

代谢综合征及其组分与开角型青光眼相关性的研究进展

万欢, 刘苏

作者单位: (400010) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第二医院眼科

作者简介: 万欢, 重庆医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 刘苏, 毕业于四川大学, 硕士研究生, 教授, 医务处处长, 研究方向: 青光眼. liusu2836@sina.com

收稿日期: 2015-06-16 修回日期: 2015-09-29

Progress on the relationship between metabolic syndrome with its components and open angle glaucoma

Huan Wan, Su Liu

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Correspondence to: Su Liu. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China. liusu2836@sina.com

Received: 2015-06-16 Accepted: 2015-09-29

Abstract

• Open angle glaucoma is one kind of glaucoma, and also one of the leading causes of blindness. In recent years, the incidence of open angle glaucoma and the rate of blindness caused by it are increasing year by year, whereas its etiology is still not clear. Recently, researchers have found that there might be certain correlation between metabolic syndrome with its components and the occurrence and the development of open angle glaucoma, on which there is not any common understanding yet. In this paper, we try to provide a brief review on the researches of open angle glaucoma and metabolic syndrome.

• **KEYWORDS:** metabolic syndrome; open angle glaucoma; hypertension; diabetes; obesity; hyperlipemia

Citation: Wan H, Liu S. Progress on the relationship between metabolic syndrome with its components and open angle glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(11):1902-1904

摘要

开角型青光眼是青光眼分型中的一种,也是引起致盲的主要原因之一。近年来,开角型青光眼的发病率和致盲率逐年增加,其发病原因尚不清楚,目前发现代谢综合征与开角型青光眼的发生发展有一定的相关性。但两者间的研究结果尚无统一认识。本文就目前开角型青光眼与代谢综合征及其组分的相关研究进行综述。

关键词: 代谢综合征; 开角型青光眼; 高血压; 糖尿病; 肥胖; 高脂血症

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.11.17

引用: 万欢, 刘苏. 代谢综合征及其组分与开角型青光眼相关性的研究进展. 国际眼科杂志 2015;15(11):1902-1904

0 引言

青光眼是全球常见的眼部疾患之一,其致盲率仅次于白内障,最典型和突出的表现是视盘的凹陷性萎缩和视野的特征性缺损、缩小。目前青光眼(40~80岁)的全球患病率约为3.54%,其中原发性开角型青光眼(POAG)的全球患病率约为3.05%^[1],据估计2040年青光眼患者数(40~80岁)将增至111.8百万人^[1]。近年来随着肥胖、高血压、糖尿病发病率的不断增高,许多研究焦点集中在代谢综合征对各种疾病的结局上,包括眼部疾病(如视网膜微血管征、视网膜中央动脉阻塞、年龄相关性黄斑变性、白内障等)^[2]。因此代谢综合征与开角型青光眼(OAG)的关系也被广为研究^[3-4]。开角型青光眼发病原因尚不清楚。因此确定开角型青光眼的发病因素,既有益于临床医生对疾病进行早期筛查,预防其发生,同时又改善了开角型青光眼患者的生活质量,减轻了社会经济负担。

根据国际糖尿病联盟(IDF)的新定义代谢综合征必须具备以下条件才能诊断:向心性肥胖(欧洲男性腰围 ≥ 94 cm,欧洲女性腰围 ≥ 80 cm,其他人种有各自特定的数值)加上以下4个因素的任意2项:(1)甘油三酯(TG)水平升高 >1.7 mmol/L(150mg/dL),或已经进行此项血脂异常的治疗。(2)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)减低:男性 <1.0 mmol/L(40mg/dL),女性 <1.3 mmol/L(50mg/dL),或已经进行此项血脂异常的治疗。(3)血压升高:收缩压 ≥ 130 mmHg或舒张压 ≥ 85 mmHg或已经诊断高血压病开始治疗。(4)空腹血糖升高(FPG): ≥ 5.6 mmol/L(100mg/dL),或已经诊断为2型糖尿病^[5]。目前代谢综合征及其组分与开角型青光眼的关系存在争议。本综述的目的旨在评价代谢综合征及其组分与开角型青光眼的相关性。

1 代谢综合征及其组分与开角型青光眼

1.1 高血压 高血压作为代谢综合征中的组分之一,与开角型青光眼的关系尚不明确,两者均与年龄有关,许多研究探索了他们之间的关系。Zhao等^[6]搜集了2013-04以前发表的有关高血压与POAG的观察性研究共60篇进行系统评价,所有研究均表示高血压与眼压(IOP)有关。收缩压增加10mmHg,眼压增加0.26mmHg(95% CI: 0.23~0.28, I^2 : 30.7%)。舒张压增加5mmHg,眼压增加0.17mmHg(95% CI: 0.11~0.23, I^2 : 90.5%)。其中经筛选46篇研究纳入进行Meta分析。27篇研究了高血压与POAG的关系,18篇研究表示两者间具有相关性,9篇研究表示两者间不具有相关性。经分析后高血压患者与非高血压患者相比较,POAG的相对危险度为1.16(95% CI: 1.05~1.28)。收缩压增加10mmHg,POAG的相对危险度为1.01(95% CI: 1.00~1.03, I^2 : 26.1%)。舒张压增加5mmHg,POAG的相对危险度为1.02(95% CI: 0.99~1.04, I^2 : 25.9%)。Zhao等^[6]Meta分析的结果支持血压的增加会导致眼压增高及POAG的发展。

Bae等^[7]对2014-03-31以前发表的有关高血压与OAG的观察性研究共16篇进行Meta分析。由于排除了

选择偏倚,纳入研究间具有高度的同质性($I^2 = 7.5\%$, $P = 0.37$)。Meta分析结果发现高血压患者患OAG的风险是血压正常者的1.22倍($OR:1.22, 95\% CI: 1.09 \sim 1.36$)。高血压增加了OAG的发生风险,且与年龄无关。而在亚组分析中发现正常眼压性青光眼的发生风险与高血压的关联不强($OR:0.99, 95\% CI: 0.68 \sim 1.45$)。

Kim等^[4]在基于18240名参与者接受健康检查的研究中,通过调整后的Logistic回归分析发现,单一代谢综合征组分中,高血压与正常眼压性青光眼(NTG)有显著关联($P = 0.001$),血压升高发生NTG者是血压正常者的1.53倍($OR:1.53; 95\% CI: 1.20 \sim 1.94$)。高血压合并糖耐量受损发生NTG者明显多于合并代谢综合征单一组分者($OR:2.42; 95\% CI: 1.54 \sim 3.80; P < 0.01$)。每增加一个代谢综合征组件,NTG发生风险增加10%。本研究发现高血压无论是单独存在还是和其他代谢综合征组分组合,均与NTG有显著关联。即使在无糖尿病的研究对象中,高血压仍与NTG存在关联。

高血压与开角型青光眼之间可能的存在机制包括以下几点:(1)血压升高增加了睫状动脉灌注压,导致房水产生增加,从而增加了开角型青光眼的风险。(2)通过增加巩膜上静脉压减少房水流出。(3)交感神经系统与肾素-血管紧张素系统可能共同参与了血压调节及房水循环调节。(4)血压升高损伤营养视神经的微小血管,从而形成青光眼视神经病变。(5)降压药物使用期间发作性低血压降低灌注压引起视神经损害^[3,6-10]。

1.2 糖尿病 代谢综合征是糖尿病(DM)与心血管疾病一个较为明确的危险因素^[11]。由于人口老龄化和生活方式的改变,糖尿病已成为越来越严重和普遍的全世界健康问题。糖尿病能引起多种慢性并发症,人们并不清楚对于有无糖尿病慢性并发症对OAG发生的风险情况。

Zhao等^[12]研究的糖尿病与青光眼的Meta分析中,糖尿病与无糖尿病患者发生原发性开角型青光眼的相对危险度为1.23($95\% CI: 1.04 \sim 1.45$)。其还发现糖尿病病程增加,青光眼发生的风险增加5%($95\% CI: 1\% \sim 9\%$)。由于眼内压作为开角型青光眼的危险因素^[13]。经过Kawase等^[8]多变量回归分析得出糖尿病病程是眼压的影响因素之一($P = 0.0019$)。由此,糖尿病病程越长,可能发生青光眼风险就越高。

Newman-Casey等^[3]在“1988-2000国家健康与营养健康研究”的数据中纳入2182315名受试者进行研究,发现在对社会人口因素、其他眼病及全身疾病和一般健康状况进行调整后,仅有糖尿病的患者发生OAG的风险增加35%($HR:1.35, 95\% CI: 1.21 \sim 1.50$)。无论单独或与其他代谢综合征组分组合的糖尿病患者发生OAG的风险均比无糖尿病合并其他代谢综合征组分的患者增加。在其COX回归模型中得出糖尿病患者无论有无糖尿病并发症对OAG发生的风险没有显著的差异($P = 0.7, HR = 0.99, 95\% CI: 0.95 \sim 1.04$)。

糖尿病作为一种系统性疾病会导致广泛血管损害,营养视神经的小血管内皮功能障碍及糖尿病引起的视网膜缺氧损伤均会损害视神经,导致OAG的发生^[3,12]。糖尿病会引起组织重构,其可能破坏小梁网规整性,引起眼压升高从而导致青光眼视乳头损害^[14]。

1.3 肥胖 随着饮食和生活方式的改变,目前肥胖患病率在世界范围内迅速增加。而肥胖对高血压、糖尿病、血脂异常、心血管疾病及慢性肾病的影响较大,造成了巨大的社会负担^[15-16]。近年来许多研究探索了肥胖与眼压、青光眼的关联。但研究结果并不一致。

Mori等^[17]在日本通过横断面分析和纵向分析分别对肥胖与眼压关系进行了研究,在横断面分析结果中表示在控制了年龄、性别、血压等因素后,BMI增加,眼压也明显增加($P < 0.01$)。纵向分析中发现控制年龄、性别、初始BMI、初始收缩压、初始舒张压、收缩压变化率、舒张压变化率后,体重变化率与眼压变化率存在正性相关关系。

由于性别不同,肥胖对眼压的影响可能具有差异。Tamara等^[18]发表的有关“代谢综合征与高眼压”的研究,其只纳入了男性受试者,结果表示代谢综合征与BMI普遍存在于眼压升高的受试者中。在BMI、血压升高、高胆固醇、吸烟史的多变量分析中只有BMI与眼压 $\geq 21\text{mmHg}$ 存在明显的正相关。Jang等^[19]在韩国进行的“2008-2010年国家卫生和营养调查”发现在调整混杂因素以后,男性的眼压与体质指数(BMI)、腰围(WC)、脂肪总量、总脂肪百分比及局部脂肪百分比($P < 0.01$)呈正性线性关联。而女性眼压仅与BMI、WC、脂肪总量($P < 0.01$)、躯干脂肪百分比($P = 0.002$)呈正性线性关联。调整所有混杂因素后肥胖参数对于眼压 $\geq 18\text{mmHg}$ 患者的影响中,男性随着BMI($P < 0.01$)、WC($P = 0.038$)、总脂肪百分比及局部脂肪百分比($P < 0.005$)的增加,其高眼压($IOP \geq 18\text{mmHg}$)发生的风险也随之增加。而女性高眼压($IOP \geq 18\text{mmHg}$)风险仅与BMI($P = 0.004$)有关。而某些研究却发现只有肥胖妇女使青光眼的发生风险增加^[3]。Park等^[20]研究发现绝经后妇女眼压与代谢综合征有关,但并不表现在绝经前妇女。绝经后妇女由于保护作用的雌激素减少,能引起肥胖的雄激素相对性增加,这一改变促进了眼内压升高。

关于肥胖与OAG的关系,Newman-Casey等^[3]在单变量模型中,发现肥胖者相对于非肥胖者OAG发生风险增加14%。经调整校正后,肥胖女性相对于非肥胖女性其OAG发生风险增加6%,而男性却无明显差异。

就现有资料而言,眼压作为青光眼较为明确的危险因素,肥胖可能对升高眼压有一定作用,我们可以猜测肥胖在一定程度上对青光眼的发病有影响。肥胖可能通过增加眼眶脂肪组织、升高血黏度、增加巩膜浅层静脉压影响房水流畅系数而引起眼压升高。肥胖能引起氧化应激,导致蛋白酶体崩解、小梁网变性,从而使组织流出调节能力障碍^[3,17-19,21-22]。两者间的机制尚不明确,还需进一步研究证明。

1.4 高脂血症 由于脂肪代谢或运转异常使血浆一种或多种脂质高于正常称为高脂血症。其表现为高胆固醇血症、高甘油三酯血症或两者兼有。高脂血症作为心脑血管疾病为危险因素,在临床工作中降脂药物作为心脑血管疾病的二级预防广泛应用。本综述对血脂异常与OAG的关系进行研究。

Imai等^[9]根据不同代谢综合征的诊断标准得出代谢综合征及其组分(甘油三酯)为高眼压的危险因素。Kim等^[10]针对代谢综合征组分及心血管代谢危险因素对眼内压的影响进行了研究表明两者间具有明显相关性。在多元线性回归分析不仅发现总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)与眼压呈正相关关系($P < 0.05$),还得出非高密度脂蛋白(NHDL)、甘油三酯(TG)/高密度脂蛋白(HDL)与眼压升高有密切关系($P < 0.05$)。而Kim等^[4]研究中并没有发现高甘油三酯血症($P = 0.542$)和较低的高密度脂蛋白($P = 0.082$)患者与正常眼压性青光眼有关系。Newman-Casey等^[3]研究中高脂血症患者与没有代谢综合征组分的相比,发生OAG的风险却有所减低。有研究发现治疗高脂血症可能会减少OAG的发生风险^[23-25]。在小梁网细胞培养的基础实验模型中,发现他汀类降脂药物能增加房水

流出作用^[26]。但 Newman-Casey 等^[3]的研究并没有明确是血脂本身或服用降血脂药物,还是两者均影响所致。未来可以针对高血脂症、降脂药物与眼压及青光眼的关系进行更多的研究。

1.5 代谢综合征 目前许多关于代谢综合征及其组分与眼压、OAG 的关系研究。有研究表明中央角膜厚度与眼压之间呈正相关^[27],在各代谢综合征与眼压的研究中,忽略了中央角膜厚度对眼压的影响。而代谢综合征与中央角膜厚度的关系怎样,研究甚少。在 Sahinoglu-Keskek 等^[28]研究中发现代谢综合征及其组分与中央角膜厚度的变化相关性不大。其结果表示代谢综合征与眼压之间存在正性相关关系,这种关系并不受中央角膜厚度的影响。

代谢综合征患者可能通过以下机制影响眼压:(1)符合代谢综合征诊断的患者其交感神经过度活跃,能影响房水循环,从而在交感神经刺激下眼内压可能升高^[28];(2)内源性大麻素过多会引起腹型肥胖、血脂异常、高血糖等,而在眼部组织如小梁网、巩膜静脉窦、角膜上皮等发现有内源性大麻素受体,因此怀疑当代代谢综合征发生时,体内的内源性大麻素是增加的,作用于眼部相关受体,引起房水引流循环,从而导致眼压升高^[28-30]。

2 前景与展望

代谢综合征及其组分与 OAG 之间的关联仍存在较大的争议,因此仍需进一步开展研究。首先,由于不同种族饮食习惯、肥胖的判定标准有所差别,因此尚需进一步研究以阐明不同种族肥胖对发生 OAG 危险性的影响。其次,代谢综合征及其组分的分级情况与 OAG 关系的研究甚少,可进一步研究讨论。第三,关于代谢综合征与 OAG、眼压的相关性多数为横断面研究,不能推断其因果关系。目前前瞻性研究甚少,可通过前瞻性研究阐明随着时间推移,代谢综合征与 OAG、眼压的关系。第四、未来可研究代谢组分变化对眼压或 OAG 影响的情况。他汀类降脂药物能增加房水流出作用^[25],对改善青光眼病情尚不清楚。未来可进行观察治疗代谢综合征的药物对青光眼影响的研究。总之,代谢综合征及其组分与 OAG 之间的关系仍需更进一步的研究。采取健康的生活方式可能对延缓 OAG 的发生、发展有一定作用。

参考文献

- 1 Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121(11):2081-2090
- 2 Chopra R, Chander A, Jacob JJ. Ocular associations of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16Suppl 1:S6-S11
- 3 Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, et al. The relationship between components of metabolic syndrome and open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2011;118(7):1318-1326
- 4 Kim M, Jeoung JW, Park KO, et al. Metabolic syndrome as a risk factor in normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(3):e637-e643
- 5 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:1-6
- 6 Zhao D, Cho J, Kim MH, et al. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(5):615-627
- 7 Bae HW, Lee N, Lee HS, et al. Systemic hypertension as a risk factor for open-angle glaucoma: a meta-analysis of population-based studies. *PLoS ONE* 2014;9(9): e108226
- 8 Kawase K, Tomidokoro A, Araie M, et al. Ocular and systemic factors related to intraocular pressure in Japanese adults: the Tajimi study. *Br J*

- Ophthalmol* 2008;92(5):1175-1179
- 9 Imai K, Hamaguchi M, Mori K, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for high-ocular Tension. *Int J Obes* 2010;34:1209-1217
- 10 Kim YH, Jung SW, Nam GE, et al. High intraocular pressure is associated with cardiometabolic risk factors in South Korean men; Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 - 2010. *Eye (Lond)* 2014;28(6):672-679
- 11 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome a new world wide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062
- 12 Zhao D, Cho J, Kim MH, et al. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma. *Ophthalmology* 2015;122(1):72-78
- 13 Le A, Mukesh BN, McCarty CA, et al. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(9):3783-3789
- 14 Zhou MW, Wang W, Huang WB, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014;9(8): e102972
- 15 Khang YH, Yun SC. Trends in general and abdominal obesity among Korean adults: findings from 1998, 2001, 2005, and 2007 Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Korean Med Sci* 2010;25:1582-1588
- 16 Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, et al. Renal disease in obesity: the need for greater attention. *J Renal Nutr* 2006;16:216-223
- 17 Mori K, Ando F. Relationship between intraocular pressure and Obesity in Japan. *Int J Epidemiol* 2000;29:661-666
- 18 Wynnanski - Jaffe T, Bieran I, Tekes - Manova D, et al. Metabolic syndrome: a risk factor for high intraocular pressure in the Israeli population. *Int J Ophthalmol* 2015;8(2):403-406
- 19 Jang HD, Kim do H, Han K, et al. Relationship Between Intraocular Pressure and Parameters of Obesity in Korean Adults: The 2008 - 2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Curr Eye Res* 2015;40(10):1008-1017
- 20 Park BJ, Park JO, Kang, HT, et al. Elevated intraocular pressure is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause* 2013;20(7):742-746
- 21 Halpern DL, Grosskreutz CL. Glaucomatous optic neuropathy: mechanisms of disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:61-68
- 22 Caballero M, Liton PB, Epstein DL, et al. Proteasome inhibition by chronic oxidative stress in human trabecular meshwork cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:346-352
- 23 Leung DY, Li FC, Kwong YY, et al. Simvastatin and disease stabilization in normal tension glaucoma: a cohort study. *Ophthalmology* 2010;117:471-476
- 24 McGwin G Jr, McNeal S, Owsley C, et al. Statins and other cholesterol-lowering medications and the presence of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122(6):822-826
- 25 De Castro DK, Punjabi OS, Bostrom AG, et al. Effect of statin drugs and aspirin on progression in open-angle glaucoma suspects using confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:506-513
- 26 Song J, Deng PF, Stinnett SS, et al. Effects of cholesterol-lowering statins on the aqueous humor outflow pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2424-2432
- 27 Fukuoaka S, Aihara M, Iwase A, et al. Intraocular pressure in an ophthalmologically normal Japanese population. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:434-439
- 28 Sahinoglu-Keskek N, Keskek SO, Cevher S, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for elevated intraocular pressure. *Pak J Med Sci* 2014;30(3):477-482
- 29 Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:27-37
- 30 Jarvinen T, Pate DW, Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther* 2002;95:203-220