

1型糖尿病患者视网膜病变与肾功能的关系

万贝贝¹,高永杰¹,徐 军²

引用:万贝贝,高永杰,徐军. 1型糖尿病患者视网膜病变与肾功能的关系.国际眼科杂志 2019;19(2):272-274

作者单位:¹(450000)中国河南省郑州市第一人民医院眼科;
²(121001)中国辽宁省锦州市,锦州医科大学附属第一医院眼科
作者简介:万贝贝,毕业于锦州医科大学,硕士研究生,住院医师,研究方向:白内障、眼底病。

通讯作者:徐军,硕士,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:白内障、眼底病.lnjzfsyy01@163.com

收稿日期:2018-08-30 修回日期:2019-01-03

摘要

目的:探讨1型糖尿病患者视网膜病变与肾功能的相关性。

方法:选取2016-09/2018-05在我院眼科和内分泌科门诊及住院的1型糖尿病患者110例,根据眼底情况分为无糖尿病视网膜病变(NDR)组35例、非增生期糖尿病视网膜病变(BDR)组35例和增生期糖尿病视网膜病变(PDR)组40例,同时选取健康体检者40例作为对照组,分别记录受检者的一般情况,并检测尿白蛋白/尿肌酐比值、肾小球滤过率、血清肌酐、血尿素氮、胱抑素C、尿 α 1-微球蛋白和尿 β 2-微球蛋白等指标。

结果:四组受检者尿白蛋白/尿肌酐比值、肾小球率过滤、血清肌酐、血尿素氮、胱抑素C、尿 α 1-微球蛋白、尿 β 2-微球蛋白检测值有明显差异(均 $P<0.05$),糖尿病患者尿白蛋白/尿肌酐比值、血清肌酐、血尿素氮、胱抑素C、尿 α 1-微球蛋白、尿 β 2-微球蛋白明显升高,肾小球滤过率显著下降(均 $P<0.05$)。糖尿病患者视网膜病变程度与尿白蛋白/尿肌酐比值呈正相关($r_s=0.498, P<0.05$),与肾小球滤过率呈负相关($r_s=-0.481, P<0.05$)。PDR组患者大量尿蛋白(尿白蛋白/尿肌酐比值 $>300\text{mg/g}$)发病率为67.5%,肾功能不全(肾小球滤过率 $<60\text{mL/min}$)发病率高达65.0%。

结论:1型糖尿病患者视网膜病变与肾功能关系密切,肾功能异常患者糖尿病视网膜病变发生风险高,检测肾功能有助于预测其发生发展。

关键词:1型糖尿病;糖尿病视网膜病变;肾功能

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.20

Relationship between the diabetic retinopathy and renal function in patients with type 1 diabetes

Bei-Bei Wan¹, Yong-Jie Gao¹, Jun Xu²

¹Department of Ophthalmology, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Jun Xu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China. lnjzfsyy01@163.com

Received:2018-08-30 Accepted:2019-01-03

Abstract

• **AIM:** To explore the correlation between the degree of diabetic retinopathy and renal function in patients with type 1 diabetes mellitus.

• **METHODS:** Totally 110 cases of patients with type 1 diabetes mellitus from September 2016 to May 2018 were chosen in our study. According to the fundus we divided all the cases into NDR group (without diabetic retinopathy), BDR group (non proliferation diabetic retinopathy) and PDR group (diabetic retinopathy), meanwhile the normal subjects were selected as the control group at the same time. The renal function related indicators like urinary albumin/creatinine (UACR), glomerular filtration rate (GFR), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), Cystatin C (Cys C), α 1-micro globulin (α 1-MG), β 2-micro globulin (β 2-MG) were detected and compared among the four groups.

• **RESULTS:** There were statistically significant differences of urinary albumin/creatinine, glomerular filtration rate, serum creatinine, blood urea nitrogen, Cystatin C, α 1-micro globulin and β 2-micro globulin among the four groups (all $P<0.05$). The urinary albumin/creatinine, serum creatinine, blood urea nitrogen, Cystatin C, α 1-micro globulin and β 2-micro globulin were significantly increased, and the glomerular filtration rate was significantly decreased in diabetic groups (all $P<0.05$). The correlation analysis showed that the degree of retinopathy was positively correlated with UACR ($r_s=0.498, P<0.05$), and negatively correlated with GFR ($r_s=-0.481, P<0.05$). The incidence rate of a large number of urinary protein was 67.5%, and which was as high as 65.0% of renal insufficiency with GFR $<60\text{mL/min}$ in the PDR group.

• **CONCLUSION:** The diabetic retinopathy is closely related to renal function in patients with type 1 diabetes. The patients with renal dysfunction have a high risk of diabetic retinopathy. Renal function may predict the occurrence and development of the diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** type 1 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; renal function

Citation: Wan BB, Gao YJ, Xu J. Relationship between the diabetic retinopathy and renal function in patients with type 1 diabetes. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(2):272-274

0 引言

随着医疗技术的不断发展,糖尿病已经成为第3位慢性常见病、多发病,仅次于心血管疾病、恶性肿瘤,且患病

人数仍呈不断增加趋势。据统计,中国的糖尿病患者人数位居世界首位。1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者胰岛素绝对缺乏,其胰岛 β 细胞被破坏,多数发生于儿童和青少年,病程发展快,血糖水平高且常有酮症倾向,全身合并症重^[1]。长期高血糖导致血管内皮被破坏,微循环异常,会引起全身组织器官发生多种并发症,如视网膜、肾脏、心脏及血管病变等^[2]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)可导致不可逆性盲,严重影响患者的生活质量,增加社会负担。研究表明^[3-4],糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)与DR均为微血管病变,具有相似的发病机制,但关于1型糖尿病患者视网膜病变与肾功能的关系研究较少,目前仍不明确。本研究通过分析二者之间的关系,探讨其相关性,以期对DR的早期诊断和治疗提供理论依据,降低DR的发生率和致残率。

1 对象和方法

1.1 对象

随机选取2016-09/2018-05于我院眼科和内分泌科门诊及住院的T1DM患者110例,根据眼底情况分为无糖尿病视网膜病变(NDR)组35例、非增生期糖尿病视网膜病变(BDR)组35例和增生期糖尿病视网膜病变(PDR)组40例。纳入标准:(1)T1DM诊断标准符合1999年WHO和IDF公认的糖尿病诊断和分型标准,即伴有典型“三多一少”症状,发病时间较短,空腹血糖高于7.0mmol/L,随机血糖高于11.1mmol/L,胰岛素水平和血清C肽低下,可检出血清谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体和(或)蛋白酪氨酸磷酸酶(IA-2)抗体;DR的诊断标准参照2002年16国相关学者制定的DR分期标准^[5];(2)年龄10~35岁;(3)彼此无血缘关系。排除标准:(1)其它类型糖尿病患者;(2)分型不能明确的糖尿病患者;(3)原发性及继发性非糖尿病肾功能不全者;(4)角膜疾病、白内障等无法清晰观察眼底者;(5)眼外伤、内眼手术及其它活动性眼部疾病者;(6)青光眼眼压高无法散瞳检查眼底者;(7)严重的心脑血管疾病及患有全身严重疾病者。同时随机选取同期健康体检者40例作为对照组。纳入标准:(1)年龄10~35岁;(2)无全身及眼部疾病;(3)彼此无血缘关系。排除标准:(1)患有全身及眼部疾病者;(2)不能明确眼底情况者。本研究已通过医院伦理委员会批准,所有受检者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 指标测量

分别记录四组受检者的姓名、性别、年龄、糖尿病病程、高血压病、体质量指数(BMI)、空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)等一般情况,并检测尿蛋白/尿肌酐比值(urinary albumin/creatinine ratio, UACR)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、胱抑素C(Cys C)、尿 α 1-微球蛋白(α 1-MG)、尿 β 2-微球蛋白(β 2-MG)等指标。

1.2.2 眼底检查

散瞳后行间接检眼镜、彩色眼底照相检查,同时行眼底荧光血管造影检查,观察微血管瘤、视网膜出血点、静脉串珠样变、视网膜内微血管异常、新生血管、玻璃体积血、视网膜前出血情况,确定是否发生DR,并根据病变程度进行分期。

统计学分析:采用SPSS20.0软件对数据进行统计学处理。正态分布的计量资料使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,四组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验。非正态分布的计量资料以 $M(P25, P75)$ 表示,非正态分布

的计量资料和等级资料的多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,进一步两两比较采用Nemenyi检验。计数资料采用 n 表示,组间比较采用卡方检验。相关性分析采用Spearman秩相关分析法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组受检者一般情况比较

四组受检者性别构成比、年龄、BMI差异无统计学意义($\chi^2=0.731, P=0.866; F=1.904, P=0.099; F=0.008, P=1.931$),三组糖尿病患者糖尿病病程、高血压患者例数、空腹血糖及HbA1c差异无统计学意义($H=0.501, P=0.778; \chi^2=4.565, P=0.102; F=1.128, P=0.339; F=2.266, P=0.123$),见表1。

2.2 四组受检者肾功能比较

四组受检者UACR、GFR、Scr、BUN、Cys C、尿 α 1-MG和尿 β 2-MG检测值差异有统计学意义(均 $P<0.05$);与对照组相比,NDR组、BDR组、PDR组患者UACR、Scr、BUN、Cys C、尿 α 1-MG和尿 β 2-MG显著升高,GFR明显下降,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);NDR组、BDR组、PDR组患者UACR、GFR、Scr、BUN、Cys C、尿 α 1-MG和尿 β 2-MG差异有统计学意义(均 $P<0.05$),视网膜病变越严重,肾功能损害越重,见表2。

2.3 糖尿病患者UACR和GFR比较

不同视网膜病变组糖尿病患者UACR、GFR不同,差异有统计学意义($P<0.05$,表3),组间两两比较,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。Spearman秩相关分析显示,糖尿病患者视网膜病变程度与UACR呈正相关($r_s=0.498, P<0.05$),与GFR呈负相关($r_s=-0.481, P<0.05$)。

3 讨论

糖尿病是一种糖代谢异常疾病,发病人数逐年增加。研究表明,中国成年人糖尿病患病率可达11.6%^[6],已经成为严重的公共卫生问题。T1DM现状尤为严重,患者血糖控制差,生活质量下降,多伴有全身并发症,DR是其常见的微血管并发症,致盲率高,T1DM病程超过15a的患者DR患病率高达98%^[7]。糖尿病患者常伴有不同程度的肾功能损害,DN与DR均为微循环异常导致,发病机制相似,常同时出现,故DN可预测DR的发生发展。既往研究的研究对象多为2型糖尿病患者,T1DM患者发生视网膜病变与肾功能损害的研究较少^[8-10]。本研究以T1DM患者为研究对象,同时选取同期健康体检者作为对照组,不同组患者性别、平均年龄、BMI差异均无统计学意义($P>0.05$),不同糖尿病患者糖尿病病程、高血压情况、空腹血糖及HbA1c均无差异($P>0.05$),具有可比性。

临床评价肾功能的指标常用Scr和BUN,但这两项指标并不敏感,只有肾小球率过滤下降2/3以上,肾实质损伤严重时才会急剧升高,而Cys C在早期诊断方面比较敏感,且特异度高^[11-12]。研究表明,同时检测Scr、BUN、尿 α 1-MG、尿 β 2-MG、Cys C能够更加准确、可靠地判断肾功能损害情况^[13-14]。大量研究显示,肾脏病变能够评估视网膜病变,二者具有相关性。曾希云等^[15]认为2型糖尿病患者视网膜病变与尿蛋白呈明显正相关,尿蛋白阳性的患者视网膜病变发生率高。赵庆芳等^[16]研究发现,尿蛋白、Scr、Cys C升高和GFR下降是2型糖尿病视网膜病变发生的高危因素。本研究检测四组受检者UACR、GFR、Scr、BUN、Cys C、尿 α 1-MG和尿 β 2-MG,分析后发现四组受检者肾功能有明显差异,糖尿病患者比对照组受检者肾功能损害重,糖尿病各组患者间UACR、GFR、Scr、BUN、

表1 四组受检者一般情况比较

组别	例数	男/女(例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	糖尿病病程 [$M(P25,P75)$,a]	高血压 (例)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	空腹血糖 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HbA1c ($\bar{x}\pm s$,%)
对照组	40	19/21	16.5±4.5	-	-	22.5±2.2	4.5±1.2	4.5±0.6
NDR组	35	17/18	15.3±5.1	6.0(3.5,10.0)	6	21.8±3.6	8.4±2.0	7.9±1.0
BDR组	35	18/17	16.7±5.4	8.0(3.0,11.5)	7	22.0±2.5	7.9±2.5	8.5±0.7
PDR组	40	20/20	17.1±4.8	9.5(4.0,12.0)	6	23.1±1.8	8.9±1.8	8.4±0.8

注:对照组:健康体检者。

表2 四组受检者肾功能检测指标比较

组别	UACR [$M(P25,P75)$,mg/g]	GFR [$M(P25,P75)$,mL/min]	Scr ($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	BUN ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	Cys C ($\bar{x}\pm s$,mg/L)	尿 α 1-MG ($\bar{x}\pm s$,mg/L)	尿 β 2-MG ($\bar{x}\pm s$,mg/L)
对照组	25(14,27)	112(105,120)	56.2±10.8	4.2±1.0	0.58±1.02	3.51±0.48	1.57±0.41
NDR组	180(26,196) ^a	82(68,102) ^a	69.4±14.6 ^a	6.8±0.8 ^a	1.75±0.44 ^a	6.85±0.78 ^a	2.45±0.85 ^a
BDR组	260(80,342) ^{a,c}	78(55,83) ^{a,c}	75.6±13.5 ^{a,c}	7.7±1.2 ^{a,c}	1.98±0.56 ^{a,c}	7.56±0.58 ^{a,c}	3.56±0.78 ^{a,c}
PDR组	330(285,380) ^{a,c,e}	55(33,68) ^{a,c,e}	91.8±15.1 ^{a,c,e}	8.9±1.1 ^{a,c,e}	2.86±0.78 ^{a,c,e}	9.85±1.22 ^{a,c,e}	4.87±1.05 ^{a,c,e}
F/H	45.034	12.879	108.941	42.052	5.024	16.933	14.247
P	<0.001	0.005	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001

注:对照组:健康体检者。^a $P<0.05$ vs 对照组;^b $P<0.05$ vs NDR组;^c $P<0.05$ vs BDR组。

表3 糖尿病患者UACR和GFR比较

组别	UACR(mg/g)			GFR(mL/min)		
	<30	30~300	>300	<60	60~90	>90
NDR组	15	17	3	2	19	14
BDR组	7	16	12	11	17	7
PDR组	4	9	27	26	9	5
χ^2	27.047			25.234		
P	<0.001			<0.001		

Cys C、尿 α 1-MG、尿 β 2-MG均不相同,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),视网膜病变越严重,肾功能损害越重。相关性分析显示,视网膜病变程度与UACR呈正相关($r_s=0.498,P<0.05$),与GFR呈负相关($r_s=-0.481,P<0.05$),DR越严重,UACR越高,GFR越低。PDR组患者大量尿蛋白(UACR>300mg/g)发病率为67.5%,肾功能不全(GFR<60mL/min)发病率高达65.0%。上述结果表明,DR与肾功能损害之间关系密切。

糖尿病患者长期处于高血糖状态,高血糖常引起微循环血管、血液成分及血液动力学异常,视网膜病变和肾脏损害均为微血管病变。研究表明,长期高血糖、多元醇通路异常活跃、氧化应激、糖基化终末产物(AGEs)增加、蛋白激酶C通路表达增强、血管内皮生长因子和抑制因子表达失调、炎症反应过度激活、遗传因素等可能为二者共同的发病机制^[17-18]。视网膜是形成清晰物像的重要组织,其结构复杂,细致且脆弱,严重受损后可导致不可避免,严重影响患者的生活质量,增加社会负担。T1DM患者视网膜病变与肾功能关系密切,肾功能变化可反映DR的发生,应引起眼科医生重视。另本研究尚有不足之处,研究样本较少,尚需多中心大样本长期研究来分析二者的相关性。

参考文献

1 Romero-Aroca P, Navarro-Gil R, Valls-Mateu A, et al. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(10): 1346-1351

2 Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Reyes-Torres J, et al. Relationship between diabetic retinopathy, microalbuminuria and overt

nephropathy, and twenty-year incidence follow-up of a sample of type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2012;26(6):506-512

3 王养忠,柳红芳.2型糖尿病患者肾功能相关指标与发生视网膜病变的相关性.国际眼科杂志 2017;17(1):107-109

4 邹古明,张念荣,高红梅,等.2型糖尿病肾病和糖尿病性视网膜病变的相关性研究.临床肾脏病杂志 2015;15(4):208-211

5 Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-1682

6 Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013;310(9):948-959

7 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556-564

8 Zhang H, Wang J, Ying GS, et al. Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic patients. *Int Urol Nephrol* 2014;46(7):1375-1381

9 金浩,傅庆萍,居会祥,等.糖尿病视网膜病变患者尿微量白蛋白/肌酐比值的意义.检验医学 2016;31(10):878-882

10 López M, Cos FX, Álvarez-Guisasaola F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy and its relationship with glomerular filtration rate and other risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain. DM2 HOPE study. *J Clin Transl Endocrinol* 2017;9:61-65

11 Pedro RA, Ramon SA, Marc BB, et al. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17(4):251-265

12 Iwanaga Y, Miyazaki S. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers. *Circ J* 2010;74(7):1274-1282

13 Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, et al. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud* 2015;12(1-2):159-195

14 周青霞.胱抑素C,尿 β 2微球蛋白在老年糖尿病患者早期肾损伤临床监测应用.中国老年学杂志 2014;34(2):528-529

15 曾希云,高雪.尿白蛋白/肌酐比值与2型糖尿病患者视网膜病变的关系.实用临床医药杂志 2014;18(3):88-89

16 赵庆芳,魏会宇,胡丽影.2型糖尿病患者糖尿病视网膜病变程度与肾功能指标的相关性.眼科新进展 2018; 38(5):471-474

17 Lindblom R, Higgins G, Coughlan M, et al. Targeting mitochondria and reactive oxygen species-driven pathogenesis in diabetic nephropathy. *Rev Diabet Stud* 2015;12(1-2):134-156

18 Jeng CJ, Hsieh YT, Yang CM, et al. Diabetic retinopathy in patients with diabetic nephropathy: development and progression. *PLoS One* 2016; 11(8):e0161897