

血清 TyG 指数和 nesfatin-1 及 RBP4 联合预测糖尿病视网膜病变的价值

尚利晓, 魏菁, 谢琦莲, 李琰

引用: 尚利晓, 魏菁, 谢琦莲, 等. 血清 TyG 指数和 nesfatin-1 及 RBP4 联合预测糖尿病视网膜病变的价值. 国际眼科杂志, 2024, 24(11): 1802-1806.

作者单位: (471000) 中国河南省洛阳市, 河南科技大学第一附属医院眼科

作者简介: 尚利晓, 毕业于遵义医学院, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 魏菁, 毕业于中国人民解放军医学院, 博士, 主任医师, 研究方向: 眼底病. 18567635881@163.com

收稿日期: 2024-02-14 修回日期: 2024-09-26

摘要

目的: 探究血清甘油三酯-葡萄糖(TyG)指数、摄食抑制因子-1(nesfatin-1)、视黄醇结合蛋白4(RBP4)联合预测糖尿病视网膜病变(DR)的价值, 为DR早期预测提供支持。

方法: 回顾性分析。收集2022-02/2023-12我院接诊的2型糖尿病(T2DM)患者164例的临床资料, 按照眼底检查结果分为DR组43例(其中增殖性DR19例, 非增殖性DR24例), 不合并DR的T2DM组121例。入院后记录患者基本资料, 检查血清TyG指数、nesfatin-1、RBP4水平。

结果: DR组病程长于T2DM组, 空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白及TyG指数、RBP4水平高于T2DM组, 高密度脂蛋白、nesfatin-1水平低于T2DM组(均 $P < 0.001$)。多因素Logistic回归分析可知, T2DM病程($OR = 1.338, 95\% CI: 1.059-1.690$)、糖化血红蛋白($OR = 5.065, 95\% CI: 1.659-15.470$)、低密度脂蛋白($OR = 12.715, 95\% CI: 2.385-67.790$)、TyG指数($OR = 23.057, 95\% CI: 2.936-181.073$)、RBP4($OR = 1.319, 95\% CI: 1.028-1.692$)是T2DM患者发生DR的危险因素, nesfatin-1($OR = 0.007, 95\% CI: 0.003-0.016$)为保护因素。绘制ROC曲线显示, TyG指数、nesfatin-1、RBP4均对T2DM患者并发DR具有一定预测价值, 曲线下面积(areas under curve, AUC)分别为0.804、0.878、0.738, 各指标联合预测时AUC为0.946, 预测敏感度为83.72%、特异度为92.56%。增殖性DR患者TyG指数、RBP4水平高于非增殖性DR患者, nesfatin-1水平低于非增殖性DR患者(均 $P < 0.05$)。Spearman相关性分析显示, TyG指数、RBP4水平与DR病情程度呈正相关, nesfatin-1水平与DR病情程度呈负相关($r_s = 0.557, 0.392, -0.359$, 均 $P < 0.05$)。Pearson相关分析显示, T2DM并发DR患者TyG指数与nesfatin-1水平呈负相关, 与RBP4水平呈正相关, nesfatin-1与RBP4水平呈负相关($r = -0.486, 0.538, -0.592$, 均 $P < 0.05$)。

结论: 血清TyG指数、nesfatin-1、RBP4水平与DR发病风险及病情程度有关, 可作为DR早期预测的标志物, 且联

合预测效能更好。

关键词: 甘油三酯-葡萄糖(TyG)指数; 摄食抑制因子-1(nesfatin-1); 视黄醇结合蛋白4(RBP4); 糖尿病视网膜病变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.11.20

Predictive value of the combination of serum TyG index, nesfatin-1, and retinol-binding protein 4 for diabetic retinopathy

Shang Lixiao, Wei Jing, Xie Qilian, Li Yan

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China

Correspondence to: Wei Jing. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China. 18567635881@163.com

Received: 2024-02-14 Accepted: 2024-09-26

Abstract

• **AIM:** To explore the predictive value of the combination of triglyceride-glucose (TyG) index, nesfatin-1, and retinol-binding protein 4 (RBP4) for diabetic retinopathy, and provide evidence for early prediction of DR.

• **METHODS:** The clinical data of 164 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who admitted to the hospital between February 2022 and December 2023 were retrospectively collected. Based on the fundus examination results, these patients were divided into two groups: the DR group ($n = 43$), including proliferative DR (PDR, $n = 19$) and non-proliferative DR (NPDR, $n = 24$), and the T2DM without DR group ($n = 121$). The TyG index and the level of nesfatin-1 and RBP4 were measured after admission.

• **RESULTS:** T2DM patients with DR had a longer disease duration compared with T2DM patients without DR, and the DR group had higher fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein, TyG index, and RBP4 levels, while lower high-density lipoprotein and nesfatin-1 levels (all $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis indicated that the duration of T2DM ($OR = 1.338, 95\% CI: 1.059-1.690$), glycosylated hemoglobin ($OR = 5.065, 95\% CI: 1.659-15.470$), low density lipoprotein ($OR =$

12.715, 95% CI: 2.385 - 67.790), TyG index ($OR = 23.057$, 95% CI: 2.936-181.073) and RBP4 ($OR = 1.319$, 95% CI: 1.028-1.692) were the independent risk factors for DR, while nesfatin-1 ($OR = 0.007$, 95% CI: 0.003 - 0.016) was an independent protective factor for DR. The ROC curves were drawn, and the results indicated that the TyG index, nesfatin-1, and RBP4 had certain predictive values for DR patients with T2DM, with areas under curve (AUC) of 0.804, 0.878 and 0.738, respectively. The combined AUC of the TyG index, nesfatin-1, and RBP4 was 0.946, sensitivity was 83.72%, and specificity was 92.56%. Patients with PDR had a higher TyG index, higher RBP4 level, and lower nesfatin-1 level than patients with NPDR (all $P < 0.05$). Spearman's correlations indicated a positive association between the TyG index, RBP4 and DR degree, and a negative association between nesfatin-1 and DR degree ($r_s = 0.557, 0.392, -0.359$, respectively, all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis indicated a negative correlation between the TyG index and the levels of nesfatin-1, a positive correlation between the TyG index and the levels of RBP4, and a negative correlation between the levels of nesfatin-1 and RBP4 in DR patients with T2DM ($r = -0.486, 0.538, -0.592$, all $P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The serum of TyG index and the levels of nesfatin-1 and RBP4 were early predictive markers for DR and were associated with the risk of the occurrence and severity of the disease. Besides, the combined prediction performance of TyG index, nesfatin-1, and RBP4 was better for DR.

• **KEYWORDS:** triglyceride-glucose (TyG) index; nesfatin-1; retinol binding protein 4 (RBP4); diabetic retinopathy

Citation: Shang LX, Wei J, Xie QL, et al. Predictive value of the combination of serum TyG index, nesfatin-1, and retinol-binding protein 4 for diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24(11): 1802-1806.

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者常见眼部并发症, 随病情进展可造成视力降低甚至失明, 为中老年人致盲主要原因^[1-2]。涉及全球 59 项研究的 Meta 分析报道, 全世界 2020 年成年 DR 患者已达 1.03 亿, 预计至 2045 年可达 1.6 亿, 全球 DR 负担不断增加, 且有从高收入国家向中低收入国家转移的趋势^[3]。国内荟萃分析显示, 糖尿病人群 DR 患病率达 22.4%, 已成为严重公共卫生问题^[4]。DR 的早期诊断可以帮助我们采取及时有效的治疗措施, 包括药物治疗、激光治疗和手术等, 以减缓病变的进展, 并尽可能保留视力。目前临床主要是依靠荧光素眼底血管造影、基于裂隙灯的前置眼底镜检查等方式诊断 DR^[5], 但无法有效预测眼底病变的进展, 所以探寻灵敏的生化指标对改善患者预后尤为必要。

关于 DR 确切的发病机制迄今尚未阐明, 以往的研究表明糖脂代谢异常、炎症反应、胰岛素抵抗等因素与 DR 的发生密切相关^[6-7]。甘油三酯-葡萄糖 (riglyceride

glucose, TyG) 指数是判定胰岛素抵抗的可靠指标, 研究发现, TyG 指数与 T2DM 住院患者大血管及微血管并发症有关^[8]。摄食抑制因子-1 (nesfatin-1) 是食欲调节神经肽, 除可抑制食物摄入外, 还可参与调节炎症反应、血糖稳态等过程^[9-10]。视黄醇结合蛋白 4 (retinol binding protein 4, RBP4) 是视黄醇特异性转运蛋白, 且还属于一种脂肪因子, 可参与机体炎症活动, 与血糖状况、胰岛素抵抗有关^[11]。本研究旨在分析血清 TyG 指数、nesfatin-1、RBP4 联合预测 DR 的价值, 为探寻早期预测 DR 的灵敏实验室指标提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析。收集 2022-02/2023-12 我院接诊 T2DM 患者 164 例的临床资料, 按照眼底检查结果分为 DR 组 43 例 (其中增殖性 DR 19 例, 非增殖性 DR 24 例), 不合并 DR 的 T2DM 组 121 例。纳入标准: (1) T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[12] 中诊断标准; (2) DR 符合中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组制定的《糖尿病视网膜病变防治专家共识》^[13] 中诊断标准, 经荧光素眼底血管造影、裂隙灯显微镜等眼底检查符合 2002 年 DR 国际临床分级标准^[14]; (3) 年龄 ≥ 18 岁; (4) 临床检查资料完整。排除标准: (1) 合并角膜新生血管、青光眼、白内障、葡萄膜炎等其他眼部疾病; (2) 既往有眼部外伤史、手术史; (3) 合并糖尿病酮症酸中毒、高渗昏迷等严重急性并发症; (4) 合并心脑血管病、血液系统疾病、免疫系统疾病、重要脏器功能障碍、恶性肿瘤; (5) 合并急性慢性感染、精神障碍; (6) 入院前 3 mo 应用激素、免疫抑制剂药物。本研究取得医院伦理委员会审查批准, 所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 收集患者年龄、体质量指数 [体质量指数 = 体质量 (kg) / 身高 (m)²]、性别、腰臀比 [腰臀比 = 最细腰围 (cm) / 最粗臀围 (cm)]、T2DM 病程、舒张压、收缩压。入院后第 2 d 清晨采集空腹静脉血 (禁食 10 h) 6 mL, 离心吸取血清 (3 000 r/min, 10 min), 分为两份, 取一份立即应用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖, 高效液相色谱法检测糖化血红蛋白, 全自动生化分析仪 (Olympus, AU2700) 测定甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白水平, 计算 TyG 指数, TyG 指数 = \ln [空腹血糖 (mg/dL) \times 甘油三酯 (mg/dL) / 2]。另一份 -80 °C 冰箱内冻存待检, 应用酶联免疫吸附法检测 nesfatin-1、RBP4 水平, 试剂盒来源于美国 R&D 公司。

统计学分析: 采用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 多因素 Logistic 回归分析影响 T2DM 患者发生 DR 的影响因素; 绘制受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 观察血清 TyG 指数、nesfatin-1、RBP4 单一、联合检测对 T2DM 患者发生 DR 的预测价值; 各指标之间的相关性采用 Spearman/Pearson 相关分析法。检验结果均取双侧, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者年龄、体质量指数、性别、腰臀比、舒张压、收缩压比较差异均无统计学

意义($P>0.05$);DR组患者病程、空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白及TyG指数、RBP4水平均高于T2DM组,高密度脂蛋白、nesfatin-1水平低于T2DM组,差异均有统计学意义($P<0.001$),见表1。

2.2 Logistic回归分析影响T2DM患者发生DR的因素

以T2DM患者是否并发DR为因变量(赋值:发生=1,未发生=0),患者空腹血糖、T2DM病程、糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白及TyG指数、nesfatin-1、RBP4水平为自变量(赋值:均为计量资料,实测值录入),多因素Logistic回归分析发现,T2DM病程($OR=1.338, 95\%CI:1.059-1.690$)、糖化血红蛋白($OR=5.065, 95\%CI:1.659-15.470$)、低密度脂蛋白($OR=12.715, 95\%CI:2.385-67.790$)、TyG指数($OR=23.057,$

$95\%CI:2.936-181.073$)、RBP4($OR=1.319, 95\%CI:1.028-1.692$)是T2DM患者发生DR的危险因素,nesfatin-1($OR=0.007, 95\%CI:0.003-0.016$)为保护因素,见表2。

2.3 血清TyG指数和nesfatin-1及RBP4对T2DM患者发生DR的预测价值 绘制ROC曲线显示,TyG指数、nesfatin-1、RBP4均对T2DM患者发生DR具有一定预测价值,曲线下面积(areas under curve, AUC)分别为0.804、0.878、0.738,联合预测时行二元Logistic拟合,取得预测概率Logit(P),设为独立检验变量,得出AUC为0.946,预测敏感度为83.72%,特异度为92.56%,见表3,图1。

2.4 不同程度DR组患者血清TyG指数和nesfatin-1及RBP4水平比较 增殖性DR患者血清中TyG指数、RBP4水平均高于非增殖性DR患者,nesfatin-1水平低于非增殖性DR患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表1 两组患者临床资料比较

项目	DR组(n=43)	T2DM组(n=121)	χ^2/t	P
性别[例(%)]				
男	25(58.14)	64(52.89)	1.925	0.165
女	18(41.86)	57(47.11)		
体质量指数($\bar{x}\pm s, kg/m^2$)	24.47±3.59	24.21±3.80	0.391	0.696
年龄($\bar{x}\pm s, 岁$)	58.29±10.42	57.31±9.67	0.559	0.577
腰臀比($\bar{x}\pm s$)	0.93±0.12	0.92±0.15	0.394	0.694
T2DM病程($\bar{x}\pm s, a$)	13.08±4.09	10.47±3.82	3.777	<0.001
舒张压($\bar{x}\pm s, mmHg$)	86.17±9.23	85.30±7.96	0.590	0.556
收缩压($\bar{x}\pm s, mmHg$)	128.63±9.82	127.09±9.20	0.926	0.356
空腹血糖($\bar{x}\pm s, mmol/L$)	10.52±1.24	8.04±1.38	10.385	<0.001
糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s, %$)	10.19±1.75	7.68±1.52	8.932	<0.001
甘油三酯($\bar{x}\pm s, mmol/L$)	2.64±0.49	1.97±0.42	8.592	<0.001
总胆固醇($\bar{x}\pm s, mmol/L$)	5.84±0.87	4.92±0.79	6.386	<0.001
低密度脂蛋白($\bar{x}\pm s, mmol/L$)	4.45±0.92	3.41±0.84	6.800	<0.001
高密度脂蛋白($\bar{x}\pm s, mmol/L$)	1.17±0.16	1.32±0.19	4.625	<0.001
TyG指数($\bar{x}\pm s$)	8.41±0.48	7.85±0.43	7.112	<0.001
nesfatin-1($\bar{x}\pm s, ng/mL$)	1.04±0.17	1.34±0.21	8.432	<0.001
RBP4($\bar{x}\pm s, mg/L$)	55.42±7.98	48.95±7.26	4.889	<0.001

表2 Logistic回归分析影响T2DM患者发生DR的因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
T2DM病程	0.291	0.145	4.028	0.045	1.338	1.059	1.690
糖化血红蛋白	1.622	0.570	8.113	0.004	5.065	1.659	15.470
低密度脂蛋白	2.543	1.045	5.921	0.015	12.715	2.385	67.790
TyG指数	3.138	1.427	4.836	0.028	23.057	2.936	181.073
nesfatin-1	-4.972	2.069	5.775	0.016	0.007	0.003	0.016
RBP4	0.277	0.127	4.749	0.029	1.319	1.028	1.692

表3 血清TyG指数和nesfatin-1及RBP4对T2DM患者发生DR的预测价值

指标	AUC	SE	约登指数	最佳截断值	敏感度(%)	特异度(%)	P	95%CI	
								下限	上限
TyG指数	0.804	0.038	0.449	8.15	83.72	61.16	<0.001	0.729	0.879
nesfatin-1	0.878	0.028	0.593	1.17 ng/ml	76.74	82.64	<0.001	0.823	0.932
RBP4	0.738	0.047	0.476	53.06 mg/L	67.44	80.17	<0.001	0.646	0.831
联合预测	0.946	0.019	0.763	-	83.72	92.56	<0.001	0.910	0.983

表 4 不同程度 DR 组患者血清 TyG 指数和 nesfatin-1 及 RBP4 水平比较

组别	例数	TyG 指数	nesfatin-1 (ng/mL)	RBP4 (mg/L)
增殖性 DR 组	19	8.92±0.50	0.98±0.15	59.17±8.37
非增殖性 DR 组	24	8.01±0.46	1.09±0.18	52.45±7.41
<i>t</i>		6.200	2.139	2.789
<i>P</i>		<0.001	0.039	0.008

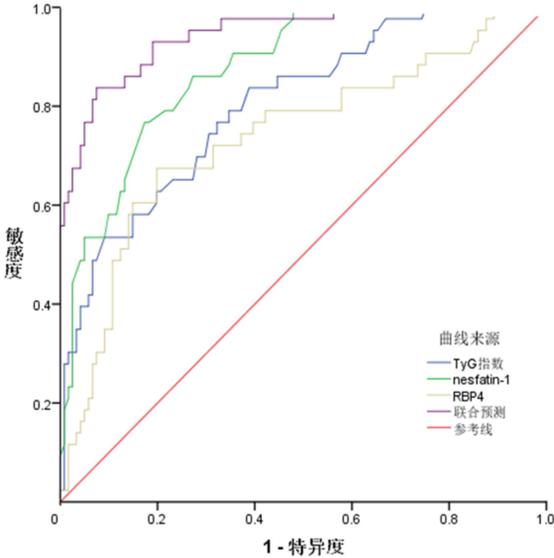


图 1 血清 TyG 指数和 nesfatin-1 及 RBP4 对 T2DM 患者发生 DR 的 ROC 曲线。

2.5 相关性分析 Spearman 相关性分析显示, TyG 指数、RBP4 水平与 DR 病情程度呈正相关($r_s = 0.557, 0.392$, 均 $P < 0.05$), nesfatin-1 水平与 DR 病情程度呈负相关($r_s = -0.359, P < 0.05$)。经 Pearson 相关分析显示, DR 患者血清 TyG 指数与 nesfatin-1 水平呈负相关($r = -0.486, P < 0.001$), 与 RBP4 水平呈正相关($r = 0.538, P < 0.001$), nesfatin-1 与 RBP4 水平呈负相关($r = -0.592, P < 0.001$)。

3 讨论

T2DM 患者发生 DR 机制涉及到多个环节, 虽尚不完全明确, 但可能与机体糖脂代谢紊乱、炎症反应及胰岛素抵抗等有关^[15]。TyG 指数为空腹血糖、甘油三酯构成的综合指标, 可反映糖脂代谢情况, 被作为评价胰岛素抵抗的替代指标^[16]。既往研究报道, TyG 指数是 T2DM 患者出现糖尿病周围神经病变及肱-踝脉搏波速度 $> 1800 \text{ cm/s}$ 的重要影响因素, 且与糖脂代谢指标水平有关, 可用于评价糖尿病血管发生症^[17]。王静等^[18] 研究显示, TyG 指数与 DR 的发病风险显著相关, 可作为 T2DM 患者发生 DR 的一个早期有效的预测因子。本研究不仅纳入 TyG 指数, 还额外添加了 nesfatin-1、RBP4, 进一步增加了预测结果的准确性。Kassab 等^[19] 研究显示, T2DM 患者中出现糖尿病周围神经病变、DR、糖尿病肾病亚组的 TyG 指数明显高于无上述发生症亚组。在新加坡人群、美国人群中也发现了 TyG 指数与 DR 有关, 新加坡的一项研究表明, TyG 指数与 DR 患病率 ($OR = 1.4$)、发生率 ($OR = 1.8$) 显著相关, 且应用其预测 DR 患病率、发生率的 AUC 分别为 0.77、0.66, 可作为 DR 患病与发病率的良好预测指标^[20]。美国的一项研究证实, TyG 指数是 DR 发生重要危险因素, 且其水平与糖尿病患者发生 DR 的风险呈 U 型相关, 具有潜

在预测价值^[21]。本研究显示, DR 组 TyG 指数高于 T2DM 组, 且通过多因素 Logistic 回归分析发现, TyG 指数是 T2DM 患者发生 DR 的危险因素。说明, TyG 指数可反映 T2DM 发生 DR 风险。T2DM 发生 DR 不仅受持续高血糖的影响, 且脂代谢异常也在 DR 发生、进展中具有重要作用。血脂异常不仅可导致动脉粥样硬化, 且高血脂可促进线粒体损伤, 加剧内皮功能障碍, 促进 DR 形成^[22]。本研究通过 ROC 曲线显示, TyG 指数取最佳截断值 8.15 时, 其预测 T2DM 患者发生 DR 的 AUC 为 0.804, 预测敏感度为 83.72%, 特异度为 61.16%, 可作为 DR 早期筛查简便易行的标志物。本研究结果中, 增殖性 DR 患者 TyG 指数高于非增殖性 DR 患者, 且 Spearman 相关性分析显示, 其水平与 DR 病情程度呈正相关。在 Srinivasan 等^[23] 研究中也证实, 较高的 TyG 指数与 DR 发病及其严重程度相关。检测 TyG 指数还可为 T2DM 发生 DR 的病情程度判定提供部分依据。

nesfatin-1 不仅可参与能量平衡、食物摄取过程, 且研究显示, nesfatin-1 水平与糖脂代谢指标、胰岛素抵抗、炎症指标有关, 可能参与 T2DM 及其发生症发生过程^[24]。Dai 等^[25] 研究显示, 与健康对照组相比, DR 患者血清与玻璃体中 nesfatin-1 水平可显著降低, 且 nesfatin-1 水平与 DR 疾病的发生相关。本研究进一步证实, DR 组血清 nesfatin-1 水平低于 T2DM 组, 且是 T2DM 患者发生 DR 保护因素。Sun 等^[26] 通过细胞实验发现, nesfatin-1 能调节高迁移率族蛋白 B1 表达阻止核转录因子- κB /核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体信号传导激活, 且可增强高糖条件下人视网膜色素上皮细胞系 ARPE-19 活力, 减轻炎症与氧化应激反应, 在 DR 发生、进展中起到保护作用。研究指出, nesfatin-1 可促进胰岛 β 细胞 L 型钙离子通道激活, 呈剂量依赖形式刺激胰岛素分泌, 改善胰岛素抵抗与血糖水平, 是 DR 的保护性因素^[27]。本研究通过 ROC 曲线显示, nesfatin-1 取最佳截断值 1.17 ng/mL 时, 其预测 T2DM 患者发生 DR 的 AUC 为 0.878, 是 DR 早期预测的敏感标志物。另外, 本研究发现, 随 DR 病情程度加重 nesfatin-1 水平明显降低, 且 Spearman 相关性分析显示, 其水平与 DR 病情程度呈负相关。nesfatin-1 可为 T2DM 发生 DR 的病情程度评估提供部分参考, 有助于临床诊治。

RBP4 主要是由肝细胞、脂肪组织生成, 与 T2DM 病程、胰岛素抵抗有关^[28]。沙特的一项病例对照研究发现, RBP4 与 T2DM 患者糖脂代谢、胰岛素抵抗有关, 是 T2DM 患者大血管发生症重要危险因素^[29]。Sun 等^[30] 在 1 型糖尿病人群中发现, RBP4 水平在最高四分位数的个体发生 DR 的风险是最低四分位数患者的 58.95 倍, 是诊断与治疗 DR 的潜在标志物与靶点。本研究显示, DR 组 RBP4 水平明显增高, 且 RBP4 水平是患者发生 DR 的高危因素, 与曹天玥等^[31] 研究报道符合。提示 RBP4 可参与 T2DM

发生 DR 过程。但相比于曹天玥等^[31]研究,本研究进一步利用 ROC 和 AUC 评估 RBP4 在 DR 发生中的预测价值。本研究通过 ROC 曲线显示,RBP4 取最佳截断值 53.06 mg/L,其预测 T2DM 患者发生 DR 的 AUC 为 0.738。有望作为 DR 预测的早期标志物。RBP4 可通过诱导促炎机制引起视网膜毛细血管功能障碍,并影响脂肪代谢,降低对脂肪利用率,加剧糖代谢紊乱,引起全身组织对胰岛素敏感性下降,此外还可降低一氧化氮表达,影响血管扩张,导致血管内皮损害,最终促进 DR 发生、进展^[32]。本研究还显示,RBP4 水平与 DR 病情程度有关,与汤庆丽等^[33]研究符合。提示,RBP4 水平与 T2DM 发生 DR 的病情程度有密切关系。

本研究通过 Pearson 相关分析显示,T2DM 发生 DR 患者 TyG 指数、nesfatin-1、RBP4 水平间呈线性相关,三者可能协同参与了机体糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗等过程,进而一同促进 DR 形成。基于此,本研究应用 TyG 指数、nesfatin-1、RBP4 联合预测 T2DM 发生 DR 风险,结果可知,三者联合检测时 AUC 为 0.946,预测敏感度为 83.72%,特异度为 92.56%,具有更好的预测价值,可为 DR 预测提供更为准确的依据。

综上,TyG 指数、nesfatin-1、RBP4 水平与 DR 发病风险及病情程度有关,可作为 DR 早期预测的标志物,且联合预测效能更好,对 TyG 指数、RBP4 高表达、nesfatin-1 低表达 T2DM 患者应早期进行眼科检查,做到早诊早治,避免视功能损伤进展。但本研究样本源自一家医院,结果是否存在偏倚仍有待扩大样本选取范围证实,并可进一步通过队列研究观察上述指标水平在 T2DM 发生 DR 中的动态变化,为 DR 诊治提供更多参考。

参考文献

[1] Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and care of patients with diabetic retinopathy. *N Engl J Med*, 2020,382(17):1629-1637.
[2] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern[®]. *Ophthalmology*, 2020,127(1):66-145.
[3] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045:systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2021,128(11):1580-1591.
[4] 邓宇轩,叶雯青,孙艳婷,等.中国糖尿病视网膜病变患病率的荟萃分析. *中华医学杂志*, 2020,100(48):3846-3852.
[5] Lin KY, Hsih WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*, 2021,12(8):1322-1325.
[6] Du XH, Yang L, Kong L, et al. Metabolomics of various samples advancing biomarker discovery and pathogenesis elucidation for diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2022,13:1037164.
[7] Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,13:1077669.
[8] Pan Y, Zhong S, Zhou KX, et al. Association between diabetes complications and the triglyceride-glucose index in hospitalized patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*, 2021,2021:8757996.
[9] Öztürk Özkan G. Effects of nesfatin-1 on food intake and hyperglycemia. *J Am Coll Nutr*, 2020,39(4):345-351.
[10] Tekin T, Cicek B, Konyaligil N. Regulatory peptide nesfatin-1 and its relationship with metabolic syndrome. *Eurasian J Med*, 2019,51(3):280-284.
[11] Xu ZW, Bai S, Wu HJ, et al. Elevated retinal retinol-binding protein 4 levels in diabetic mice can induce retinal neurodegeneration through microglia. *Microsc Res Tech*, 2023,86(2):223-231.
[12] 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). *中华糖尿病杂志*, 2021,13(4):315-409.
[13] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组.糖尿病视网膜病变防治专家共识. *中华糖尿病杂志*, 2018,10(4):241-247.
[14] Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 2003,110(9):1677-1682.
[15] Wang SQ, Pan XY, Zhang MM, et al. Correlation between glycolipid metabolism levels and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024,17:1-9.
[16] Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, et al. Triglyceride glucose (TyG) index; a surrogate biomarker of insulin resistance. *J Pak Med Assoc*, 2022,72(5):986-988.
[17] 邓波,胡艺,张娟娟,等.甘油三酯葡萄糖乘积指数与糖尿病血管并发症相关性的研究. *中国糖尿病杂志*, 2023,31(2):104-107.
[18] 王静,张海芳,李春慧.甘油三酯-葡萄糖指数对糖尿病视网膜病变的预测价值. *国际眼科杂志*, 2022,22(8):1385-1390.
[19] Kassab HS, Osman NA, Elrahmany SM. Assessment of triglyceride-glucose index and ratio in patients with type 2 diabetes and their relation to microvascular complications. *Endocr Res*, 2023,48(4):94-100.
[20] Neelam K, Aung KCY, Ang K, et al. Association of triglyceride glucose index with prevalence and incidence of diabetic retinopathy in a Singaporean population. *Clin Ophthalmol*, 2023,17:445-454.
[21] Zhou Y, Lu Q, Zhang M, et al. The U-shape relationship between triglyceride-glucose index and the risk of diabetic retinopathy among the US population. *J Pers Med*, 2023,13(3):495.
[22] Zhou JL, Zhu L, Li YD. Association between the triglyceride glucose index and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Front Endocrinol*, 2023,14:1302127.
[23] Srinivasan S, Singh P, Kulothungan V, et al. Relationship between triglyceride glucose index, retinopathy and nephropathy in Type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2021,4(1):e00151.
[24] Xu DD, Yu Y, Xu YY, et al. Plasma nesfatin-1: potential predictor and diagnostic biomarker for cognitive dysfunction in T2DM patient. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021,14:3555-3566.
[25] Dai RF, Deng GH, Sun Z, et al. Relation of serum and vitreous nesfatin-1 concentrations with diabetic retinopathy. *J Clin Lab Anal*, 2017,31(5):e22105.
[26] Sun HY, Zhao HH, Yan ZP, et al. Protective role and molecular mechanism of action of Nesfatin-1 against high glucose-induced inflammation, oxidative stress and apoptosis in retinal epithelial cells. *Exp Ther Med*, 2021,22(2):833.
[27] 杨智茹,李家婕,刘文龙.血清 nesfatin-1 和 apelin 及 HO-1 水平与糖尿病视网膜病变严重程度相关性. *国际眼科杂志*, 2023,23(11):1865-1869.
[28] 杨玉萍,杨旭东.不同病程 2 型糖尿病病人血清 RBP4、NEFA、Hey 水平与胰岛素抵抗的相关性分析. *蚌埠医学院学报*, 2020,45(12):1681-1684.
[29] Ali EY, Hegazy GA, Hashem EM. Evaluation of irisin, retinol-binding protein 4, and leptin serum levels as biomarkers of macrovascular complications involvement in Saudi type 2 diabetes mellitus. A case-control study. *Saudi Med J*, 2020,41(12):1369-1374.
[30] Sun WX, Shi YZ, Yang JX, et al. Transthyretin and retinol-binding protein as discriminators of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Int Ophthalmol*, 2022,42(4):1041-1049.
[31] 曹天玥,艾明,杨红霞,等.RBP4 在增生期糖尿病性视网膜病变患者玻璃体中的表达及临床意义. *国际眼科杂志*, 2018,18(5):811-814.
[32] Li JY, Chen XX, Lu XH, et al. Elevated RBP4 plasma levels were associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Biosci Rep*, 2018,38(5):BSR20181100.
[33] 汤庆丽,沈烨宇,徐婉文,等.血糖控制达标 2 型糖尿病患者发生糖尿病视网膜病变的影响因素. *国际眼科杂志*, 2021,21(11):1952-1956.