◇ “糖尿病心血管并发症的药物进展”专栏 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jun; 31(6): 752-763

黄酮类化合物防治糖尿病微血管病变的研究进展

郭　苏[1,2]，秦小江[2,3]，江雪露[2,4]，方梦薇[1,2]，满　志[2,4]，孟　欣[2,4]，郑志发[5]，赵良渊[4]，施熠炜[6]，侯晓敏[1,2]

[1]山西医科大学基础医学院，太原 030001，山西；
[2]山西医科大学环境暴露血管疾病研究所，太原 030001，山西；
[3]山西医科大学公共卫生学院，太原 030001，山西；
[4]山西医科大学医学科学院，太原 030001，山西；
[5]山西省白求恩医院心胸外科，太原 030032，山西；
[6]山西医科大学第一医院呼吸与危重症医学科，太原 030001，山西

摘要　糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的常见代谢性疾病。长期高血糖可损伤全身微血管，包括视网膜、肾小球、神经营养血管及心肌微小冠状动脉等，临床表现为糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy, DR）、糖尿病肾病（diabetic kidney disease, DKD）、糖尿病神经病变（diabetic neuropathy, DN）和糖尿病心肌病变（diabetic cardiomyopathy, DCM）。这些并发症严重影响患者生活质量，甚至危及生命。糖尿病微血管病变的发病机制与高血糖诱导的代谢途径异常激活、氧化应激及炎症反应等密切相关，最终导致微血管内皮功能损伤、基底膜增厚和微循环障碍。黄酮类化合物作为一类广泛存在于植物中的天然产物，具有抗炎、抗氧化和保护血管内皮等多种生物活性，在防治糖尿病微血管病变方面展现出巨大潜力。本文综述了近年来黄酮类化合物在该领域的研究进展，并探讨了其在临床应用中的挑战和未来发展方向，以期为后续开发和应用提供参考。

关键词　黄酮类化合物；糖尿病；微血管病变

中图分类号：R587.2；R282.71
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)06-0752-12
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.06.004

糖尿病（diabetes mellitus, DM）是一种慢性代谢性疾病，主要特征为慢性高血糖，其病因是胰岛素分泌不足、胰岛素作用缺陷或两者同时存在[1]。糖尿病的患病率正在逐年上升，根据国际糖尿病联合会 2025 年发布的第 11 版糖尿病地图，全球 20～79 岁成年人中约 11.1%（约每九人中有一人）患有糖尿病，且超过四分之一未被诊断。该报告还预测，到 2050 年，这一人群将增至 8.53 亿，较当前增长 46%[2]。高血糖导致全身微血管（包括视网膜、肾小球、神经营养血管等）的广泛损伤，糖尿病微血管并发症是由糖尿病引发的血管病变，主要影响人体微小血管丰富的器官，由于肾脏和眼睛的微血管分布最为密集，且神经及心肌的营养供应也依赖于微血管，因此微血管并发症主要表现为糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy, DR）、糖尿病肾病（diabetic kidney disease, DKD）、糖尿病神经病变（diabetic neuropathy, DN）以及糖尿病心肌病变（diabetic cardiomyopathy, DCM）等临床常见类型[3-4]。糖尿病及其微血管病变发病机制复杂，传统的治疗药物存在许多副作用和不良反应，这一现状显著制约了当前糖尿病治疗药物的研发及临床应用。近些年来，天然化合物的药理活性逐渐成为多学科的研究热点，尤其是黄酮类化合物，因其潜在的抗糖尿病特性而受到广泛关注[5]。本文通过对黄酮类化合物防治糖尿病

2025-07-23 收稿　2025-08-11 修回
国家自然科学基金青年基金项目（82204042）；国家自然科学基金面上项目（82373622）；山西省科技创新人才团队（青年）项目（202304051001038）；山西省科技合作交流专项项目（区域合作项目）（2022040411022）；国家卫生健康委员会尘肺病重点实验室开放课题（NHC202307）；山西省高等教育“百亿工程”科技引导专项（BYJL067）
郭苏，女，硕士研究生，研究方向：微血管药理学、病理生理学及天然产物的保护作用研究。
E-mail: guosu142511@163.com
侯晓敏，通信作者，女，博士，副教授，硕导，研究方向：微血管药理学、病理生理学及天然产物的保护作用研究。
E-mail: xiaominhou@sxmu.edu.cn

微血管病变的研究进展进行综述，旨在对糖尿病微血管治疗药物的开发起到一定的引导作用。

1　黄酮类化合物的概述

黄酮类化合物作为一类关键的植物次生代谢产物，含有 15 个碳原子，其基本结构由两个苯环（A 环与 B 环）通过一个吡喃杂环（C 环）连接而成，在结构上，黄酮类化合物是由 C6-C3-C6 结构构成的功能性芳香族化合物[6]。基于 B 环与中央吡喃环（C 环）的连接位点（如 C-2 或 C-3）、C 环的共轭双键数量与位置（不饱和度）以及含氧取代基的氧化程度（如羟基或甲氧基），黄酮类化合物可以被系统地划分为多个亚类，包括黄酮、异黄酮、黄烷酮、黄酮醇、查尔酮、黄烷醇、花青素等[7]。该类化合物呈现苷元形态，在天然状态下既可独立存在，亦可通过与糖基结合形成糖苷衍生物，或经甲基化修饰生成甲基化衍生物，因此其天然存在形式包括苷元、糖苷和甲基化衍生物三种类型[8-9]。大量研究发现，黄酮类化合物是一种广泛存在于蔬菜、水果及植物中的多酚类化合物，目前已有超过 4 000 种不同的黄酮类化合物被科学家们发现并鉴定[9]。黄酮类化合物具有多元化的生物活性及药理作用，如抗氧化、抗炎、抗癌、抗糖尿病、神经保护和心脏保护作用等[10]。另外，相较于人工合成药物，黄酮类化合物作为天然来源的生物活性成分，同时兼具更低毒性和更易获取性的优势。因此在膳食补充剂开发、药物制剂研制及临床医疗实践等领域发挥着不可替代的重要作用。黄酮类化合物的基本分子结构、分类和生物活性见 Fig.1。

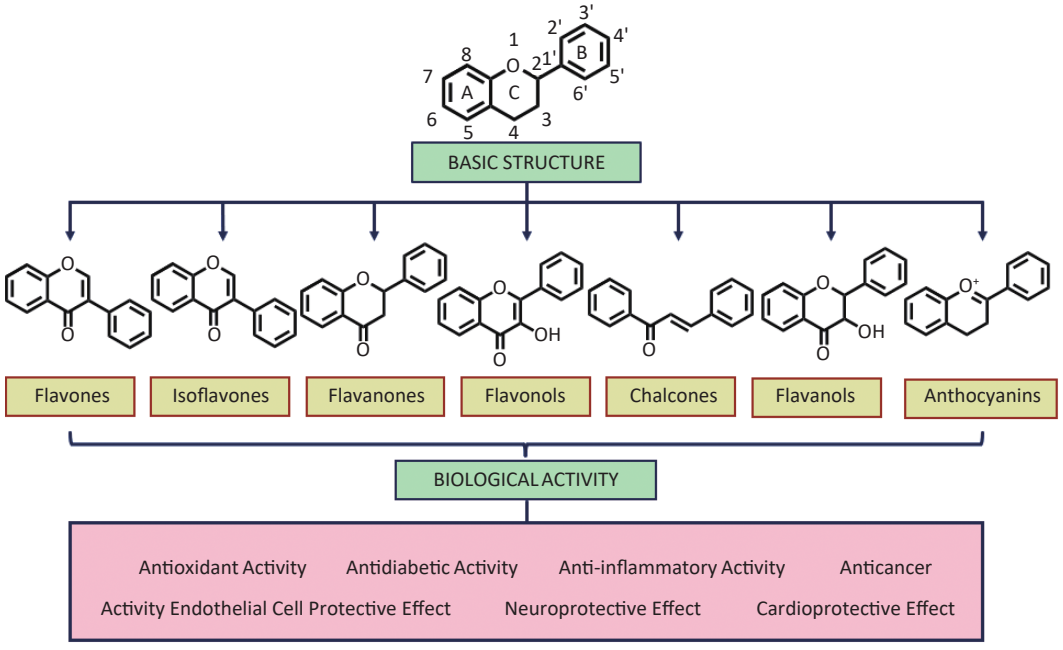


Fig.1　The basic molecular structure of flavonoids, classification, and biological activities

2　糖尿病微血管病变的发病机制

高血糖是糖尿病的核心特征，由代谢异常引发的分子网络驱动并维持[11]。在高血糖状态下，活性氧（reactive oxygen species, ROS）的过度产生超过抗氧化防御系统的清除能力，导致氧化应激[12]。氧化应激介导的多条分子通路被激活，从而加剧高血糖及其微血管病变。蛋白激酶 C（protein kinase C, PKC）信号通路是氧化应激诱导的一个关键信号通路。PKC 的过度激活，增加血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、转化生长因子-β（transforming growth factor beta, TGF-β）的表达，改变血流动力学和血管通透性，诱导胞外基质累积、基底膜增厚和异常血管增生[13]。PKC 介导的异常信号通路可上调血管紧张素Ⅱ、内皮素-1（endothelin-1, ET-1）等缩血管因子，也可抑制内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase, eNOS）活性，减少一氧化氮（nitric oxide, NO）生成或生物可用性下降，诱导血管舒缩功能障碍[14]。长期高血糖还会导致晚期

糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的形成。AGEs 与细胞外基质蛋白(如胶原、弹性蛋白)发生糖基化交联,导致血管壁弹性下降、基底膜增厚并丧失可塑性[15]。AGEs 在血管壁中累积,与晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)相互作用,激活下游信号通路,诱导内皮细胞功能障碍、血管通透性增加和炎症反应[16]。

此外,高血糖还会激活多元醇通路。在该通路中,过量葡萄糖首先通过醛糖还原酶的催化作用生成山梨醇,其反应消耗大量烟酰胺二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH),损害了细胞再生谷胱甘肽等抗氧化物质的能力,还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽(GSH/GSSG)比值下降,导致 ROS 水平上升,加剧氧化应激。随后山梨醇在山梨醇脱氢酶的介导下进一步代谢为果糖[17]。山梨醇和果糖在细胞内积累导致其渗透压增高,引起细胞肿胀和代谢紊乱,加剧微血管损伤[18]。另一个受慢性高血糖影响的代谢通路是己糖胺生物合成通路。在此通路中,高血糖可使果糖-6-磷酸转入己糖胺生物合成通路,生成尿苷二磷酸-N-乙酰葡糖胺(UDP-GlcNAc)并引起蛋白质的 O-连接的 N-乙酰葡糖胺(O-GlcNAc)修饰增加,影响信号传导和基因表达[19]。己糖胺途径活化会促进促纤维化因子(如 TGF-β1、PAI-1)及基底膜成分(如Ⅳ型胶原、层粘连蛋白)表达过度,诱导血管壁重塑,从而损害微血管通透性和微动脉硬化[20]。

过量的 ROS 不仅直接损伤内皮细胞(ECs)的 DNA,脂质和蛋白质,还通过激活细胞内下游炎症信号通路间接损伤细胞[21]。炎症是糖尿病微血管病变发病机制中的关键因素,慢性高血糖及过量 ROS 会诱发一种促炎状态,其特征是多种促炎细胞因子(如 TNF-α、IL-6、IL-1β)及黏附分子(如 ICAM-1、VCAM-1)表达上调[22],这些分子促进炎症细胞向血管内皮的聚集与黏附,导致血管局部炎症反应和 ECs 损伤。高血糖状态下,ROS 和 NLRP3 炎性小体的激活是启动炎症信号的关键,通过 NF-κB、MAPK、JNK 等炎症相关信号通路驱动 IL-6、IL-8、IL-17 等炎症基因表达上调,导致全身炎症反应进一步放大[23]。在炎症环境中,PI3K/AKT 通路直接激活 NF-κB,诱导 COX-2 等基因的表达,并增强 Caspase-3 的活性,从而介导 ECs 凋亡[24]。高血糖引起的氧化应激与炎症相互促进,使血管内皮持续受损并触发进一步的损伤反应。

综上所述,糖尿病微血管病变的发病机制涉及高血糖诱导的多条代谢通路紊乱、氧化应激和炎症反应的相互作用,见 Fig.2。在微血管结构和功能上表现为一系列的特征性损伤:血管内皮功能障碍(NO 减少、炎症因子及黏附分子上调、ECs 凋亡等),血管结构改变(基底膜增厚、血管通透性增加、血管屏障功能丧失等),微循环障碍(血流灌注不足和毛细血管闭塞等),最终形成典型的微血管病变。

3 黄酮类化合物在糖尿病并发症中对微血管病变的防治作用

糖尿病的慢性并发症涉及多个靶器官的损伤,包括肾脏、心脏、视网膜和神经。各病理表现见 Fig.3。以下为具体的黄酮类化合物防治糖尿病微血管并发症的作用机制,见 Tab.1。

3.1 黄酮类化合物对视网膜微动脉及毛细血管的保护作用 DR 的关键病理表现为微动脉及毛细血管基底膜增厚、血管通透性增高、局部微动脉瘤形成、微血管闭塞等[25],最终导致渗出、出血和新生血管生成。橙皮素主要存在于柑橘类水果(如橙子、橘子、柠檬)中,能够增强毛细血管的韧性、维护其结构完整性,降低其脆性及出血风险[26]。柚皮素在人视网膜内皮细胞(human retinal endothelial cells, HRECs)高糖伤害模型中,通过上调三磷酸鸟苷环化水解酶 1/内皮型一氧化氮合酶(GTPCH1/eNOS)通路,提升 eNOS 表达及 NO 产量,改善视网膜微动脉的内皮依赖性舒张功能,保护视网膜 ECs 与稳定微血管床[27]。在体外高糖诱导的 HRECs 模型中,山柰酚显著抑制 ERRα 活性,减少 HRECs 的增殖、迁移和管形成;同时下调 VEGF 表达、上调抗血管形成因子(如 TSP-1、ADAMTS-1),提示其通过抑制新生微血管形成来保护视网膜微循环[28]。在链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导大鼠 DR 模型中,槲皮素恢复了视网膜内、外核层厚度,增加了视网膜神经节细胞数量,缓解微血管渗漏与血-视网膜屏障破坏,减少微血管瘤形成。还可降低 VEGF 和 ICAM-1 的水平,抑制病理性血管增生和内皮黏附

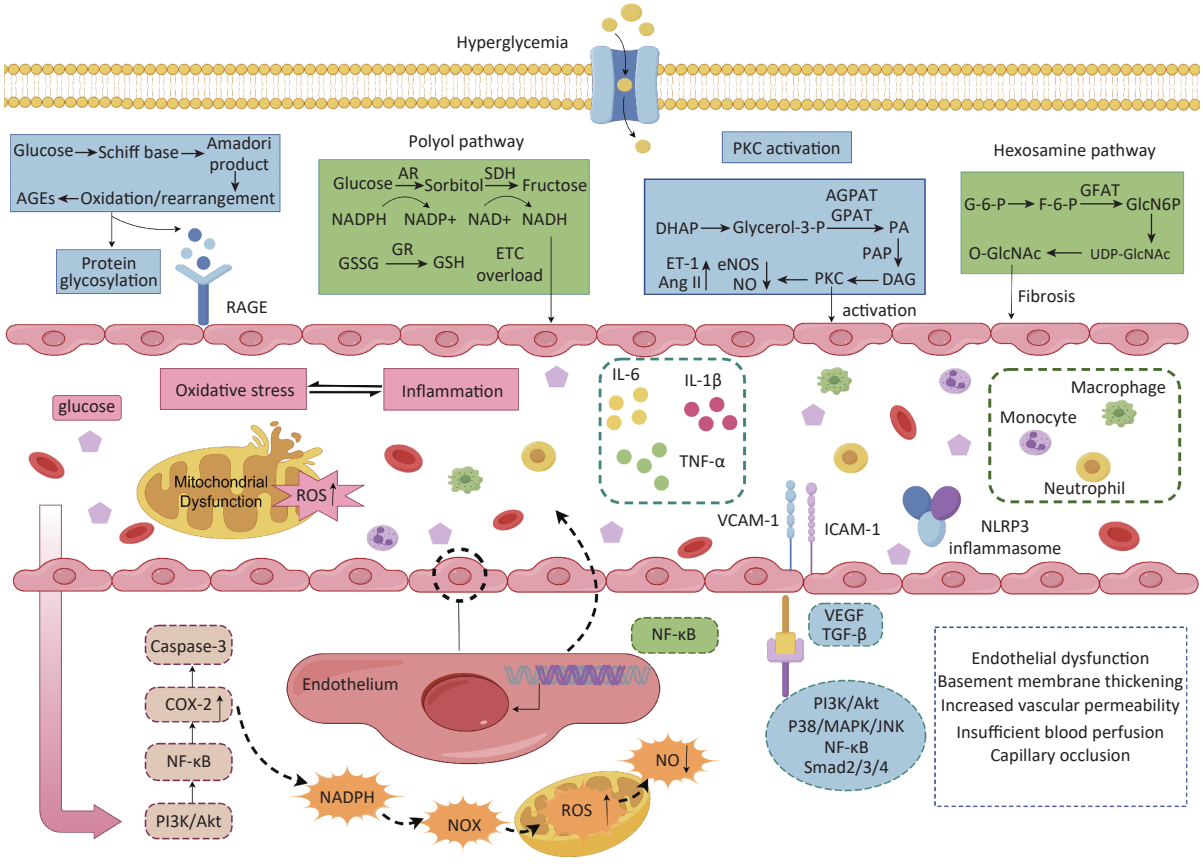


Fig.2　The pathogenesis of diabetic microvascular complications(by figdraw.com)

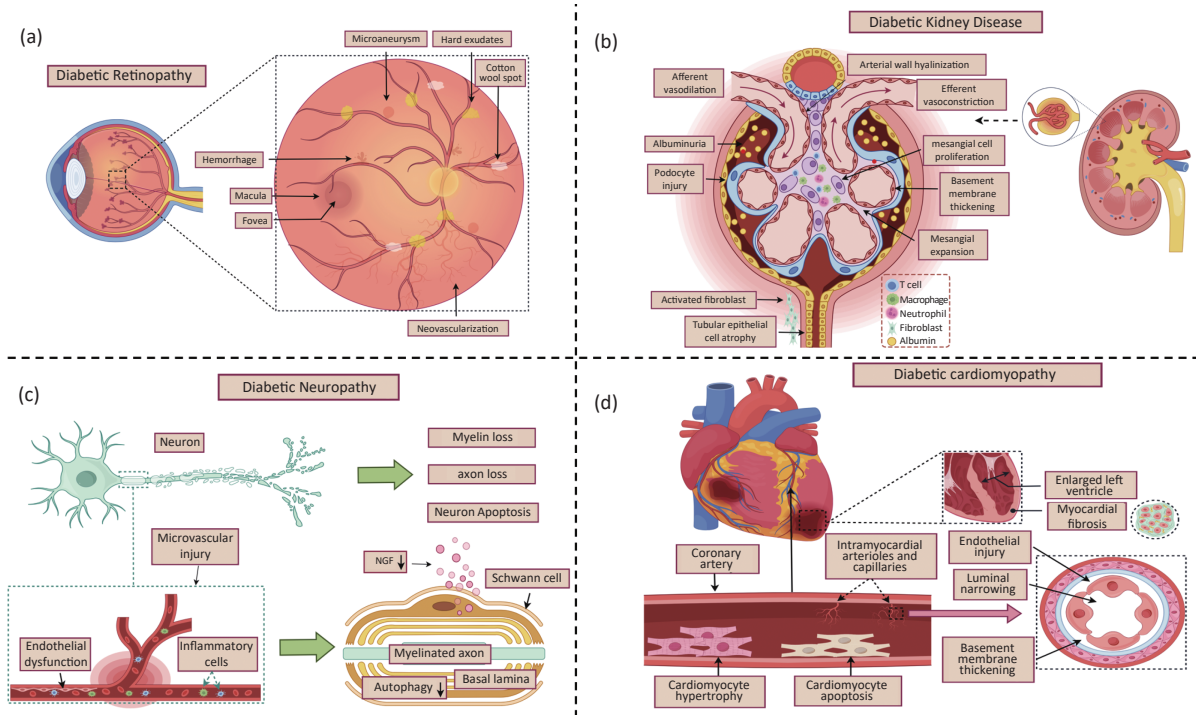


Fig.3　Pathological manifestations of diabetic microvascular complications in different target organs (by figdraw.com)

分子介导的炎症渗漏，有效保护了视网膜微动脉及毛细血管的结构与功能完整性[29]。木犀草素具有多种药理作用，其来源广泛，既可提取自金银花、薄荷等药用植物，也可从胡萝卜、芹菜、甜椒

Tab.1 Flavonoids and their mechanism of action in diabetic microangiopathy

Classification	Flavonoids	Sources	Mechanisms	Ref
Flavonols	Quercetin	Vegetables, tea, nuts, seed, fruits, red wine	(DR):↑ganglion cell number and retinal thickness, ↓ BRB breakdown, VEGF, ICAM-1 level, ↓ vascular permeability and leakage (DKD): ↓ EGFR/Erk1/2 signaling pathway → ↓ podocyte apoptosis,↑ Nrf2/HO-1 pathway → ↓ iron-driven lipid peroxidation (DN):↑Slit-2, Netrin-1 expression, ↓ Rho/ROCK signaling pathway overactivation →↑ nerve axon growth and regeneration,↑ nerve conduction ↑AMPK/PGC-1α pathway → ↓ mitochondrial morphology and dysfunction, ↓ ROS generation → protection of Schwann cells (DMC):↑ Nrf2 pathway → ↓ ROS level, cardiomyocyte apoptosis,↑ AMPK signaling pathway →↑ eNOS activity, microvascular density, blood flow	[29] [34-35] [41-42] [48-49]
	Rutin	Buckwheat, tobacco, citrus fruits, tea, asparagus	(DN): ↓ NLRP3 inflammasome activity → ↓ IL-1β, IL-18 secretion,↑ blood perfusion (DCM):↑ capillary density, permeability →↑ myocardial perfusion ↓ MMP/TGF-β1 imbalance →↑ myocardial function, ↓cardiac remodeling	[45] [52]
	Kaempferol	Broccoli, apples, grapes, onions, herbs	(DR): ↓ERRα activity, ↓ cell proliferation, migration, tube formation, ↓ VEGF expression,↑TSP-1,ADAMTS-1 level→↓angiogenic effects (DKD): ↓RhoA/Rho kinase activity → ↓smooth muscle cell contraction and ECM hyperplasia,↑ hemodynamic disturbance	[28] [36]
Flavanones	Hesperetin	Lemons, limes, Oranges, grapefruits, citrus	(DR):↑capillary resilience, maintain structural integrity, ↓fragility, and hemorrhage risk	[26]
	Naringenin naringin	Pomelos, lemons, limes, oranges, grapefruits, citrus	(DR):↑GTPCH1/eNOS pathway →↑eNOS activity and NO generation, retinal endothelial cells (DKD): ↓AGEs-RAGE, IL-1β, TNF-α levels → ↓ inflammatory cell adhesion and infiltration (DMC): ↓Bax/Caspase-3 expression → ↓ myocardial fibrosis, basement membrane thickness ↑ Nrf2 signaling, ↓ NF-κB signaling, ↓ ROS generation, and inflammatory cells →↑ cardiomyocytes, endothelial cells (DMC): induce ERK1/2, PKCδ, Akt phosphorylation →↑ Nrf2 nuclear translocation, antioxidant gene expression → ↓ apoptosis ↓ ROS level → ↓ mitochondrial membrane potential depolarization, Caspase-3 activity	[27] [37] [50] [51]
Flavones	Luteolin	Lonicera japonica, peppermint, carrots, capsicum annuum, celery	(DR): modulation of the NLRP3/NOX4 signaling pathway→↓NLRP3,NOX4,TXNIP,NLRP1 expression,↓retinal cell apoptosis,↑integrity of the microvascular structure (DKD):↓ type IV collagen deposition, TGF-β1 level→↑basement membrane abnormalities (DN):↑Nrf2/HO-1 signaling pathway→↓MDA level,↑SOD activity,↓oxidative stress→↑nerve blood flow induction GAP-43 expression→neurite growth	[30] [33] [43]

Continued from Tab. 1

Classification	Flavonoids	Sources	Mechanisms	Ref
	Baicalein baicalin	Scutellaria baicalensis	(DR):↓pVEGF-R2 level→↓NOX2 activity and ROS generation→↓oxidative damage of endothelial cells, ↓GFAP and VEGF expression in Müller cells, ↓vascular abnormality, and ganglion cell loss (DKD)↑Nrf2 signaling pathway,↑HO-1, NQO-1 expression→↓MDA,↑SOD,CAT level,↓Erk1/2, JNK,P38 phosphorylation→↓pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, MCP-1, and TNF-α level)	[31] [38]
Flavanols	Catechin	Tea, cocoa, grapes, apples, legumes	(DN):↑NO level, ↓ET-1level→↓nerve injury,↑nutritional support	[46]
	Epigallocatechin-3-gallate	Camellia sinensis	(DMC):↑AMPK/mTOR signaling pathway→↑cardiomyocyte,pericyte autophagy in microvessels ↓TGF-β1/MMPs signaling →↓myocardial interstitial deposition→↑microvascular function	[53]
Isoflavones	Genistein puerarin	Soybeans and other plants, Pueraria lobata	(DKD):↑SIRT1expression, AMPK/mTOR pathway→↑podocyte autophagy→↓urinary protein,renal injury (DN):↓oxidative stress, endothelial dysfunction ↑NGF level,microvascular dysfunction	[39] [44]

等蔬菜中获得。在 STZ 诱导大鼠 DR 模型中，木犀草素通过调控 NLRP3/NOX4 信号通路，抑制视网膜组织中 NLRP3、NOX4、TXNIP 及 NLRP1 蛋白表达，减少视网膜 ECs 和周细胞的凋亡和脱落，显著降低视网膜微动脉痉挛及基膜增厚，保护微血管结构完整性[30]。黄芩素的核心来源为植物黄芩的干燥根，其作为 12/15-脂氧合酶抑制剂，降低磷酸化血管内皮生长因子受体 2（pVEGF-R2）水平来抑制 NOX2 活性及 ROS 生成，减轻 ECs 氧化损伤与保护视网膜微血管，还显著降低 Müller 细胞的胶质纤维酸性蛋白与 VEGF 表达，可减轻视网膜血管异常并减少神经节细胞丢失[31]。

3.2　黄酮类化合物对肾小球小动脉及毛细血管的改善作用　DKD 的关键病理表现为肾小球基底膜增厚、系膜细胞和基质增生/扩张、小动脉壁玻璃样变、足细胞损伤，进而引发高滤过、蛋白尿、肾功能下降[32]。在 DM 小鼠模型中，木犀草素可显著抑制肾脏组织内Ⅳ型胶原蛋白沉积、纤维连接蛋白的合成及下调 TGF-β1 的表达水平，减少系膜细胞增生，改善肾小球小动脉和毛细血管基底膜结构异常[33]。槲皮素常见于水果、谷物、蔬菜、红酒中，在 db/db 小鼠及高糖诱导的原代足细胞中，通过抑制表皮生长因子受体/细胞外信号调节激酶 1/2（EGFR/Erk1/2）信号通路，减少足细胞凋亡，改善足突结构和肾小球滤过屏障。在 DKD 大鼠及高糖处理的 HK-2 细胞模型中，槲皮素激活核因子 E2 相关因子 2 /血红素加氧酶 1（nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1）通路，抑制铁依赖性脂质过氧化，减轻肾小球微血管氧化损伤[34-35]。山柰酚广泛存在于多种植物、水果和蔬菜中，如茶叶、西蓝花、苹果、葡萄、洋葱等，可通过下调 RhoA/Rho 激酶活性，减少肾小球小动脉平滑肌细胞的收缩和细胞外基质增生，改善血流动力学紊乱[36]。柚皮素在 STZ 诱导大鼠 DKD 模型中，通过抑制 AGEs 与 RAGE 相互作用及相关炎症因子（IL-1β、TNF-α），减轻炎症细胞在肾小球小动脉及毛细血管壁的黏附和浸润，改善小动脉内皮-平滑肌细胞功能紊乱[37]。在自发性 DKD 小鼠模型中，黄芩苷显著激活 Nrf2 信号通路及下游 HO-1、NQO-1 表达，降低丙二醛（malondialdehyde, MDA）水平、提高超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）水平，同时抑制 Erk1/2、JNK、p38 等 MAPK 家族磷酸化，减少炎症细胞在肾小球小动脉及毛

细血管周围的聚集[38]，通过协同抗氧化和抗炎，黄芩苷稳定肾小球毛细血管内皮环境，防止进一步的血管通透性障碍与细胞凋亡。葛根素主要源自葛属植物的根部，其通过上调 SIRT1 表达，激活 AMPK/mTOR 通路，促进足细胞自噬，增强足细胞在高糖环境下的自我修复能力，从而降低尿蛋白并减轻肾损伤[39]。

3.3　黄酮类化合物对神经营养血管的促进作用　DN 关键病理表现为供应神经的微小血管基底膜增厚、内皮功能障碍、神经营养和血管生成因子的水平下降，导致神经灌注减少和缺血缺氧，再加上高血糖引起的代谢紊乱，综合加剧糖尿病期间的神经损伤[40]。在 STZ 诱导的 DN 大鼠模型及高糖处理的 RSC96 施万细胞中发现，槲皮素显著上调轴突引导因子 Slit-2 和 Netrin-1 的表达，抑制 Rho/ROCK 信号通路的过度激活，从而促进神经轴突生长和修复，改善神经传导功能。还可通过激活 AMPK/PGC-1α 通路，恢复高糖诱导的线粒体形态及功能障碍，减少 ROS 生成，保护施万细胞免受氧化应激损伤，对 DN 具有明显的神经保护作用[41-42]。木犀草素在 STZ 诱导大鼠 DN 模型中，通过激活 Nrf2/HO-1 通路，显著降低神经组织中的 MDA 水平、提高 SOD 活性，减轻微血管氧化损伤，促进神经传导速度、改善神经血流，在体外 SH-SY5Y 细胞中，可诱导 GAP-43 表达并促进神经突起生长，为血管旁营养神经再生创造有利微环境[43]。作为异黄酮类化合物的典型代表，染料木素主要存在于豆制品中，对糖尿病神经病变具有显著疗效，它能够缓解糖尿病引发的氧化应激、内皮功能障碍，同时提高营养神经的生长因子水平，促进神经元存活及轴突营养支持并改善微血管功能障碍[44]。芦丁广泛存在于荞麦、芦笋、柑橘类水果和茶叶等多种植物中，抑制 NLRP3 炎症小体的活化，减少 IL-1β 和 IL-18 的分泌，减轻糖尿病周围神经血管的炎症反应并改善血流灌注不足[45]。儿茶素属于多酚亚类中的黄烷-3-醇，常见于茶叶、可可及巧克力、葡萄、苹果、豆类中，其通过促进 NO 水平和抑制 ET-1，能减轻神经血管组织的神经损伤，促进该区域微循环供氧与养分输送，为神经组织提供更好的营养支持[46]。

3.4　黄酮类化合物对心肌微小冠状动脉及毛细血管的改善作用　DCM 的关键病理表现为毛细血管密度减少和通透性增加、心肌细胞功能障碍、基底膜增厚、冠状小动脉壁增厚及微血管痉挛致管腔狭窄引起心肌灌注不足和缺血，再加上血管周围局灶性间质纤维化，最终形成心脏功能障碍（收缩和舒张功能障碍）及典型结构重构[47]。槲皮素激活 Nrf2 信号通路，降低 ROS 水平，缓解心肌细胞凋亡，同时激活 AMPK 信号通路，增加内皮 eNOS 的活性，促进心肌舒张反应，增加微血管密度，从而改善微血管内皮功能，增加冠状动脉血流量[48-49]。柚皮素主要存在于柚子、橙子、柠檬等柑橘类水果及其果皮中，在 STZ 诱导的小鼠 DCM 模型中，它显著降低心肌细胞的 Bax/Caspase-3 表达，缓解心肌纤维化和基底膜增厚，同时激活 Nrf2、抑制 NF-κB 信号，协同减少 ROS 与炎性细胞因子，从而缓解心肌和血管的炎症反应，保护心肌细胞和血管内皮细胞[50]。柚皮苷通过诱导 ERK1/2、PKCδ 和 Akt 磷酸化，促进 Nrf2 的核转位，提升其下游抗氧化基因的表达，显著提高 H9c2 细胞的存活率，减少细胞凋亡，降低细胞内 ROS 的水平，抑制线粒体膜电位丧失和 Caspase-3 的激活，表明其通过抗氧化和抗凋亡机制保护心肌细胞[51]。在高脂+STZ 诱导的 ApoE 敲除 DM 小鼠模型中，芦丁在心脏组织中显著提升毛细血管密度，增加毛细血管通透性，促进微血管生成，提升心肌微循环灌注效率，缓解心肌微小冠状动脉及毛细血管稀疏与心肌缺血，该研究亦观察到芦丁可减少心肌胶原沉积、抑制 MMP/TGF-β1 失衡，从而缓解心脏重构，改善心肌收缩/舒张功能[52]。表没食子儿茶素没食子酸酯（epigallocatechin-3-gallate，EGCG），在 DCM 大鼠心肌中，通过激活 AMPK/mTOR 通路增强心肌细胞及微血管周细胞的自噬活性，维护微环境稳态，同时抑制 TGF-β1/MMPs 信号，缓解心肌间质过度沉积，改善冠状动脉微血管周围基质环境，有利于冠状动脉微小血管和心肌毛细血管功能恢复[53]。

4　黄酮类化合物防治糖尿病微血管病变的挑战和前景

4.1　生物利用度限制对黄酮类化合物防治糖尿病微血管病变的制约　黄酮类化合物作为天然存在的物质，具有多种治疗活性，尤其是显著的抗糖尿病潜力，但在其实际应用中存在的生物利用度

限制，直接制约了其治疗糖尿病及其并发症的潜力。作为黄酮类代谢产物的主要运输载体，富含甘油三酯的脂蛋白颗粒在糖尿病状态下运输功能受到抑制，这种代谢障碍导致该类生物活性物质在循环中生物利用度降低[54]。黄酮类化合物在糖尿病状态下的肠道中随胆汁分泌，其中无法在小肠被吸收的部分会在结肠中被肠道微生物降解，导致其环结构被破坏，在胃内酸性环境下，低聚黄酮类化合物可能发生水解，生成单体和二聚体，较大的黄酮分子则进入结肠，被细菌进一步降解，二聚化会显著降低其生物利用度[8]。STZ 诱导 DM 大鼠模型摄入 150 和 300 mg/kg 染料木素结果显示，高剂量并未提高生物利用度，反映了口服难溶性黄酮的剂量饱和现象[55]。木犀草素的水溶性差，糖尿病患者口服后虽能快速吸收，但广泛在肠肝首关代谢生成硫酸酯/葡萄糖苷酸结合物，自由型木犀草素的口服生物利用度仅约 3.9% ~ 5.6%，血浆浓度低且清除率高，经系统循环后到达神经及心肌微血管的浓度有限，难以充分发挥药效[56]。口服槲皮素的绝对生物利用度通常低于 10%，主要由于其水溶性差、化学不稳定、易在胃肠道环境中降解，以及肝脏首过效应所致。血-视网膜屏障穿透率极低，难以在眼部及其它微血管病变部位维持有效浓度。现代纳米与包封技术可将其生物利用度提高数倍，但在视网膜靶向递送与长效维持方面尚需更多优化和体内验证[57]。因此，如何通过剂型改良或优化递送系统等方法以提高其生物利用度，是未来研究的重要方向。

4.2　安全性问题在黄酮类化合物防治糖尿病微血管病变中的关键考量　黄酮类化合物的毒性作用与其具体类型、摄入量及使用时长密切相关[58]。黄酮类化合物凭借广泛的生物活性和低毒性，在天然药物研发领域获得了科学家与公众的高度关注。因此，大量人群将其作为膳食补充剂和天然保健品进行摄入，用量远超日常饮食水平[59]，在高剂量条件下，可能出现相关副作用及潜在毒性。在 STZ 诱导的 DM 大鼠模型中，低剂量（10 mg/kg）的槲皮素可缓解肠道间质 Cajal 细胞、一氧化氮能神经元以及 M2 型巨噬细胞的氧化应激；而高剂量（100 mg/kg）不仅未见改善，反而在健康大鼠中出现了组织氧化损伤加重的现象，提示高剂量下槲皮素具有促氧化活性和潜在毒性风险[60]。研究显示，EGCG 会导致肾毒性及心肌毒性。在 STZ 诱导的 DM 小鼠中，高剂量 EGCG（100 mg/kg）可引起肾小管损伤、抗氧化酶下调及肾功能指标恶化，提示 EGCG 在 DM 状态下具有促氧化诱导的肾毒性风险[61]。在 STZ 诱导的 DM 小鼠中，高剂量 EGCG（100 mg/kg）可加剧心肌氧化应激和炎症，导致心电参数紊乱及 CK-MB、Tn-Ⅰ升高，提示在糖尿病状态下 EGCG 具有潜在心肌毒性[62]。聚焦于黄酮类化合物的疗效，在人群试验中，仅有极少数受试者出现轻度头痛、过敏等不良反应，提示总体耐受性较好，但样本量小、随访时间短，缺乏针对最佳摄入量、副作用阈值及长期安全性的大规模临床或动物研究来全面评估黄酮补充剂在糖尿病微血管病变中的安全性[63]。尽管黄酮类化合物展现多种显著的生物活性及积极的促健康作用，但其长期安全性和潜在毒性仍需通过系统、全面评估加以验证。

4.3　黄酮类化合物的应用前景　基于纳米材料开发的黄酮类化合物制剂，可通过优化药物组分配比和调控药代动力学特性，从而增强靶向选择性、提升治疗效能并降低毒副作用风险。最新研究指出，黄酮类化合物可在植物体内通过位点特异性的甲基化或糖基化修饰，优化其生物物理特性和药代动力学特征[64]。通过将天然黄酮类化合物槲皮素负载于两亲性分子自组装形成的纳米胶束体系中，构建的槲皮素纳米递送系统能够显著增强其抗氧化活性，进而促进胰岛细胞再生[9]。提高黄酮类化合物的溶解性及其吸收率也是另一大策略，微胶囊化不仅显著提高了黄酮类化合物在水溶液中的溶解性，还在胃肠道运输过程中为其提供有效保护，同时通过粘膜黏附作用延长其在肠道内的滞留时间，并促进颗粒的内吞作用，从而有效提升其吸收效率和生物利用度[65]。

植物具有丰富的多样性，往往会产生特定的次生代谢产物，是否在其他植物中也存在特定的类黄酮生物合成途径和代谢产物值得进一步研究，以不断完善我们对类黄酮生物合成网络的认识[66]。通过系统整合与深度挖掘基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学的多组学策略，正在重塑植物合成生物学的研究范式。随着多组学技术与人工智能算法的深度融合，系统生物学方法不仅有望发现新型黄酮类分子实体，更能通过生

物合成网络的动态建模揭示其代谢调控机理[67]。

5 总结

黄酮类化合物作为植物中广泛存在的天然活性成分，深入探究其多重生物活性及作用机制，对推动其创新药物研发和相关功能性产品开发具有重要理论价值与实践指导意义。本文明确了黄酮类化合物通过抗氧化、抑制炎症反应及保护血管内皮功能等多靶点作用机制，在糖尿病微血管病变的防治领域具有显著的科学价值和广阔的应用前景，同时揭示了具体黄酮类化合物在糖尿病微血管病变防治中发挥的关键作用。

尽管黄酮类化合物在糖尿病微血管病变防治的相关研究中已取得重要突破，但其作用机制与临床应用仍面临诸多挑战。如黄酮类化合物的生物利用度低，当前多数研究仍局限于动物实验或体外模型，临床研究样本量小、随访时间短，且缺乏标准化给药方案，其实际应用效能及安全性难以得到充分验证。通过优化纳米递送系统和结构修饰技术以提高黄酮类化合物的稳定性和靶向性。建立基于临床证据的剂量-效应关系模型，进而制定科学规范的补充方案，以推动该类天然产物在糖尿病微血管病变管理中的转化应用，推动其向“高效、安全、可及”的方向发展。

参考文献

[1] Roy B. Pathophysiological mechanisms of diabetes-induced macrovascular and microvascular complications: the role of oxidative stress [J]. Med Sci, 2025, 13(3): 87.

[2] Desoye G, Simmons D, van Poppel M. Identifying type 2 diabetes risk at birth: a new frontier for early prevention [J]. Diabetes Care, 2025, 48(8): 1320-1322.

[3] 丁浚峰, 涂珺. 中药治疗糖尿病微血管病变的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(6): 260-267.

[4] Hu X, Lv J, Zhao Y, et al. Important regulatory role of mitophagy in diabetic microvascular complications [J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 269.

[5] 何婉如, 张晓熙, 徐长玉, 等. 黄酮类化合物防治糖尿病及其并发症研究进展 [J]. 浙江中医药大学学报, 2024, 48(2): 241-246.

[6] Leonte D, Ungureanu D, Zaharia V. Flavones and related compounds: synthesis and biological activity [J]. Molecules, 2023, 28(18): 6528.

[7] Chen S, Wang X, Cheng Y, et al. A review of classification, biosynthesis, biological activities and potential applications of flavonoids [J]. Molecules, 2023, 28(13): 4982.

[8] Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview [J]. Sci World J, 2013, 2013: 162750.

[9] Agarawal K, Anant Kulkarni Y, Wairkar S. Nanoformulations of flavonoids for diabetes and microvascular diabetic complications [J]. Drug Deliv Transl Res, 2023, 13(1): 18-36.

[10] Hao B, Yang Z, Liu H, et al. Advances in flavonoid research: sources, biological activities, and developmental prospectives [J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(4): 2884-2925.

[11] Xiong Y, Knoedler S, Alfertshofer M, et al. Mechanisms and therapeutic opportunities in metabolic aberrations of diabetic wounds: a narrative review [J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 341.

[12] Chen X, Xie N, Feng L, et al. Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: from pathophysiology to therapeutic strategies [J]. Chin Med J, 2025, 138(1): 15-27.

[13] Pan D, Xu L, Guo M. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complications [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 973058.

[14] Qin P, He C, Ye P, et al. Pkcδ regulates the vascular biology in diabetic atherosclerosis [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 1-18.

[15] Zhang Y, Zhang Z, Tu C, et al. Advanced glycation end products in disease development and potential interventions [J]. Antioxidants, 2025, 14(4): 492.

[16] Rojas A, Lindner C, Schneider I, et al. The RAGE axis: a relevant inflammatory hub in human diseases [J]. Biomolecules, 2024, 14(4): 412.

[17] Yamaguchi H, Nagai R. Insights from the fructose-derived product glucoselysine: revisiting the polyol pathway in diabetic complications [J]. J Diabetes Investig, 2025, 16(4): 569-577.

[18] Thorne CA, Grey AC, Lim JC, et al. The synergistic effects of polyol pathway-induced oxidative and osmotic stress in the aetiology of diabetic cataracts [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 9042.

[19] An Y, Xu BT, Wan SR, et al. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction [J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 237.

[20] Li Y, Liu Y, Liu S, et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 152.

[21] Liu S, Liu J, Wang Y, et al. Oxidative stress: signaling pathways, biological functions, and disease [J]. MedComm, 2025, 6(7): e70268.

[22] Jia G, Bai H, Mather B, et al. Diabetic vasculopathy: molecular mechanisms and clinical insights [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 804.

[23] Nashtahosseini Z, Eslami M, Paraandavaji E, et al. Cytokine signaling in diabetic neuropathy: a key player in peripheral nerve damage [J]. Biomedicines, 2025, 13(3): 589.

[24] Xue C, Chen K, Gao Z, et al. Common mechanisms underlying diabetic vascular complications: focus on the interaction of metabolic disorders, immuno-inflammation, and endothelial dysfunction [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 298.

[25] Seo H, Park SJ, Song M. Diabetic retinopathy (DR): mechanisms, current therapies, and emerging strategies [J]. Cells, 2025, 14(5): 376.

[26] Muhammad T, Ikram M, Ullah R, et al. Hesperetin, a citrus flavonoid, attenuates LPS-induced neuroinflammation, apoptosis and memory impairments by modulating TLR4/NF-κB signaling [J]. Nutrients, 2019, 11(3): 648.

[27] Xue B, Wang Y. Naringenin upregulates GTPCH1/eNOS to ameliorate high glucose-induced retinal endothelial cell injury [J]. Exp Ther Med, 2022, 23(6): 1-9.

[28] Wu Y, Zhang Q, Zhang R. Kaempferol targets estrogen-related receptor α and suppresses the angiogenesis of human retinal endothelial cells under high glucose conditions [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6): 5576-5582.

[29] Gómez-Jiménez V, Burggraaf-Sánchez de Las Matas R, Ortega ÁL. Modulation of oxidative stress in diabetic retinopathy: therapeutic role of natural polyphenols [J]. Antioxidants, 2025, 14(7): 875.

[30] Yang Y, Zhou M, Liu H. Luteolin, an aryl hydrocarbon receptor antagonist, alleviates diabetic retinopathy by regulating the nlrp/Nox4 signalling pathway: experimental and molecular docking study [J]. Physiol Int, 2021, 108(2): 211-222.

[31] Matos AL, Bruno DF, Ambrósio AF, et al. The benefits of flavonoids in diabetic retinopathy [J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3169.

[32] Lerner G. Investigation of diabetic kidney disease in the network for pancreatic organ donors with diabetes-kidney cohort [J]. Kidney360, 2025, 6(1): 1-3.

[33] Huang R, Zeng J, Yu X, et al. Luteolin alleviates diabetic nephropathy fibrosis involving AMPK/NLRP3/TGF-B pathway [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2024, 17: 2855-2867.

[34] Liu Y, Li Y, Xu L, et al. Quercetin attenuates podocyte apoptosis of diabetic nephropathy through targeting EGFR signaling [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 792777.

[35] Feng Q, Yang Y, Qiao Y, et al. Quercetin ameliorates diabetic kidney injury by inhibiting ferroptosis via activating Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Am J Chin Med, 2023, 51(4): 997-1018.

[36] Hu Q, Qu C, Xiao X, et al. Flavonoids on diabetic nephropathy: advances and therapeutic opportunities [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 74.

[37] Valle-Velázquez E, Zambrano-Vásquez OR, Cortés-Camacho F, et al. Naringenin - a potential nephroprotective agent for diabetic kidney disease: a comprehensive review of scientific evidence [J]. Biomol Biomed, 2024, 24(6): 1441-1451.

[38] Ma L, Wu F, Shao Q, et al. Baicalin alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy via Nrf2 and MAPK signaling pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 3207-3221.

[39] 刘世林, 李安冬, 南征, 等. 糖尿病肾脏疾病足细胞自噬机制及中药干预研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2025, 41(5): 586-590.

[40] Eid SA, Rumora AE, Beirowski B, et al. New perspectives in diabetic neuropathy [J]. Neuron, 2023, 111(17): 2623-2641.

[41] Zhang Q, Song W, Zhao B, et al. Quercetin attenuates diabetic peripheral neuropathy by correcting mitochondrial abnormality via activation of AMPK/PGC-1α pathway in vivo and in vitro [J]. Front Neurosci, 2021, 15: 636172.

[42] Song W, Li Y, Jia Y, et al. Quercetin alleviates diabetic peripheral neuropathy by regulating axon guidance factors and inhibiting the rho/ROCK pathway in vivo and in vitro [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2024, 17: 4339-4354.

[43] Oh YS. Bioactive compounds and their neuroprotective effects in diabetic complications [J]. Nutrients, 2016, 8(8): 472.

[44] Weng L, Zhang F, Wang R, et al. A review on protective role of genistein against oxidative stress in diabetes

and related complications [J]. Chem Biol Interact, 2019, 310: 108665.

[45] Khanna S, Kumar S, Sharma P, et al. Flavonoids regulating NLRP3 inflammasome: a promising approach in alleviating diabetic peripheral neuropathy [J]. Inflammopharmacology, 2025, 33(5): 2231-2262.

[46] Dash JR, Pattnaik G, Ghosh G, et al. Protective effect of epicatechin in diabetic-induced peripheral neuropathy: a review [J]. J Appl Pharm Sci, 2023, 13(1): 56-63.

[47] Deng J, Yan F, Tian J, et al. Potential clinical biomarkers and perspectives in diabetic cardiomyopathy [J]. Diabetol Metab Syndr, 2023, 15(1): 35.

[48] Ozorowski M, Wiciński M, Kuźmiński O, et al. The effects of quercetin on vascular endothelium, inflammation, cardiovascular disease and lipid metabolism-a review [J]. Nutrients, 2025, 17(9): 1579.

[49] Wei Z, Jing Z, Pinfang K, et al. Quercetin inhibits pyroptosis in diabetic cardiomyopathy through the Nrf2 pathway [J]. J Diabetes Res, 2022, 2022: 9723632.

[50] He Y, Wang S, Sun H, et al. Naringenin ameliorates myocardial injury in STZ-induced diabetic mice by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis via regulating the Nrf2 and nf-κb signaling pathways [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 946766.

[51] 刘丹, 苗加伟, 谭子豪, 等. 柚皮苷对心血管疾病的药理作用研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(2): 272-281.

[52] Huang R, Shi Z, Chen L, et al. Rutin alleviates diabetic cardiomyopathy and improves cardiac function in diabetic apoeknockout mice [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 814: 151-160.

[53] Jia Q, Yang R, Mehmood S, et al. Epigallocatechin-3-gallate attenuates myocardial fibrosis in diabetic rats by activating autophagy [J]. Exp Biol Med, 2022, 24(17): 1591-1600.

[54] Reis A, Rocha S, Dias IH, et al. Type 2 diabetes mellitus alters the cargo of (poly) phenol metabolome and the oxidative status in circulating lipoproteins [J]. Redox Biol, 2023, 59: 102572.

[55] Hakami T, Mahmoud MI, de Juan E, et al. Pharmacokinetics of genistein distribution in blood and retinas of diabetic and non-diabetic rats [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2021, 39: 100404.

[56] Taheri Y, Sharifi-Rad J, Antika G, et al. Paving luteolin therapeutic potentialities and agro-food-pharma applications: emphasis on in vivo pharmacological effects and bioavailability traits [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 1987588.

[57] Liu L, Barber E, Kellow NJ, et al. Improving quercetin bioavailability: a systematic review and meta-analysis of human intervention studies [J]. Food Chem, 2025, 477: 143630.

[58] Corcoran MP, McKay DL, Blumberg JB. Flavonoid basics: chemistry, sources, mechanisms of action, and safety [J]. J Nutr Gerontol Geriatr, 2012, 31(3): 176-189.

[59] Jucá MM, Cysne Filho FMS, De Almeida JC, et al. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential [J]. Nat Prod Res, 2020, 34(5): 692-705.

[60] Vieira-Frez FC, Sehaber-Sierakowski CC, Perles JVCM, et al. Anti- and pro-oxidant effects of quercetin stabilized by microencapsulation on interstitial cells of cajal, nitrergic neurons and M2-like macrophages in the jejunum of diabetic rats [J]. Neurotoxicology, 2020, 77: 193-204.

[61] Ouyang J, Zhu K, Liu Z, et al. Prooxidant effects of epigallocatechin-3-gallate in health benefits and potential adverse effect [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 9723686.

[62] Rasheed NOA, Ahmed LA, Abdallah DM, et al. Paradoxical cardiotoxicity of intraperitoneally-injected epigallocatechin gallate preparation in diabetic mice [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7880.

[63] Jin Y, Arroo R. The protective effects of flavonoids and carotenoids against diabetic complications-a review of in vivo evidence [J]. Front Nutr, 2023, 10: 1020950.

[64] Hu L, Luo Y, Yang J, et al. Botanical flavonoids: efficacy, absorption, metabolism and advanced pharmaceutical technology for improving bioavailability [J]. Molecules, 2025, 30(5): 1184.

[65] Kalita P, Chakrabarti S, Bhattacharjee B, et al. Recent progress in improving delivery, bioavailability and bioactivity of polyphenolic compounds through encapsulation: a comprehensive review [J]. Food Chem, 2025, 490: 145087.

[66] Mao Y, Luo J, Cai Z. Biosynthesis and regulatory mechanisms of plant flavonoids: a review [J]. Plants, 2025, 14(12): 1847.

[67] Reinhardt JK, Craft D, Weng JK. Toward an integrated omics approach for plant biosynthetic pathway discovery in the age of AI [J]. Trends Biochem Sci, 2025, 50(4): 311-321.

Research progress on flavonoids in the prevention and treatment of diabetic microvascular complications

GUO Su[1,2], QIN Xiaojiang[2,3], JIANG Xuelu[2,4], FANG Mengwei[1,2], MAN Zhi[2,4], MENG Xin[2,4], ZHENG Zhifa[5], ZHAO Liangyuan[4], SHI Yiwei[6], HOU Xiaomin[1,2]

[1] School of Basic Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; [2] Environmental Exposure Vascular Diseases Institute, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; [3] School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; [4] Academy of Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; [5] Department of Cardiothoracic Surgery, Bethune Hospital, Shanxi Province, Taiyuan 030032, Shanxi, China; [6] Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

ABSTRACT Diabetes mellitus is a common metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia. Prolonged elevated blood glucose levels damage microvasculature throughout the body (including those in the retina, renal glomeruli, vasa nervorum, and intramyocardial small coronary arteries). This leads to clinical manifestations such as diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, and diabetic cardiomyopathy, all of which significantly impair the patient's quality of life and can even pose fatal risks. The pathogenesis of diabetic microvascular complications is closely associated with pathological changes induced by hyperglycemia, including the abnormal activation of multiple metabolic pathways, oxidative stress, and inflammatory responses, among other factors. These processes ultimately lead to pathological alterations, including microvascular endothelial dysfunction, basement membrane thickening, and microcirculatory disturbances. Flavonoids, a broad class of naturally occurring compounds ubiquitous in plants, possess a wide range of biological activities, such as anti-inflammatory, antioxidant, and endothelium-protective effects, which render them highly promising for preventing and treating diabetic microvascular complications. This review summarizes recent advances in the study of flavonoids for preventing and treating diabetic microvascular complications. Furthermore, it discusses the current challenges and future directions for the clinical use of flavonoids, aiming to provide a comprehensive reference for their continued development and applications.

KEYWORDS flavonoids; diabetes mellitus; microvascular complications