

Perspective Study

糖尿病網膜症病期を考慮した冠動脈血行再建術戦略:心臓外科医の立場から

Diabetic Retinopathy as a Guide for Treatment Strategy in Coronary Revascularization: From the Perspective of Cardiac Surgeons

大野 貴之
高本 眞一

Takayuki OHNO, MD
Shinichi TAKAMOTO, MD, FJCC

Key Words

Diabetes mellitus(diabetic retinopathy)
surgery)

Cardiac surgery(coronary artery bypass
Interventional cardiology(percutaneous coronary intervention)

背 景

我が国における糖尿病は、生活習慣と社会環境の変化に伴って増加しており、2002(平成14)年度糖尿病実態調査によると糖尿病と強く疑われる人は約740万人で、糖尿病の可能性が否定できない人を合わせると約1,620万人になる。糖尿病患者の平均寿命は一般日本人と比較して約10-15年短く、死因としては冠動脈疾患が第1位を占めている。その結果、近年、バイパス手術あるいはカテーテル治療を受ける糖尿病患者の割合は増加している(東大病院では40-50%)。糖尿病は各患者間で罹病期間、血糖コントロールにより病気の“進行度”が大きく異なる。その結果、冠動脈血行再建術後の成績・治療効果も糖尿病の“進行度”によりさまざまである。さらに1人の糖尿病患者でも“進行度”は経時的に変化するため、どの時期に冠動脈血行再建術を施行するのかにより、術後成績も経時的に変化していると予想される。したがって、糖尿病の“進行度”を考慮した冠動脈血行再建術戦略が必要である。

糖尿病腎症と冠動脈疾患の関連を報告した文献は多いが、糖尿病性腎症は後期合併症であり、微量アルブミン尿の出現に罹病期間10年、顕性腎症に15年必要で、透析が必要な腎症は糖尿病としては末期といえる。一方、糖尿病網膜症は糖尿病罹病期間5-10年で発症する早期合併症であり、その病期は長期間の血糖コントロールを正確に反映している¹⁾。糖尿病性腎症の確定診断には生検が必要であるのに対して、眼底検査は外来で簡便に行うことができ網膜硝子体を直接“見ている”といえる。さらに最近では、糖尿病網膜症の病態に種々のサイトカインが関係し、冠動脈疾患と同様に炎症性疾患であるとの考え方も出てきている^{2,5)}。我々は糖尿病網膜症を糖尿病進行度のよい指標と考え、糖尿病網膜症病期を考慮した血行再建術戦略の再構築を試みている。

糖尿病網膜症

糖尿病と診断された患者は6ヵ月-1年ごとの眼底検査を受けることが奨励されており、2002(平成14)年度糖尿病実態調査では「これまでに医師から糖尿病

東京大学大学院医学系研究科 心臓外科: 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

Department of Cardiothoracic Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

Address for correspondence: OHNO T, MD, Department of Cardiothoracic Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655; E-mail: takohno-tky@umin.net

Manuscript received March 8, 2007; accepted March 20, 2007

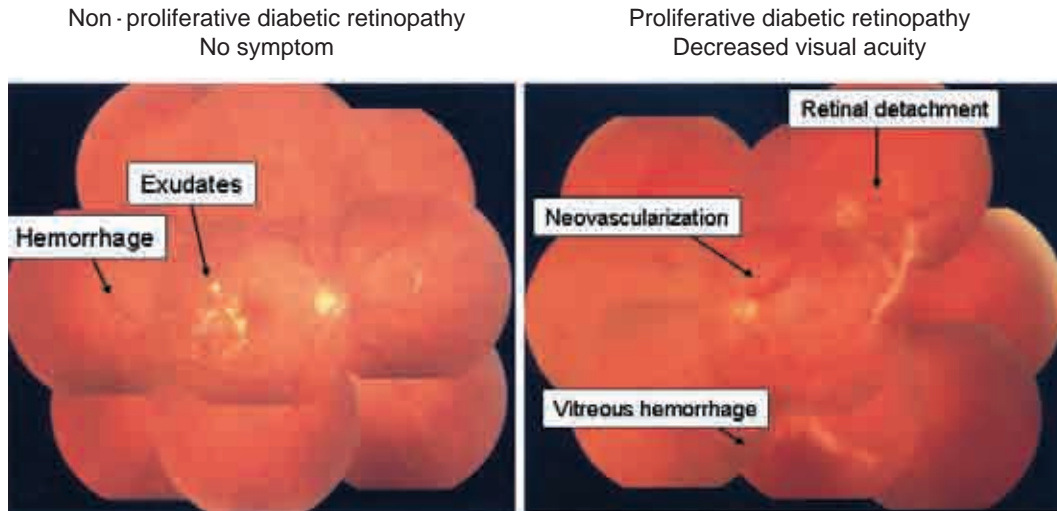


Fig. 1 Stage of diabetic retinopathy

と言われたことがある」と答えた人の70%は、眼底検査を受けたことがあると回答している。我々が調査した範囲内では冠動脈血行再建術が施行された糖尿病患者の多くは、術前1年以内の網膜症の把握は可能であり、たとえ診断がされていなくとも術前に眼底検査を施行することは簡単である。網膜症は発症するまでの時期を非増殖性糖尿病網膜症病期(細動脈瘤, 出血, 硬性白斑, 軟性白斑, 黄斑浮腫)と増殖性糖尿病網膜症病期(新生血管, 硝子体出血, 網膜前出血, 増殖膜, 牽引性網膜剥離)に分類することができる(Fig. 1)⁹⁾。我々は現在までに冠動脈血行再建術を施行した糖尿病763例の眼底所見を調査したが、その結果446例(59%)は網膜症のない糖尿病, 178例(23%)は非増殖性網膜症, 139例(18%)は増殖性網膜症であった。つまり、冠動脈血行再建術が必要な糖尿病例の約40%は糖尿病網膜症を合併しており、比較的頻度の高い合併症であるといえる。

糖尿病網膜症患者の心筋梗塞発症・冠動脈疾患による死亡のリスク

糖尿病網膜症患者の生命予後は不良であり、その死因の大半は冠動脈疾患であることは眼科医の間ではよく知られた事実である。網膜症のない糖尿病患者の5年死亡率は1-8%であるのに対して、非増殖性網膜症患者8-19%、増殖性網膜症患者45%と報告されている^{7,8)}。Helbigら⁹⁾は増殖性網膜症に対して硝子体手術

を施行した糖尿病患者のうち、心臓病を合併しない患者の5年死亡率は10%であったが、心臓病を有する患者の半数が3.5年以内に死亡したと報告している。

冠動脈疾患による死亡・心筋梗塞発症リスクは、網膜症の進行とともに増すことが報告されている(Table 1)¹⁰⁻¹⁶⁾。2型糖尿病1,370例を対象とした8.5年間の疫学調査(Wisconsin Epidemiological Study)では、冠動脈疾患による死亡は網膜症のない糖尿病患者を対照群とし、軽症非増殖性網膜症のハザード比は1.5(1.22-1.85)、中等度非増殖性網膜症患者1.93(1.43-2.61)、増殖性網膜症患者2.07(1.48-2.91)であった¹⁰⁾。また、1型糖尿病996例を対象とした同調査では、20年間の心筋梗塞発症率は網膜症のない糖尿病患者6.0%、軽症非増殖性網膜症患者12.5%、中等度~重症非増殖性網膜症患者21.0%、増殖性網膜症患者26.9%であった¹¹⁾。しかし、これら疫学調査は冠動脈疾患を合併していない患者も対象に含まれていること、糖尿病患者ではしばしば心筋梗塞は自覚されず無症状であることの2点を考慮すると、冠動脈疾患を合併した糖尿病網膜症患者では死亡・心筋梗塞発症のリスクはより高いと予想される。

糖尿病網膜症患者の心不全発症のリスク

糖尿病患者では冠動脈疾患を合併しない場合でもいわゆる“糖尿病性心筋症”により心機能低下・心不全が起こりうる。1996年-2006年4月に5編の論文で糖

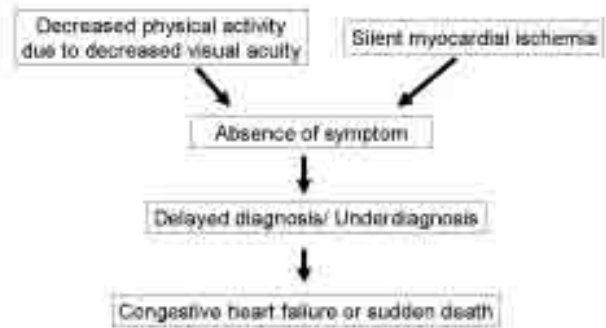


Fig. 2 Diagnosis of coronary heart disease in patients with diabetic retinopathy

糖尿病網膜症と心機能の関連が報告されている^{17,21)}。冠動脈疾患合併のない1型糖尿病患者では安静時では網膜症のない糖尿病患者と網膜症患者で左室駆出率は同等だが^{17,18)}、運動負荷時には網膜症患者は網膜症のない糖尿病患者よりも低くなると報告されている¹⁷⁾。心臓病の診断がされていない2型糖尿病患者では左室駆出率が50%以下の割合が網膜症患者で多いとの報告があるが²¹⁾、トレッドミル負荷試験陽性でも左冠動脈前下行枝に狭窄がなければ差は認められないとの報告もある²⁰⁾。また、糖尿病網膜症患者では左室急速流入血流速度/左房収縮期流入血流速度比(E/A)が低下していることが報告されている^{18,19,21)}。冠動脈疾患を合併しない糖尿病627例を対象とした調査では、7年間の心不全による入院・死亡は網膜症のない糖尿病患者は8.2%であるのに対し、糖尿病網膜症患者では19.9%であった(リスク比4.32; 95%信頼区間2.13-8.76)²²⁾。

糖尿病網膜症患者が心筋梗塞発症をすれば、死亡・心不全発症のリスクは極めて高いことが知られている^{23,24)}。Brownら²³⁾は急性心筋梗塞の診断で冠疾患集中治療室に入室した例のうち、糖尿病を合併した64例を調査したところ、心原性ショックあるいは心不全を合併していた例は、網膜症のない糖尿病40例中10(25%)例であったのに対して糖尿病網膜症は24例中18(75%)例と高率であった($p < 0.001$)。また、死亡したのは非網膜症群が1(3%)例であったのに対し、糖尿病網膜症群では7(29%)例であったことを報告している($p < 0.01$)。また、Favaら²⁴⁾の報告では急性心筋梗塞で冠疾患集中治療室に入室した2型糖尿病196例を調査し、汎網膜光凝固を受けた糖尿病網膜症群と網膜症発症前群の間に死亡率は有意差がなかった

が(23.5% vs 13.6%)、心不全の合併率は高率であった(22.7% vs 10.7%, $p < 0.05$)。

糖尿病網膜症における冠動脈疾患診断の問題点

糖尿病網膜症は冠動脈疾患を合併していても診断されていないことが多く、このことが冠動脈疾患による死亡・心筋梗塞・心不全のリスクが高いことに影響している可能性がある。東大病院で冠動脈血行再建術が施行された糖尿病網膜症例の20-30%は無症状であり、診断の契機は眼科・血管外科など他科の術前検査での安静時の心電図異常が多かった。しかし、無症状で安静時心電図に異常がない場合でも、糖尿病網膜症患者では約20%において狭窄病変が検出されるとの報告もあり(網膜症発症前糖尿病では1.5-6.5%)²⁵⁻²⁷⁾、本症例では冠動脈疾患を積極的に疑って負荷心電図などの検査を行わない限り診断は困難である。また、糖尿病網膜症の冠動脈疾患診断が遅れる理由としては、糖尿病に合併する傾向にある無症候性心筋虚血に加え、網膜症による視力低下に伴う身体的活動性の低下も関与していると考えられる(Fig. 2)。労作時狭心病を自覚していた患者が硝子体出血後に視力低下のため動かなくなり、狭心病が消失することもある。さらに糖尿病患者にとって視力低下が唯一の症状である場合、眼科以外の科を受診していないことも実際には多い。このような場合には眼科医が循環器科に紹介しなければ、突然死あるいは心筋梗塞・心不全発症まで診断されない可能性が高くなる。したがって、眼科医と連携し糖尿病網膜症患者の冠動脈疾患の診断を積極的に行う診療体系の確立が必要であると考えている。

冠動脈バイパス術の生命予後改善効果

無作為化比較試験であるBARI試験の結果、糖尿病を合併した冠動脈多枝病変患者ではカテーテル治療と比較してバイパス手術の生命予後改善効果が報告されている²⁸⁾。しかし、カテーテル治療は侵襲の点では優位性を持ち、さらに薬剤溶出性ステントの出現により成績向上が期待されているため、日常の臨床現場では糖尿病患者に対しても積極的にカテーテル治療が行われている。最近我々は、網膜症のない糖尿病患者ではバイパス手術・カテーテル治療のどちらを選択しても生命予後に違いはないが、糖尿病網膜症患者ではバイパス手術を施行せずカテーテル治療のみで治療する

Table 1 Studies of the effect of diabetic retinopathy on cardiac events

Study, Year(Reference)	Patients	Duration of follow-up(yr)	Measurement of eye examination	Endpoint
Klein <i>et al.</i> (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy), 1999(10)	966 younger-onset diabetic patients	16(median)	Baseline and years 4	CHD mortality confirmed by death certificates
	1,370 older-onset diabetic patients	8.5(median)		
Klein <i>et al.</i> (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy), 2004(11)	966 patients with type 1 diabetes	20	Baseline and years 4, 10, 14, 20	Self-reported angina Self-reported MI
Henricsson <i>et al.</i> 1997(12)	483 patients with an age at diagnosis of DM < 30 yr and 2,737 with an age at diagnosis of DM > 30 yr	3.4 ± 1.7(mean)	Baseline(the first visit during the study)	Cardiovascular death confirmed by death certificates
Mittinen H <i>et al.</i> 1997(13)	1,040 patients with type 2 diabetes	7	Baseline	CHD death or nonfatal myocardial infarction confirmed by medical records, autopsy records, or death certificates
Faglia <i>et al.</i> (Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes), 2002(14)	735 outpatients with type 2 diabetes screened for unknown CHD. Patients who had PDR, serum creatinine > 1.5 mg/dl, peripheral or cerebral arteriopathy were excluded.	5	Baseline	Cardiac events(cardiac death, MI, resting angina, and effort angina) confirmed by medical records
Torffvit <i>et al.</i> 2005(15)	462 type 1 diabetic patients with no previous history of heart disease at baseline	12	At least every other year	CHD events(MI, angina, heart failure) MI confirmed by medical records
Soedamah-Muthu <i>et al.</i> (EURODIB), 2004(16)	2,329 type 1 diabetes patients	7	Baseline	CHD incidence(MI, angina, CABG, resting ECG abnormalities) confirmed by medical charts

CI = confidence interval; CHD = coronary heart disease; DR = diabetic retinopathy; NPDR = nonproliferative DR; PDR = proliferative DR; CVD = cardiovascular disease; MI = myocardial infarction; DM = diabetes mellitus; HDL = high-density lipoprotein; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; CABG = coronary artery bypass surgery; ECG = electrocardiography.

Table 1 Continued

Events (n)	Status of retina	Adjusted for age and sex (95% CI)	Adjusted for age, sex, and other confounders (95% CI)	Confounders for which the investigators controlled
50	No DR	Hazard ratio : 1.00	Hazard ratio : 1.00	Duration of diabetes, HbA _{1c} , diastolic blood pressure, hypertension, urine protein, history of cardiovascular disease, pack-year smoked, daily doses of insulin, history of loss of tactile sensation
	Mild NPDR	3.9 (0.91 16.88)	1.9 (0.44 8.80)	
	Moderate NPDR	6.3 (1.40 29.01)	3.0 (0.65 14.35)	
	PDR	11.0 (2.59 46.88)	3.0 (0.66 13.61)	
	Macular edema	1.8 (1.02 3.26)	0.8 (0.43 1.66)	
	Two-step progression during the first 4 yr		1.2 (0.42 3.39)	
	Progression to PDR during the first 4 yr	Not reported	1.1 (0.36 3.62)	
Incidence of macular edema during the first 4 yr		1.0 (0.38 2.76)		
349	No DR	Hazard ratio : 1.00	Hazard ratio : 1.00	Duration of diabetes, HbA _{1c} , hypertension, urine protein, history of CVD, current smoking, pack-years smoked, diuretic use, history of loss of tactile sensation
	Mild NPDR	1.5 (1.22 1.85)	1.2 (0.95 1.53)	
	Moderate NPDR	1.9 (1.43 2.61)	1.2 (0.88 1.80)	
	PDR	2.0 (1.48 2.91)	1.4 (0.94 2.17)	
	Macular edema	1.5 (1.16 2.14)	1.1 (0.76 1.58)	
	Two-step progression during the first 4 yr		1.0 (0.74 1.38)	
	Progression to PDR during the first 4 yr	Not reported	2.0 (1.13 3.79)	
Incidence of macular edema during the first 4 yr		1.4 (0.78 2.62)		
124	Increasing severity of DR/ step	Odds ratio : Not reported	Odds ratio : 1. (1.0 1.5), p = 0.04	Age, sex, hypertension, neuropathy, past smoking and current smoking
101	Increasing severity of DR/ step		1. (1.0 1.5), p = 0.06	Age, sex, diastolic blood pressure, neuropathy, pulse pressure, past smoking, and current smoking
171	No DR	Relative risk : 1.00	Relative risk :	Age, sex, area-adjusted odds
	Mild NPDR	2.1 (1.3 3.2)		
	Moderate NPDR	3. (1.7 6.0)	Not reported	
	Severe NPDR and PDR	4. (2.7 8.6)		
255	No DR	ratio : 1	Odds ratio : 1	Age, sex, area, previous myocardial infarction, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, smoking, hypertension, urinary protein concentration, duration of diabetes, HbA _{1c}
	NPDR	1.3 (0.94 1.85)	1.3 (0.95 2.00)	
	PDR	2.3 (1.21 4.40)	2.1 (1.02 4.39)	
42	No DR	Unadjusted odds ratio : 1	Odds ratio : 1	Age, sex, diabetes duration, HbA _{1c} , abnormal scintigraphy
	NPDR	2.0 (1.14 3.78)	2.3 (1.06 5.31)	
56	No DR	Unadjusted relative risk : 1.00	Relative risk : 1.00	Presence of albuminuria
	Background DR	Not reported	Not reported	
	Sight-threatening DR defined by clinically significant macular edema and/or severe NPDR or clinically significant macular edema and/or PDR	4. (95% CI was not reported, p < 0.05)	Association was not significant	
41	No DR	Unadjusted relative risk : 1.00	Relative risk : 1.00	Presence of albuminuria
	Background DR	Not reported	Not reported	
	Sight-threatening DR defined by clinically significant macular edema and/or severe NPDR or clinically significant macular edema and/or PDR	3. (95% CI was not reported, p < 0.05)	Not reported	
151	No DR	Age, DM duration-adjusted odds ratios : 1	Odds ratio : Not reported	Presence of albuminuria
	DR	1.6 (1.09 2.60)	Association was not significant.	

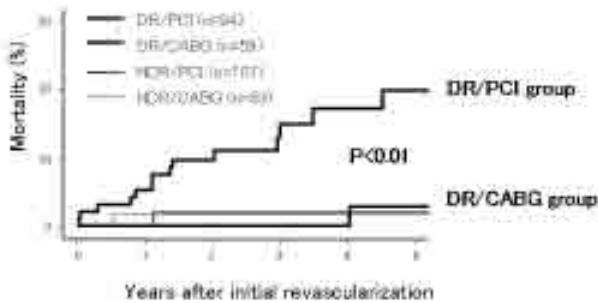


Fig. 3 Kaplan-Meier estimates of mortality following the initial revascularization procedure according to retinal status and with respect to coronary artery bypass surgery

Patients who did not undergo coronary artery bypass surgery were treated only with percutaneous coronary intervention.

PCI = percutaneous coronary intervention; NDR = no diabetic retinopathy. Other abbreviations as in Table 1.

と生命予後不良であることを明らかにした (Fig. 3)²⁹⁾. すなわち、バイパス手術の生命改善効果は糖尿病網膜症患者で大きく発揮されるといえる。カテーテル治療と比較したバイパス手術の生命予後改善効果は、現存する病変だけでなく“将来”の新規病変も含んでバイパスすることによって考えられる³⁰⁾。バイパス手術自体が“将来”の新規病変発症を予防するわけではないが、新規病変によるイベントを致死的でないものにする効果があると考えられる。したがって、網膜症のない糖尿病患者と比較して糖尿病網膜症患者は新規病変出現のリスクは高いため、バイパス手術を施行するか否かの選択が生命予後に影響したと考えられる。一方、網膜症のない糖尿病患者では新規病変出現のリスクは低く、バイパス術・カテーテル治療のどちらを選択しても生命予後は良好で差を認めなかったと考えられる。

糖尿病網膜症患者における薬剤溶出性ステント留置後成績³¹⁾

このように冠動脈疾患による死亡・心筋梗塞発症のリスクが高い糖尿病網膜症患者に対しては生命予後改善を目的としたバイパス手術が第一選択と考えている。しかし、糖尿病網膜症患者に対してもカテーテル治療が可能なら積極的に施行されている。東大病院では2004年4月・2005年12月に337例に薬剤溶出性ステントが留置されている。当院患者の特徴は平均年齢66.5歳、糖尿病合併率47%、3枝病変32%、1例当た

りの平均挿入ステント数は2.5本と、欧米のレジストリ試験 e-Cypher の平均年齢61.7歳、糖尿病合併率28.6%、3枝病変24%、平均挿入ステント数は1.4本と比較すると高齢で糖尿病合併率が高く、多枝病変が多いことである。その結果、欧米の無作為化比較試験・レジストリ試験より成績は不良で、1年 target-vessel failure (心臓死、心筋梗塞、target-vessel revascularization) 率は21%であり、その大部分は target-vessel revascularization であった。これを糖尿病網膜症の病期別に調査すると、非増殖性網膜症患者の1年 target-vessel failure 率は57%と極めて高率であった (Fig. 4)。非増殖性網膜症と target-vessel failure の相関は、網膜症病期別の患者背景の違い、ステント数、ステント径などの因子を含めた多変量解析後も有意であった。

糖尿病網膜症患者の冠動脈バイパス術後成績

冠動脈疾患を合併した糖尿病網膜症患者では早急にバイパスグラフトが確立されることが望ましく、進行した網膜症病期でのバイパス手術は長期生命予後が不良であることがわかっている。網膜症のない糖尿病患者に施行すれば12年生存率82%と非糖尿病患者と同等に良好であるが、軽度～中等度の非増殖性網膜症患者56%、重症の非増殖性網膜症患者36%、増殖性網膜症患者18%と網膜症進行と比例して生命予後不良になる傾向がみられる³²⁾。これは糖尿病網膜症が進行すれば心機能・腎機能も低下し、術後の心不全再発・遷延が多いことが主な原因となっていると考えられる³³⁾。増殖性網膜症患者では糖尿病性心筋症による心機能低下・糖尿病性腎症による腎機能低下が不可逆的に進行し、バイパス手術だけでは心機能回復は困難であることを示唆する結果と考えている。

糖尿病網膜症病期を考慮した冠動脈血行再建術戦略 (Fig. 5)

冠動脈疾患を合併する糖尿病患者の生命予後を改善するためには各糖尿病網膜症病期に特徴的な患者背景・心事故発症のリスク、冠動脈血行再建術後成績を考慮して戦略を立てるのが適切と思われる。網膜症発症以前は心機能・腎機能は正常なことが多く、新規病変出現のリスクは低いいため、カテーテル治療を選択しても良いと考えられる。しかし、非増殖性網膜症病期は薬剤溶出性ステント留置後 target-vessel failure 率が

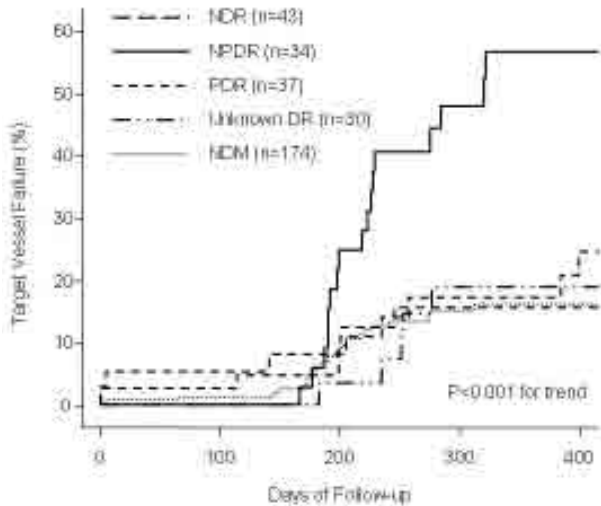


Fig. 4 Kaplan-Meier cumulative-event curves for target-vessel failure (composite of death from cardiac causes, myocardial infarction, and target-vessel revascularization) among patients who received sirolimus-eluting stents, according to the diabetic and retinal status
 NDM = non-diabetic patients. Other abbreviations as in Table 1, Fig. 3.

高いだけでなく、新規病変出現による冠動脈疾患による死亡・心筋梗塞発症リスクも高いためバイパス手術を第一選択とするのが望ましい。非増殖性網膜症病期は3-5年で増殖性網膜症病期に移行することが多く、この間にカテーテル治療を繰り返し心機能低下・腎機能低下を伴った増殖性網膜症病期に移行させてしまうのは避けるべきである。すべての増殖性網膜症病期の患者が心機能低下・腎機能低下を合併しているわけではないが、合併していればバイパス手術だけでは心機能の回復は困難ではないかと思われる。また、非増殖性網膜症病期に冠動脈バイパス術を施行した後増殖性網膜症病期に移行した症例は、腎機能・心機能ともに

文 献

- 1) Ferris FL, Davis MD, Aiello LM: Treatment of diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1999; **341**: 667 - 678
- 2) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, Nguyen HV, Aiello LM, Ferrara N, King G: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1480 - 1487
- 3) Lip PL, Belgore F, Blann AD, Hope-Ross MW, Gibson JM, Lip GY: Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: Relationship to endothelial

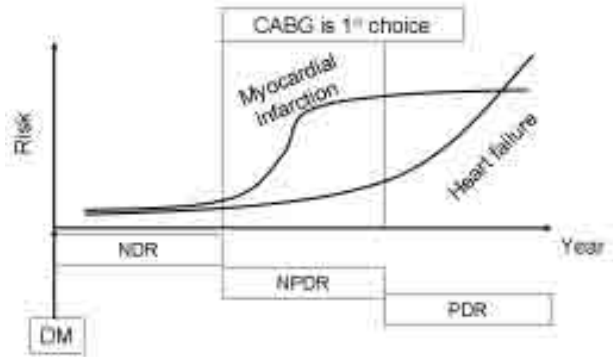


Fig. 5 Diabetic retinopathy as a guide for treatment strategy in coronary revascularization
 Abbreviations as in Table 1, Fig. 3.

良好である症例が多いという印象を持っている。また、初回カテーテル治療時、網膜症がなくとも5-10年後には非増殖性網膜症病期・増殖性網膜症病期に移行する可能性があるため、常に患者がどの網膜症病期にいるのかを考慮しておく必要がある。

ま と め

糖尿病の死因の第1位は冠動脈疾患であり、心臓外科医の使命は適切な時期にバイパス手術を施行することにより、糖尿病患者の平均寿命を改善することである。糖尿病網膜症患者は新規病変出現による冠動脈疾患による死亡・心筋梗塞のリスクが高く、バイパス手術により生命予後改善効果が最も享受できるグループである。しかし、心機能低下・腎機能低下が進行する増殖性糖尿病網膜症病期でのバイパス手術は術後心不全遷延・再発をきたしやすいため、非増殖性糖尿病網膜症病期での早期バイパス手術が望ましい。非増殖性糖尿病網膜症病期での冠動脈疾患早期診断が重要となるため眼科医と連携した診療体系の確立も必要である。

- lial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; **41**: 2115 - 2119
- 4) Malik RA, Li C, Aziz W, Olson JA, Vohra A, McHardy KC, Forrester JV, Boulton AJ, Wilson PB, Liu D, McLeod D, Kumar S: Elevated plasma CD105 and vitreous VEGF levels in diabetic retinopathy. *J Cell Mol Med* 2005; **9**: 692 - 697
- 5) Skopinski P, Rogala E, Duda-Krol B, Lipinska A, Sommer E, Chorostowska-Wynimko J, Szaflik J, Partyka I, Skopinska-Rozewska E: Increased interleukin-18 content and angiogenic activity of sera from diabetic (Type 2) patients with background retinopathy. *Diabetes Compli-*

- cations 2005; **19**: 335 - 338
- 6) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991; **98** (5 Suppl): 823 - 833
 - 7) Caird FI, Pirie A, Ramsell TG: *Diabetes and the Eye*. Blackwell Scientific Publications Inc, Oxford, England, 1969; p 98
 - 8) Davis MD, Hiller R, Magli YL, Podgor MJ, Ederer F, Harris WA, Long JW, Haug GA: Prognosis for life in patients with diabetes: Relation to severity of retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; **77**: 144 - 170
 - 9) Helbig H, Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH: Life expectancy of diabetic patients undergoing vitreous surgery. *Br J Ophthalmol* 1996; **80**: 640 - 643
 - 10) Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999; **117**: 1487 - 1495
 - 11) Klein BE, Klein R, McBride PE, Cruickshanks KJ, Palta M, Knudtson MD, Moss SE, Reinke JO: Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 1917 - 1924
 - 12) Henricsson M, Nilsson A, Heijl A, Janzon L, Groop L: Mortality in diabetic patients participating in an ophthalmological control and screening programme. *Diabet Med* 1997; **14**: 576 - 583
 - 13) Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Retinopathy predicts coronary heart disease events in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; **19**: 1445 - 1448
 - 14) Faglia E, Favales F, Calia P, Paleari F, Segalini G, Gamba PL, Rocca A, Musacchio N, Mastropasqua A, Testori G, Rampini P, Moratti F, Braga A, Morabito A: Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD): Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 2002; **25**: 2032 - 2036
 - 15) Torffvit O, Löestam-Adrian M, Agardh E, Agardh CD: Nephropathy, but not retinopathy, is associated with the development of heart disease in type 1 diabetes: A 12-year observation study of 462 patients. *Diabet Med* 2005; **22**: 723 - 729
 - 16) Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Redoldi P, Michel G, Manes C, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group: Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 2004; **27**: 530 - 537
 - 17) Margonato A, Gerundini P, Vicedomini G, Gilardi MC, Pozza G, Fazio F: Abnormal cardiovascular response to exercise in young asymptomatic diabetic patients with retinopathy. *Am Heart J* 1986; **112**: 554 - 560
 - 18) Perez JE, McGill JB, Santiago JV, Schechtman KB, Waggoner AD, Miller JG, Sobel BE: Abnormal myocardial acoustic properties in diabetic patients and their correlation with the severity of disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 1154 - 1162
 - 19) Hiramatsu K, Ohara N, Shigematsu S, Aizawa T, Ishihara F, Niwa A, Yamada T, Naka M, Momose A, Yoshizawa K: Left ventricular filling abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus and improvement by a short-term glyceic control. *Am J Cardiol* 1992; **70**: 1185 - 1189
 - 20) Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Morioka S, Yoshikawa J: Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 935 - 941
 - 21) Annonu AK, Fattah AA, Mokhtar MS, Ghareeb S, Elhendy A: Left ventricular systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; **14**: 885 - 891
 - 22) Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharrett AR, Hubbard LD, Folsom AR, Klein R: Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005; **293**: 63 - 69
 - 23) Brown HB, Waugh NR, Jennings PE: Microangiopathy as a prognostic indicator in diabetic patients suffering from acute myocardial infarction. *Scott Med J* 1992; **37**: 44 - 46
 - 24) Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF: Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993; **16**: 1615 - 1618
 - 25) Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V: Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: Who to screen. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1396 - 1400
 - 26) Gokcel A, Aydin M, Yalcin F, Yapar AF, Ertorer ME, Ozsahin AK, Muderrisoglu H, Aktas A, Guvener N, Akbaba M: Silent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003; **40**: 176 - 180
 - 27) Araz M, Celen Z, Akdemir I, Okan V: Frequency of silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients and the relation with poor glyceic control. *Acta Diabetol* 2004; **41**: 38 - 43
 - 28) The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; **335**: 217 - 225
 - 29) Ohno T, Ando J, Ono M, Morita T, Motomura N, Hirata Y, Takamoto S: The Beneficial effect of coronary-artery-bypass surgery on survival in patients with diabetic retinopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; **30**: 881 - 886
 - 30) Gersh BJ, Frye RL: Methods of coronary revascularization - things may not be as they seem. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2235 - 2237
 - 31) Ohno T, Takamoto S, Ando J, Morita T, Fujita H, Hirata Y, Shigeeda T, Hirose A, Nagai R: Diabetic retinopathy and coronary implantation of sirolimus-eluting stents. *J Intervent Cardiol* 2007; **20**: 122 - 131
 - 32) Ono T, Kobayashi J, Sasako Y, Bando K, Tagusari O, Niwaya K, Imanaka H, Nakatani T, Kitamura S: The impact of diabetic retinopathy on long-term outcome following coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 428 - 436
 - 33) Ono T, Ohashi T, Asakura T, Ono N, Ono M, Motomura N, Takamoto S: Impact of diabetic retinopathy on cardiac outcome after coronary artery bypass graft surgery: Prospective observational study. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**: 608 - 612