

糖尿病患者干眼的研究进展

崔乙,徐国兴

基金项目:国家自然科学基金(No.81271026);福建省创新平台基金(No.2010Y2003)
作者单位:(350005)中国福建省福州市,福建医科大学附属第一医院 福建省眼科研究所
作者简介:崔乙,眼科学硕士,研究方向:晶状体和视网膜疾病。
通讯作者:徐国兴,教授,博士研究生导师,研究方向:晶状体和视网膜疾病。fjmuxg@163.com
收稿日期:2014-04-07 修回日期:2014-07-31

Advanced study on dry eye in diabetics

Yi Cui, Guo-Xing Xu

Foundation items: Natural Science Foundation of China (No. 81271026); Innovative Platform of Fujian Province, China (No. 2010Y2003)

Fujian Institute of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Correspondence to: Guo-Xing Xu. Fujian Institute of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. fjmuxg@163.com

Received: 2014-04-07 Accepted: 2014-07-31

Abstract

• Diabetes mellitus is a metabolic syndrome characterized by hyperglycemia, and is caused by complex interaction between genetic and environmental factors. Diabetes mellitus can lead to various ocular surface disorders, including dry eye, superficial punctate keratitis, corneal epithelial defects, and recurrent corneal erosion *et al.* This review focuses on the domestic and overseas research progress on dry eye in diabetics.

• **KEYWORDS:** diabetes mellitus; dry eye; tear film

Citation: Cui Y, Xu GX. Advanced study on dry eye in diabetics. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(9):1602-1605

摘要

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组以高血糖为特征,由遗传和环境因素相互作用而引起的代谢性综合征。糖尿病科引起多种眼部并发症,其中眼表异常包括干眼、浅层点状角膜病变、角膜上皮缺损、复发性角膜糜烂等。本文就糖尿病患者干眼的临床特点及其发病机制的国内外研究进展做一综述。

关键词: 糖尿病;干眼;泪膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.09.11

引用: 崔乙,徐国兴. 糖尿病患者干眼的研究进展. 国际眼科杂志 2014;14(9):1602-1605

0 引言

干眼(dry eye)又称干燥性角膜结膜炎(keratoconjunctivitis sicca, KCS)是一种常见而复杂的疾病,各种内在或外在因素都可导致眼睑、泪腺、睑板腺、眼表细胞、神经网络的功能异常^[1],其主要是指由于泪液的质和量异常或动力学异常导致泪膜稳定性下降和眼表组织损害,多伴有眼表不适等症状,严重者甚至影响视力。据 Manaviat 等^[2]报道,糖尿病患者尤其合并严重糖尿病性视网膜病变的患者中 54.3% 主诉眼部干涩感、异物感、烧灼感等症状。有文献报道糖尿病患者易发生泪膜功能改变,是干眼的易患人群,提示糖尿病与干眼之间存在相关性^[3]。本文通过总结近十余年糖尿病和干眼关系的文献,对干眼在糖尿病患者中的意义以及可能的机制进行归纳。

1 干眼的检测项目

1.1 泪液分泌试验与泪膜破裂时间 泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)、泪膜破裂时间(tear break-up time, BUT)分别用于检测泪液分泌功能和泪膜稳定性,前者包括基础性泪液分泌试验和反应性泪液分泌试验。关于糖尿病患者泪膜功能参数测量的结果仍存在争议,许多研究表明 2 型糖尿病患者 BUT 缩短,泪液分泌减少^[4-16]。但亦有文献报道 2 型糖尿病患者 BUT 缩短,泪液分泌功能无明显改变^[17]。据 Goebbels^[18]报道 1 型糖尿病患者反应性泪液分泌明显减少,而基础泪液分泌和 BUT 与正常组相比未见明显异常。

1.2 角膜荧光素染色试验与结膜印迹细胞学检查 角膜荧光素染色试验(fluorescein staining test, FL)通过荧光素试剂点染眼表,进而观察角膜上皮缺损(完整性)的情况。各项研究均表明 2 型糖尿病患者多出现角膜荧光素染色结果阳性^[5, 6, 9-12, 14-18]。Rahman 等^[9]认为角膜荧光素染色试验对于诊断糖尿病患者的早期干眼更具有意义。Yu 等^[14]发现患有糖尿病性视网膜病变的糖尿病患者角膜的表面规律性指数(SRI)和表面对称指数(SAI)均升高(正常小于 0.4,干眼症 1.4,10s 达到 6.8),且与角膜荧光染色结果正相关($r=0.754, 0.480$),说明糖尿病性视网膜病变患者眼表稳定性欠佳,容易形成干眼。Feener 等^[19]通过研究不同全身疾病引起眼表改变的角膜染色特点,发现糖尿病患者干眼更易出现角膜下方区域的荧光素染色阳性结果。

活体结膜印迹细胞学检查(conjunctival impression cytology, CIC)可以客观反映眼表上皮细胞的病理改变。2 型糖尿病患者多表现为结膜上皮细胞鳞状化生和杯状细胞数量减少^[4, 7, 8, 17]。Tseng 等^[20]认为鳞状上皮化生的病理过程为局部血管化的丧失和瘢痕的形成,在光镜下表现为结膜杯状细胞密度下降、核浆比增大,上皮细胞间距增大、鳞状化生。Shrestha 等^[21]报道通过计算结膜杯状细胞的密度,可间接评估干眼的严重程度。

1.3 睑板腺和脂质层形态 睑板腺分泌的泪膜脂质层具有抑制泪液蒸发、保持泪膜稳定的功能。赵萌等^[12]报道糖尿病患者具有显著的睑板腺形态异常的特点,提示睑板腺功能障碍可能是糖尿病患者引起干眼的主要因素。Inoue等^[22]运用镜面反射录像系统得到脂质层干涉图,发现糖尿病患者脂质层分布不均匀,提示脂质层的形态异常与糖尿病患者干眼显著相关,并认为泪膜改变是高糖状态下角膜上皮和基底膜代谢异常的结果。

1.4 泪液渗透压 检测泪液渗透压(tear film osmolarity, TFO)被认为是诊断和分类干眼的最有效手段。当泪液渗透压大于316mOsm/L,可诊断干眼。有研究表明糖尿病患者泪液渗透压显著升高^[23-25]。Lemp等^[24]认为泪液渗透压较其他临床常用的客观检查,如泪液分泌试验和泪膜破裂时间等,具有高敏感性、高特异性、低变异性等优点。Sullivan等^[23]提出泪液渗透压的升高程度与干眼的严重程度相关系数最高($r=0.55$),其次是结膜染色($r=0.47$)、角膜染色($r=0.43$)、睑板腺形态($r=0.37$)、BUT($r=0.30$)、Schirmer试验($r=0.17$)。Sagdik等^[25]报道泪液渗透压的升高程度与糖尿病病程有关,与血糖控制情况无关。

1.5 泪液蛋白 Grus等^[26]运用泪液蛋白(tear film protein)图谱,发现2型糖尿病患者泪液具有更高的蛋白质峰,并且蛋白质的数量和密度都有明显改变。Yu等^[14]则运用凝胶电泳发现2型糖尿病患者泪液中乳铁蛋白与泪液特有的前清蛋白明显减少。同样,高妍等^[15]也发现2型糖尿病患者泪液中乳铁蛋白与溶酶菌含量明显减少。Li等^[16]运用二维质谱分析2型糖尿病患者泪液,发现大量异常表达的蛋白,有凋亡相关蛋白,如annexin A1;免疫和炎症相关蛋白,如neutrophil elastase 2、clusterin和糖代谢相关蛋白,如apolipoprotein A-II。通过检测泪液细胞因子,Liu等^[27]发现糖尿病患者泪液中表达高水平的IP-10和MCP-1,且Th1/Th2细胞因子的正常平衡状态转变为Th1占优势状态,提示糖尿病患者泪液中促进炎症因子表达明显增加,抑制炎症因子表达减少,加快干眼的发生。上述研究结果均表明检测糖尿病患者的泪液蛋白有助于早期诊断干眼。

2 干眼与糖尿病的关系

2.1 干眼与糖尿病病程的关系 糖尿病的主要并发症与糖尿病病程之间具有明显相关性。Musa等^[28]报道糖尿病足溃疡与糖尿病病程之间的相关系数高($P=0.002$),据Jee等^[29]最新研究中,糖尿病性视网膜病变与糖尿病病程相关程度高(OR=1.08),Ahmed等^[30]报道糖尿病性肾病与糖尿病病程之间具有更高相关性(OR=4.69)。由此证明糖尿病病程是糖尿病足溃疡、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性肾病的独立危险因素。关于糖尿病病程与干眼之间是否相关,临床研究仍存在争议。某些研究表明糖尿病病程与干眼具有明显相关性^[15,25,26,31],而另有不少研究不支持该结论^[4,5,11,12,22]。Grus等^[26]运用凝胶电泳手段分析泪液蛋白,发现病程长达十年的糖尿病患者泪液蛋白表达量明显大于短期糖尿病患者($P<0.003$)和非糖尿病患者($P<0.01$),从而证明干眼与糖尿病病程相关。考虑到糖尿病病程需长达十余年才可引起干眼,笔者认为上述不支持糖尿病病程与干眼相关的研究可能为纳入研究的患者病程未具体分为长期(10a以上)糖尿病患者和短期糖尿病患者,因而造成假阴性结果。

2.2 干眼与血糖控制情况的关系 糖化血红蛋白

(HbA1c)作为血糖控制情况的指标,也是预防糖尿病并发症的研究热点。有利的证据表明,严格血糖控制作为初级和次级预防措施可以有效降低糖尿病并发症的发生^[32]。多数临床研究表明血糖控制情况与干眼存在相关性^[3-5,7,11,15,31,33],血糖控制欠佳者容易引起眼表异常。然而,Ma等^[34]通过比较强化血糖控制组和标准血糖控制组的血管并发症,如心血管事件、中风、周围血管疾病等,发现当HbA1c<7%,由于严重低血糖发生率增高,强化血糖控制组并未显示对减少大血管或微血管并发症存在优势($P>0.1$),而当HbA1c控制在7%~7.9%,有利于减少微血管并发症($P<0.05$)。Stolar^[33]也认为早期控制血糖有益于减少糖尿病多种并发症包括干眼的发生。

2.3 干眼与患者性别和年龄的关系 金姬等^[17]对80例160眼非糖尿病患者和100例200眼2型糖尿病患者的对照研究中,通过检测角膜荧光素染色、泪膜破裂时间等,得出病程 $\geq 5a$ 的患者中,女性角膜荧光素染色阳性检出率均高于男性($\chi^2=5.171, P<0.05$);而糖尿病组中泪膜破裂时间与女性年龄呈负相关。有文献说明严重干眼与性别、年龄相关($P<0.05, 0.01$)^[35,36]。究其原因:(1)由于年龄增加,角膜知觉生理性减退,影响泪液分泌。(2)由于体内荷尔蒙和性激素水平改变,或是性别有关的角膜知觉不同,导致女性干眼较男性严重^[35]。

2.4 干眼与糖尿病性周围神经病变的关系 糖尿病最常见的长期并发症是糖尿病性周围神经病变,严重者可引起糖尿病足甚至导致下肢截肢等^[37]。有研究表明糖尿病性周围神经病变与干眼有关^[4,6,7,38]。Saito等^[6]报道患有糖尿病性视网膜病变的患者可出现角膜知觉减退,符合基底膜异常引起糖尿病性视网膜疾病和多神经病变的特征。Tavakoli等^[39]运用角膜共聚焦显微镜观察糖尿病性周围神经病变患者的角膜上皮神经情况,发现神经纤维长度、神经纤维密度、神经分支密度均明显减少,神经曲折度明显增加,提示运用角膜共聚焦显微镜进行角膜上皮神经的形态结构观察对干眼的早期诊断有一定价值。

2.5 干眼与糖尿病性肾病的关系 Costagliola等^[40]报道当糖尿病引起严重眼底和肾脏的病理改变时,泪液中TNF- α 浓度增加,表明TNF- α 水平与糖尿病性视网膜病变和糖尿病性肾病的严重程度高度相关。Nataka等^[41]通过比较经过血液透析治疗的慢性肾衰竭患者中糖尿病患者和非糖尿病患者的泪腺分泌功能,发现非糖尿病患者较糖尿病患者基础泪液分泌增加,提示可能由于糖尿病使得自主神经出现不可逆损害,从而影响泪腺分泌功能。

2.6 干眼与眼底激光治疗的关系 Ozdemir等^[5]报道全视网膜光凝是2型糖尿病患者眼表异常的高危因素。有报道糖尿病性视网膜病变患者全视网膜光凝(PPL)、中央视网膜光凝(PCL)与干眼的相关系数分别是0.24、0.22,说明视网膜光凝术后易引起干眼,其原因可能是损伤睫状神经,降低角膜敏感性,减少瞬目,导致角膜反应下降和泪液分泌减少^[42]。

2.7 干眼与糖尿病的其他研究证据 Zagon等^[43]报道局部应用20 μ L阿片类拮抗剂纳曲酮(NTX)滴眼液可显著改善2型糖尿病小鼠干眼症状和眼表敏感性等眼表并发症,其药效持续48~90h,单独使用未见明显副作用。Imam等^[44]报道通过构建1型糖尿病小鼠模型使小鼠产生泪腺疾病,可表现为严重干眼或角膜损伤,甚至造成持续角膜炎。此研究表明胰腺损伤的严重程度与眼表疾病

的严重程度相关。

3 干眼与其他糖尿病眼部并发症的关系

3.1 干眼与糖尿病性视网膜病变 许多研究表明干眼与糖尿病性视网膜病变的严重程度明显相关^[5-7,45,46]。Najafi等^[46]报道通过构建二元回归分析模型发现干眼与糖尿病性视网膜病变之间有明显相关性(OR=2.29),尤其是合并增殖期糖尿病性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)和临床有意义的黄斑水肿患者(P=0.006),说明PDR不仅损害眼底,也可损伤泪膜。Yoon等^[7]报道在非糖尿病性视网膜病变患者和非增殖期糖尿病性视网膜病变患者中只有反应性泪液分泌有显著差别,说明在糖尿病性视网膜病变进展过程中反应性泪液分泌减少可作为眼表异常的首要改变,并认为反应性泪液分泌减少可能是角膜知觉减退、泪液生成减少、眼表上皮损害导致的泪液成分异常等原因引起。

3.2 干眼与糖尿病性白内障超声乳化术 糖尿病性白内障主要表现为早期发病、进展迅速、容易成熟等特点,常见于血糖控制欠佳的糖尿病患者。糖尿病性白内障患者行白内障超声乳化术后多出现泪液分泌减少、泪膜破裂时间缩短,其泪膜功能通常在术后180d左右才可恢复至术前水平,并与正常组相比明显延迟^[47-49]。吴娜等^[49]报道糖尿病性白内障患者行超声乳化术后与正常组相比,表现为干眼发生早、症状明显、持续时间长等,因此在围手术期和术后需要更加注意保护眼表。

3.3 干眼与糖尿病性角膜知觉减退 许多研究表明糖尿病患者常伴有角膜知觉功能减退,导致瞬目减少,从而引起干眼^[4,6,7,9,13,15,22,38]。Nuho等^[50]报道2型糖尿病患者平均角膜知觉明显减退、泪腺分泌功能明显降低,且与血糖控制情况有关(P=0.016)。Saito等^[6]报道在不同糖尿病性视网膜病变阶段2型糖尿病患者角膜知觉功能出现不同程度的减退,引起角膜表面敏感性降低,导致泪液分泌减少。季迅达等^[10]运用角膜知觉仪测量并比较2型糖尿病和非糖尿病患者的中央角膜知觉,同时测量泪膜破裂时间、泪液分泌功能以及角膜荧光素染色,发现糖尿病患者角膜知觉与泪膜破裂时间、角膜荧光素染色相关,与泪液分泌量无明显相关。说明角膜知觉减退可能是影响角膜上皮和泪膜功能的重要因素。

4 糖尿病引起干眼的可能机制

4.1 糖代谢异常 血糖长期升高的糖尿病患者易形成糖基化终产物(advanced glycosylation end products, AGE)。有研究发现PDR患者角膜AGE荧光评估显著增加^[51]。长期AGE聚集可改变角膜上皮基底膜细胞外基质成分的免疫反应性。细胞外基质的非酶糖基化作用减少角膜上皮细胞的粘连和扩展,并与角膜上皮病变相关。有研究发现糖尿病大鼠泪腺中高表达的AGE、AGE受体和核因子-κB参与糖尿病信号传导途径以及随后干眼有关的炎症改变,表明高糖状态可诱导大鼠泪腺结构和分泌功能显著改变^[52]。

此外,高血糖导致血浆和组织蛋白氧化应激过程中产生大量自由基,对组织和细胞可产生明显损害。高血糖使葡萄糖进入细胞内,激活醛糖还原酶途径,催化山梨醇蓄积于细胞内,降低Na⁺-K⁺-ATP酶活性,增加胞浆内渗透压,产生细胞水肿,最终导致副泪腺的结构和功能障碍,基础泪液分泌减少。

4.2 角膜知觉减退导致泪液分泌减少 泪腺通过自主神

经调节并控制基础泪液分泌。长期高糖状态下感觉神经出现异常,导致角膜敏感性下降、瞬目减少、泪液分泌减少。Morishige等^[53]运用共焦显微镜观察到糖尿病患者角膜上皮神经纤维减少,上皮细胞基底膜增厚,提示糖尿病微血管病变与角膜神经的完整性相关。糖尿病性周围神经病变和眼底激光治疗可影响角膜三叉神经末梢的功能,使角膜感知功能下降、神经传导抑制、泪腺分泌延缓,进而引起干眼。

4.3 角结膜上皮损伤导致泪膜不稳定 泪膜是由睑板腺分泌的脂质,泪腺及副泪腺分泌的水样液和眼表上皮细胞分泌的黏蛋白构成。结膜杯状细胞在维持泪膜稳定性中起着至关重要的作用。正常情况下,结膜上皮中杯状细胞能产生黏蛋白,使眼表具有亲水性,从而稳定泪膜^[4]。持续高血糖使得角结膜失去神经营养作用,导致角膜上皮脱落,角膜上皮完整性受损。结膜上皮出现结构异常甚至鳞状化生,杯状细胞数量明显减少,进而影响黏蛋白生成,降低眼表亲水性。最终糖尿病患者泪膜成分和稳定性均遭到破坏,因此形成干眼^[44]。另外,泪液pH值的改变也可能影响泪膜^[42]。

5 结语

综上所述,随着糖尿病患者的日益增加,糖尿病患者的眼表疾病逐渐受到重视,改善干眼症状,延缓病程,以此有助于提高糖尿病患者的生活质量。近年来研究认为糖尿病性眼表疾病反复发作的重要原因可能是角膜神经损害、泪液质和量的改变、角膜上皮结构和功能的破坏。大量临床研究表明糖尿病患者容易出现眼表异常,因此对于糖尿病患者,尤其是长期病程、血糖控制欠佳、合并糖尿病性视网膜病变、经过眼底激光治疗等高危因素患者,除定期检查眼底外,还应包括干眼相关的常规检查,及时给予保护眼表、改善干眼等对症处理。然而糖尿病对于糖尿病及其眼表并发症发病机制有待进一步研究论证。

参考文献

- McGinnigle S, Naroo SA, Eperjesi F. Evaluation of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2012;57(4):293-316
- Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, et al. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2008;8:10
- Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, et al. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):498-503
- Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001;108(3):586-592
- Ozdemir M, Buyukbese MA, Cetinkaya A, et al. Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59(3):195-199
- Saito J, Enoki M, Hara M, et al. Correlation of corneal sensation, but not of basal or reflex tear secretion, with the stage of diabetic retinopathy. *Cornea* 2003;22(1):15-18
- Yoon KC, Im SK, Seo MS. Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus. *Korean J Ophthalmol* 2004;18(2):168-174
- Cullen CL, Ihle SL, Webb AA, et al. Keratoconjunctival effects of diabetes mellitus in dogs. *Vet Ophthalmol* 2005;8(4):215-224
- Rahman A, Yahya K, Ahmed T, et al. Diagnostic value of tear films tests in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc* 2007;57(12):577-581
- 季迅达, 朱皓皓, 李洪. 2型糖尿病角膜知觉减退及其与眼表异常的相关性研究. *眼视光学杂志* 2007;9(2):97-99
- 朱姝, 贾卉. 2型糖尿病与干眼症的相关性分析. *眼科研究* 2007;25(8):602-604

- 12 赵萌, 邹留河, 焦璇, 等. 糖尿病患者泪膜损伤的临床特征分析. 中华实验眼科杂志 2011;29(11):1019-1022
- 13 Lv H, Li A, Zhang X, et al. Meta-analysis and review on the changes of tear function and corneal sensitivity in diabetic patients. *Acta Ophthalmol* 2014;92(2):e96-e104
- 14 Yu L, Chen X, Qin G, et al. Tear film function in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Ophthalmologica* 2008;222(4):284-291
- 15 高妍, 刘新玲, 李筱荣. 糖尿病患者眼表及泪液蛋白改变的临床分析. 眼科新进展 2011;3(31):267-270
- 16 Li B, Sheng M, Xie L, et al. Tear proteomic analysis of patients with type 2 diabetes and dry eye syndrome by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(1):177-186
- 17 金姬, 陈丽红, 刘秀伦, 等. 糖尿病患者泪膜功能的研究. 中华眼科杂志 2003;1(39):10-13
- 18 Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84(1):19-21
- 19 Fenner BJ, Tong L. Corneal staining characteristics in limited zones compared with whole cornea documentation for the detection of dry eye subtypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(13):8013-8019
- 20 Tseng SC, Hirst LW, Maumenee AE, et al. Possible mechanisms for the loss of goblet cells in mucin-deficient disorders. *Ophthalmology* 1984;91(6):545-552
- 21 Shrestha E, Shrestha JK, Shayami G, et al. The conjunctival impression cytology between the diagnosed cases of dry eye and normal individuals. *Nepal J Ophthalmol* 2011;3(1):39-44
- 22 Inoue K, Kato S, Ohara C, et al. Ocular and systemic factors relevant to diabetic keratoepitheliopathy. *Cornea* 2001;20(8):798-801
- 23 Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6125-6130
- 24 Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011;151(5):792-801
- 25 Sagdik HM, Ugurbas SH, Can M, et al. Tear film osmolarity in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmic Res* 2013;50(1):1-5
- 26 Grus FH, Sabuncuo P, Dick HB, et al. Changes in the tear proteins of diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2002;2:4
- 27 Liu J, Shi B, He S, et al. Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Mol Vis* 2010;16:2931-2938
- 28 Musa HG, Ahmed ME. Associated risk factors and management of chronic diabetic foot ulcers exceeding 6 months' duration. *Diabet Foot Ankle* 2012;3. doi: 10.3402/dfa.v3i0.18980. Epub 2012 Oct 30.
- 29 Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(10):6827-6833
- 30 Ahmed MA, Kishore G, Khader HA, et al. Risk factors and management of diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24(6):1242-1247
- 31 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556-564
- 32 Vasudevan AR, Burns A, Fonseca VA. The effectiveness of intensive glycemic control for the prevention of vascular complications in diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2006;5(5):273-286
- 33 Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2010;123(3 Suppl):S3-11
- 34 Ma J, Yang W, Fang N, et al. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus; a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):596-603
- 35 Uchino M, Nishiwaki Y, Michikawa T, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease in Japan: Koumi study. *Ophthalmology* 2011;118(12):2361-2367
- 36 Galor A, Feuer W, Lee DJ, et al. Prevalence and risk factors of dry eye syndrome in a United States veterans affairs population. *Am J Ophthalmol* 2011;152(3):377-384
- 37 Sattaputh C, Potisat S, Jongsareejit A, et al. Prevalence of factors predisposing to foot complication and their relation to other risks. *J Med Assoc Thai* 2012;95(8):1013-1020
- 38 Cousen P, Cackett P, Bennett H, et al. Tear production and corneal sensitivity in diabetes. *J Diabetes Complications* 2007;21(6):371-373
- 39 Tavakoli M, Kallinikos P, Iqbal A, et al. Corneal confocal microscopy detects improvement in corneal nerve morphology with an improvement in risk factors for diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2011;28(10):1261-1267
- 40 Costagliola C, Romano V, De Tollis M, et al. TNF-alpha levels in tears: a novel biomarker to assess the degree of diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm* 2013;2013:629529
- 41 Nakata M, Okada Y, Kobata H, et al. Diabetes mellitus suppresses hemodialysis-induced increases in tear fluid secretion. *BMC Res Notes* 2014;7(1):78
- 42 Nepp J, Abela C, Polzer I, et al. Is there a correlation between the severity of diabetic retinopathy and keratoconjunctivitis sicca? *Cornea* 2000;19(4):487-491
- 43 Zagon IS, Sassani JW, Immonen JA, et al. Ocular surface abnormalities related to type 2 diabetes are reversed by the opioid antagonist naltrexone. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42(2):159-168
- 44 Imam S, Elagin RB, Jaume JC. Diabetes-associated dry eye syndrome in a new humanized transgenic model of type 1 diabetes. *Mol Vis* 2013;19:1259-1267
- 45 Kawai S, Nakajima T, Hokari S, et al. Apolipoprotein A-1 concentration in tears in diabetic retinopathy. *Ann Clin Biochem* 2002;39(Pt 1):56-61
- 46 Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, et al. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013;27(5):459-462
- 47 Khanal S, Tomlinson A, Esakowitz L, et al. Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008;28(2):127-134
- 48 Liu X, Gu YS, Xu YS. Changes of tear film and tear secretion after phacoemulsification in diabetic patients. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008;9(4):324-328
- 49 吴娜, 孙丰源, 唐东润, 等. 糖尿病合并白内障患者超声乳化术后干眼分析. 中华实验眼科杂志 2012;10(30):922-925
- 50 Nuho A, Subekti I, Ismail D, et al. Correlation of neuropathy with corneal sensitivity and lacrimal gland secretion in type 2 diabetes mellitus patient. *Acta Med Indones* 2004;36(3):130-135
- 51 Sato E, Mori F, Igarashi S, et al. Corneal advanced glycation end products increase in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2001;24(3):479-482
- 52 Alves M, Calegari VC, Cunha DA, et al. Increased expression of advanced glycation end-products and their receptor, and activation of nuclear factor kappa-B in lacrimal glands of diabetic rats. *Diabetologia* 2005;48(12):2675-2681
- 53 Morishige N, Chikama TI, Sassa Y, et al. Abnormal light scattering detected by confocal biomicroscopy at the corneal epithelial basement membrane of subjects with type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44(3):340-345