang^{2*}, Yongjun Jin^{1*}, Xiu Hu³

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Yantai Shandong

²Department of Endocrinology and Metabolism, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

³Department of Ophthalmology, Zaozhuang Traditional Chinese Medicine Hospital, Zaozhuang Shandong

Received: Jun. 11th, 2023; accepted: Jul. 5th, 2023; published: Jul. 11th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 王悦, 杨玲瑜, 唐与晓, 金勇君, 胡秀. 血清唾液酸与2型糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 10917-10923. DOI: 10.12677/acm.2023.1371524

Abstract

Objective: To investigate the correlation between serum sialic acid (SA) and retinopathy (DR) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods:** 630 T2DM patients in department of Endocrinology and Ophthalmology of Yuhuangding Hospital were divided into non-DR group (n = 219), non-hyperplastic DR Group (n = 197) and hyperplastic DR Group (n = 214). Data were collected and the differences among the groups were analyzed. Multiple ordered logistic regression was used to analyze the relationship between SA and DR. **Results:** There were no significant differences in gender, waist-to-hip ratio, body mass index, fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) among the three groups. There were significant differences in age, duration of illness, presence or absence of hypertension and coronary heart disease, glycosylated hemoglobin (HbA1c), SA, Cys-C, HDL-C, HCY, UA and FCP among the three groups ($P < 0.05$). Indexes with P value < 0.05 were included in the study, followed by multiple ordered logistics regression analysis. The results showed that the disease course of DM, age, serum SA and FCP were independent risk factors for DR ($P < 0.05$). **Conclusion:** The increase of serum SA concentration is related to the severity of DR. Focusing on SA levels may contribute to early detection of DR and monitoring of disease severity.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, Sialic Acid

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

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由胰岛素分泌缺乏和/或胰岛素抵抗引起以高血糖为特征的一类代谢病,威胁人群健康。2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是DM最常见的类型,长期高血糖可导致血管、眼、肾、神经等功能障碍甚至衰竭,随着对DM深入研究,发现炎症在DM的发病过程中有重要作用。糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)是DM最常见的微血管并发症之一。一项人群研究表明,在DM个体中,DR的全球患病率为22.27%,威胁视力的DR为6.17% [1]。然而DR的发生、发展机制仍不完全清楚,目前认为长期高糖环境使视网膜激活一系列生化途径,诱导线粒体产生过量超氧化物,引起线粒体自身功能障碍及细胞凋亡,同时大量血管内皮生长因子和炎症因子释放,导致视网膜屏障、神经及血管损害,当视网膜异常血管生成时严重影响患者视力。作为全球工作年龄成人视力损害和失明的主要病因,DR的早期诊断和治疗对延缓疾病的发展有重要意义。临床中通过彩色眼底照相、眼底荧光血管造影等检查评估DR严重程度和分期,然而很多基层医院目前无法完善上诉眼科检查,因此识别T2DM患者血清中生化指标与DR严重程度的关系可能有助于DR的早期发现和管理。

唾液酸(Sialic acid, SA)又称为N-乙酰基神经氨酸,主要分布在细胞膜表面,它具有多种细胞生物学功能。SA是一种急性时相反应蛋白,参与大部分血清急性时相反应[2];它还与血管通透性的调节有关[3]。目前已证明SA水平升高与DM的发生呈正相关,一项人群研究发现[4],男性人群中SA每一标准差的风险比为1.12 (95%CI: 1.08~1.17, 0.0001),女性SA每一标准差的风险比为1.17 (95%CI: 1.13~1.22, 0.0001)。有研究发现在DM患者中,血和尿SA水平升高与糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)有相关性[5]。然

而, 同样作为糖尿病微血管病变的 DR, SA 是否与 DR 严重程度仍存在争议, 有研究证明血清 SA 浓度升高与 DR 的发生显著相关[6], 有研究认为 DM 合并 DR 的血清 SA 似乎没有升高[7]。因此本研究收集 DM 患者, 研究 DR 严重程度与血清 SA 的关系。

2. 对象和方法

2.1. 对象

选择 2021 年 6 月~2022 年 1 月在毓璜顶医院内分泌与代谢病科和眼科病房住院的 T2DM 患者纳入研究, 其中 T2DM 患者的诊断符合世界卫生组织公布的 DM 诊断标准[8]。入选标准: ① 患者完善 DR 眼科检查; ② 取得知情同意。排除标准: ① 存在 DM 急性并发症; ② 血液系统或其他系统恶性肿瘤病史; ③ 急性心肌梗死; ④ 脑梗死病史; ⑤ 严重肺病、肾病、肝病; ⑥ 严重感染或免疫性疾病; ⑦ 妊娠或哺乳期。此研究已得到人类伦理委员会的批准。

2.2. 一般资料收集

年龄、性别、腰臀比、体重指数、DM 病程和高血压、冠心病病史。

2.3. 实验室指标测量

研究对象从入院第 1 天 22:00 开始空腹 8 小时, 次日清晨抽取静脉血, 使用全自动生化分析仪测量空腹血糖(Fasting blood-glucose, FBG)、尿酸(Uric acid, UA)、胱抑素 C (Cystatin C, Cys-C)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、SA、血同型半胱氨酸(Homocysteine, HCY); 使用全糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin 1c, HbA1c)分析仪测量 HbA1c; 使用罗氏 E601 仪器测量空腹 C 肽(Fasting c-peptide, FCP)。

2.4. DR 评估

使用彩色眼底照相、眼底荧光血管造影检查。彩色眼底照相检查: 使用欧堡 Daytona (P200T)激光扫描验光仪全方位拍摄检查者眼底后极, 筛选出完整的两张眼底照片。眼底荧光血管造影检查: 患者静脉注射 8 mL 1%浓度的荧光素钠造影剂后, 使用德国 Heidelberg Engineering GmbH 激光扫描眼底血管造影仪围绕乳头和黄斑部位对眼底进行全方位拍摄。2 名经验丰富的视网膜专家根据眼底照片和/或眼底荧光血管造影结果, 按照 DR 诊断标准[9], 将纳入研究的 T2DM 患者分为非 DR (NDR)组、非增殖性 DR (NPDR)组和增殖性 DR (PDR)组。

2.5. 统计分析

数据使用 SPSS 软件进行分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用 ANOVA 分析; 计数资料以例数(百分数)[n(%)]表示, 组间率比较采用 χ^2 检验; 采用多元有序 Logistic 回归分析 DR 的危险因素。P < 0.05 提示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 人口数据

本研究纳入 630 例 T2DM 患者, 其中男性 343 例(54%), 女性 287 例(46%), 根据 DR 的严重程度分为 NDR 组(n = 219)、NPDR 组(n = 197)和 PDR 组(n = 214)。

3.2. 临床和实验室数据资料

单因素分析显示三组 DM 患者在性别、体重指数、腰臀比、FBG、TC、TG、LDL-C 方面无统计学差异($P > 0.05$); 三组间在有无高血压、冠心病, 年龄、DM 病程、HbA1c、FCP、UA、Cys-C、TC、HDL、SA 及 HCY 方面有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

Table 1. Comparison of general data and laboratory data of the three groups

表 1. 三组一般资料和实验室指标比较

项目		NDR 组(n ≤ 219)	NPDR 组(n ≤ 197)	PDR 组(n ≤ 214)	χ^2/F 值/H 值	P 值
性别	男	130 (59.4%)	110 (55.8%)	103 (48.1%)	5.73	0.057
	女	89 (40.6%)	87 (44.2%)	111 (51.9%)		
高血压	是	99 (45.2%)	115 (58.4%)	123 (57.5%)	9.299	0.01
	否	120 (54.8%)	82 (41.6%) ^a	91 (42.5%) ^a		
冠心病	是	35 (16%)	24 (12.2%)	17 (12.1%)	6.596	0.037
	否	184 (84%)	173 (87.8%)	197 (92.1%) ^a		
年龄		59.3 ± 12.5	61.3 ± 10.0	58.6 ± 9.4 ^b	3.596	0.028
体重指数		25.56 (32.26, 27.76)	25.40 (23.4, 27.73)	24.95 (23.41, 27.43)	0.808	0.668
腰臀比		0.95 (0.90, 0.98)	0.9 (0.91, 1.00)	0.96 (0.93, 1.00)	3.003	0.223
病程		9.08 ± 8.33	15.34 ± 7.78 ^a	13.39 ± 7.70 ^{ab}	34.149	<0.001
HbA1c (%)		9.7 (8.3,11.5)	9.0 ^a (7.9,10.6)	10.0 ^b (9.0,11.1)	7.894	0.019
FBG (mmol/l)		8.75 ± 2.8	8.41 ± 2.66	8.56 ± 2.67	0.81	0.446
FCP (ng/ml)		1.83 ± 1.08	1.55 ± 1.09 ^a	1.63 ± 1.06	3.09	0.046
UA (μmol/L)		325.5 ± 82.78	335.01 ± 94.19	348.52 ± 98.27 ^a	3.43	0.033
Cys-C (mg/L)		0.86 ± 0.25	0.98 ± 0.57 ^a	1.12 ± 0.45 ^a	7.54	0.001
TC (mmol/l)		4.93 ± 1.39	4.97 ± 1.44	5.23 ± 1.54	2.73	0.066
TG (mmol/l)		1.91 ± 1.82	1.83 ± 1.90	1.71 ± 2.00	0.57	0.566
HDL-C (mmol/l)		1.23 ± 0.28	1.26 ± 0.33	1.34 ± 0.30 ^{ab}	7.32	0.01
LDL-C (mmol/l)		4.14 ± 16.03	3.27 ± 4.03	3.14 ± 1.10	0.68	0.509
SA (mg/L)		525.61 ± 67.02	530.23 ± 77.21	571.82 ± 75.73 ^{ab}	26.42	<0.001
HCY (μmol/L)		10.69 ± 2.59	12.23 ± 9.85 ^a	12.96 ± 4.91 ^a	7.10	0.01

注: 与 NDR 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 NPDR 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

3.3. DR 危险因素

以 DR 的严重程度为因变量, 以上有差异的指标为自变量, 采用多元有序 logistics 回归分析 DR 严重程度的危险因素, 结果显示(见表 2): 1) 高 SA 水平(OR = 1.004, 95% CI, 1.001~1.007, $P = 0.007$)是 DR 进展的独立危险因素; 2) 糖尿病病程时长(OR = 1.110, 95% CI: 1.075~1.146, $P < 0.001$)是 DR 进展的独立危险因素; 3) 较低的年龄[OR = 0.966, 95% CI: 0.942~0.989, $P = 0.005$]是 DR 进展的独立危险因素; 4) FCP 水平[OR = 0.787, 95% CI: 0.623~0.996, $P = 0.046$]是 DR 进展的保护性因素。

Table 2. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of diabetic retinopathy
表 2. 多因素 logistic 回归分析分析糖尿病视网膜病变危险因素

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
高血压	-0.335	0.235	2.033	0.154	0.715	(0.451~1.134)
冠心病	0.61	0.343	3.159	0.076	1.840	(0.939~3.606)
年龄	-0.035	0.012	8.151	0.004	0.966	(0.942~0.989)
病程	0.104	0.016	41.529	<0.001	1.110	(1.075~1.146)
SA	0.004	0.002	7.323	0.007	1.004	(1.001~1.007)
HbA1c	-0.047	0.055	0.735	0.391	0.954	(0.856~1.063)
Cys-C	0.448	0.320	1.963	0.161	1.565	(0.836~2.929)
FCP	-0.239	0.119	3.990	0.046	0.787	(0.623~0.996)
HDL	-0.049	0.404	0.015	0.903	0.952	(0.431~2.102)
Hcy	0.009	0.015	0.373	0.541	1.009	(0.979~1.040)
UA	0.001	0.001	0.580	0.446	1.001	(0.998~1.004)

4. 讨论

DR 是 DM 最常见的微血管并发症之一。本研究发现随着 DR 病情进展, 血清 SA 水平显著升高, 以 PDR 升高明显, 通过 logistics 回归发现血清 SA 与 DR 存在正相关, 且血清 SA 是 DR 的独立危险因素($P \leq 0.05$)。血清 SA 在 DR 升高的可能原因包括: T2DM 是一种复杂的慢性炎症, SA 作为配体直接参与炎症或抗炎反应过程中, T2DM 患者 SA 水平升高; SA 为受体的基本组成部分, 参与胰岛素与受体结合后的信号调节过程, 当 DM 发生时, 表面胰岛素受体中的 SA 分解释放增加, 造成循环血液中 SA 水平升高 [10]; DR 发生时, 广泛的微血管损伤导致细胞膜损伤, 细胞膜上的 SA 进入血液循环, 使其整体浓度增加 [11]; 血管通透性受 SA 的调节 [12], 内皮细胞上有高密度的唾液酸, DM 导致的广泛微血管损伤致其脱落进入循环, SA 在血液中的浓度增加, 导致血管通透性增加, 进而引起微血管并发症; DM 微血管并发症引起的组织损伤刺激了内皮细胞、巨噬细胞浸润的局部细胞因子分泌, 内环境产生急性期反应, 作为一种急性期时相蛋白, SA 由肝脏合成并释放到全身循环, 进而导致 SA 的水平进一步升高。

小部分患者在首诊 DM 时视网膜有不同程度的改变, 首诊未发现视网膜病变的患者, 随着病程延长, 不规律使用药物及监测血糖, 不能定期检定胰岛功能, 导致血糖控制差, 长期高糖环境使视网膜激活一系列生化途径, 高糖诱导线粒体超氧化物过量产生, 引起局部炎症、线粒体功能障碍、微血管功能障碍和细胞凋亡等, 最终导致视网膜病变的发生, 威胁患者的视力甚至失明。本研究发现 DR 的严重程度与 T2DM 的病程时长成正相关, DM 病程是 DR 的独立危险因素, 与 Gavin S Tan [13] 的观点相似。

本研究中发现年龄与 DR 有相关性, PDR 组年龄小于 NPDR 组, 两组间比较有统计学差异($P \leq 0.05$)。本结果与李景兰等人 [14] 研究结果相似, 其发现 DR 进展期的患者年龄更小, 基线视力更差; 新加坡一项眼病流行病学研究, 在潜在危险因素在内的多变量分析中, 年龄较轻与较高的 DR 发病几率独立相关 [13], 这也与北京大学人民医院的一项回顾性研究结果一致 [15]。临床中也有研究发现年龄越大, DR 程度越严重 [16]。总而言之, 年轻的糖尿病患者仍不能忽视眼底的定期检查。

C 肽是由胰岛素原裂解胰岛素过程中形成的氨基酸残基。许多研究发现高 C 肽水平对微血管并发症有保护作用 [17] [18], 目前可能的机制包括: C 肽可增加微血管血流; 可改善微血管内皮功能, 降低其通透性; 预防内皮细胞死亡; 减少新内膜形成和血管炎症; C 肽有仿胰岛素作用。本研究发现 FCP 水平与

DR 严重程度呈负相关($P \leq 0.05$), C 肽是 DR 的保护性因素。一项横断面观察研究发现过量 C 肽在 DN 和 DR 中发挥不同的作用, C 肽可能促进 DN 的发生, 保护患者远离 DR [19]。一项回顾性研究[15]纳入 3100 例患者发现, 随着 DR 的进展, 空腹及餐后 2 小时 C 肽水平降低, 发现餐后 C 肽是中国 T2DM 发生 DR 的独立相关因素。然而匹兹堡糖尿病并发症流行病学研究发现低水平 C 肽与微血管并发症没有很强的相关性[20]。

本项研究仍存在一些不足: 本研究没有考虑患者的依从性、收入水平、DM 的治疗差异等混杂因素的影响; 本研究没有设置健康对照组; 本研究为横断面研究; 此外, 本研究样本量有限, 还需要进一步大规模前瞻性研究来证实和补充。

5. 结论

总之, 我们发现高 SA 水平、低 FCP 水平和 T2DM 病程时长、年龄与 DR 严重程度相关。高 SA 水平是 DR 严重程度的独立危险因素, 但其具体的机制还有待进一步研究, SA 水平可能有助于 DR 的早期发现和疾病严重程度的监测。

参考文献

- [1] Teo, Z.L., et al. (2021) Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*, **128**, 1580-1591. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>
- [2] Olaru, O.G., Constantin, G.I. and Pena, C.M. (2021) Correlations of Sialic Acid with Glycated Hemoglobin A1c and Glycemia in Postmenopausal Women with Type-2 Diabetes Mellitus. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 286. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9717>
- [3] Sun, L., et al. (2021) Single Cell RNA Sequencing (scRNA-Seq) Deciphering Pathological Alterations in Streptozotocin-Induced Diabetic Retinas. *Experimental Eye Research*, **210**, Article ID: 108718. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108718>
- [4] Khalili, P., Sundström, J., Jendle, J., Lundin, F., Jungner, I. and Nilsson, P.M. (2014) Sialic Acid and Incidence of Hospitalization for Diabetes and Its Complications during 40-Years of Follow-Up in a Large Cohort: The Värmland Survey. *Primary Care Diabetes*, **8**, 352-357. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2014.06.002>
- [5] Roozbeh, J., Merat, A., Bodagkhan, F., Afshariani, R. and Yarmohammadi, H. (2011) Significance of Serum and Urine Neuraminidase Activity and Serum and Urine Level of Sialic Acid in Diabetic Nephropathy. *International Urology and Nephrology*, **43**, 1143-1148. <https://doi.org/10.1007/s11255-010-9891-8>
- [6] Capitão, M. and Soares, R. (2016) Angiogenesis and Inflammation Crosstalk in Diabetic Retinopathy. *Journal of Cellular Biochemistry*, **117**, 2443-2453. <https://doi.org/10.1002/jcb.25575>
- [7] Crook, M.A., Khandhadia, S., Lumb, P., Ridha, A. and Hussain, A. (2000) No Difference in Serum Sialic Acid in Type 2 Diabetic Patients from the United Arab Emirates with and without Diabetic Retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **47**, 147-150. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(99\)00119-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(99)00119-9)
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [9] 高斐, 闵寒毅. 糖尿病视网膜病变的诊断与治疗[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(12): 1402-1404.
- [10] 陈晓玲, 等. 2 型糖尿病及其并发症患者血清唾液酸检测意义[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(2): 159-161.
- [11] Prajna, K., Ashok, K.J., Srinidhi, R., et al. (2013) Predictive Value of Serum Sialic Acid in Type-2 Diabetes Mellitus and Its Complication (Nephropathy). *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **7**, 2435-2437.
- [12] 魏枫华, 王欣, 李满元. 血清唾液酸水平检测对 2 型糖尿病及其并发症的预测意义[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2014, 31(6): 726-727.
- [13] Tan, G.S., Gan, A., Sabanayagam, C., et al. (2018) Ethnic Differences in the Prevalence and Risk Factors of Diabetic Retinopathy: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Ophthalmology*, **125**, 529-536. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.10.026>
- [14] 李景兰, 王培红, 陈文倩, 等. 全视网膜光凝治疗后糖尿病视网膜病变进展的危险因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(10): 1025-1030.
- [15] Cai, X., Han, X., Zhang, S., Luo, Y., Chen, Y. and Ji, L. (2014) Age at Diagnosis and C-Peptide Level Are Associated with Diabetic Retinopathy in Chinese. *PLOS ONE*, **9**, e91174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091174>

-
- [16] 王坤, 刘欢欢, 李洮俊, 等. 正常范围内尿白蛋白/肌酐比值与2型糖尿病患者糖尿病视网膜病变的关系[J]. 眼科新进展, 2022, 42(9): 714-718.
- [17] Souto, S.B., Campos, J.R., *et al.* (2020) Multiple Cell Signalling Pathways of Human Proinsulin C-Peptide in Vasculopathy Protection. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 645. <https://doi.org/10.3390/ijms21020645>
- [18] Chung, J.O., Cho, D.H., Chung, D.J. and Chung, M.Y. (2015) Relationship between Serum C-Peptide Level and Diabetic Retinopathy According to Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **29**, 350-355. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.12.013>
- [19] Huang, Y., *et al.* (2022) C-Peptide, Glycaemic Control, and Diabetic Complications in Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **38**, e3514. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3514>
- [20] Williams, K.V., Becker, D.J., Orchard, T.J. and Costacou, T. (2019) Persistent C-Peptide Levels and Microvascular Complications in Childhood Onset Type 1 Diabetes of Long Duration. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **33**, 657-661. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.05.019>