

# 糖尿病与非视网膜眼部并发症相关性的研究进展

何蓓蕾<sup>1,2</sup>, 何媛<sup>1,2</sup>

引用:何蓓蕾,何媛. 糖尿病与非视网膜眼部并发症相关性的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(4):623-627

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81770929);陕西省教育厅 2018 年度服务地方科学研究计划资助项目(No.18JJC026);陕西省科技厅项目(No.2019SF-162)

作者单位:<sup>1</sup>(710021) 中国陕西省西安市, 西安医学院;  
<sup>2</sup>(710038) 中国陕西省西安市, 西安医学院第二附属医院眼科  
作者简介:何蓓蕾,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:青光眼、白内障。

通讯作者:何媛,毕业于中山大学,博士,副院长,主任医师,研究方向:青光眼、白内障. openji7127@hotmail.com

收稿日期:2020-05-24 修回日期:2021-02-26

## 摘要

糖尿病是一种以持续高血糖为特征的慢性代谢性疾病,可引起全身大血管、微血管和神经系统的并发症。眼是受该病影响的主要器官之一。然而,糖尿病性眼病不仅包括糖尿病性视网膜病变,还包括非视网膜并发症。本文综述了与糖尿病相关的非视网膜眼部病变包括:角膜病变、干眼、青光眼、白内障、屈光不正、视神经病变、虹膜睫状体炎、星状玻璃体变性等,它们也可能导致视力丧失,在糖尿病患者中也应该引起重视。

**关键词:**糖尿病;糖尿病视网膜病变;角膜病变;干眼;青光眼;白内障;屈光不正;视神经病变;虹膜睫状体炎;星状玻璃体变性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.4.10

## Research advance in the correlation between diabetes mellitus and the non-retinal eye diseases

Bei-Lei He<sup>1,2</sup>, Yuan He<sup>1,2</sup>

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No.81770929); Shannxi Provincial Education Department Service for Local Scientific Research Program 2018 (No.18JJC026); Shannxi Provincial Science and Technology Agency Project (No.2019SF-162)

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shannxi Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shannxi Province, China

**Correspondence to:** Yuan He. Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shannxi Province, China; Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shannxi Province, China. openji7127@hotmail.com

Received:2020-05-24 Accepted:2021-02-26

## Abstract

• Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by sustained hyperglycemia, which can cause systemic macrovascular, microvascular and nervous system complications. The eye is one of the main organs affected by this disease. The ocular complications of DM include DR, however, non-retinal complications are also contained. This review provides an overview of the non-retinal eye diseases associated with DM, including diabetic keratopathy, dry eye, iridocyclitis, glaucoma, cataract, refractive error, optic neuropathy, iridocyclitis, asteroid hyalosis and so on. These ocular diseases may also lead to vision loss and should be taken seriously in diabetic patients.

• **KEYWORDS:** diabetes mellitus; diabetic retinopathy; keratopathy; dry eye; glaucoma; cataract; refractive error; optic neuropathy; iridocyclitis; asteroid hyalosis

**Citation:** He BL, He Y. Research advance in the correlation between diabetes mellitus and the non-retinal eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(4):623-627

## 0 引言

糖尿病(diabetic retinopathy, DM)是一种因胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗而引起的以高血糖为特征的慢性代谢性疾病,它是世界上最普遍的全身性疾病之一,发病率不断上升。据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)报道,全球糖尿病患者人数已从 2000 年的 1.51 亿上升到 2019 年的 4.63 亿,预计 2045 年达 7 亿,占世界总人口的 10.9%,其中大部分来自于亚洲地区<sup>[1]</sup>。中国是糖尿病大国,2019 年中国的 DM 患者已达 1.164 亿,居世界第一,且其发病率呈逐年上升趋势,若不加以控制,预测到 2045 年将达到 1.4 亿<sup>[2]</sup>。DM 患者由于高血糖状态增加了全身大血管、微血管和神经系统的并发症,正是这些并发症导致了各种与 DM 相关疾病,如糖尿病神经病变、糖尿病肾病、糖尿病心血管疾病等的发病率和死亡率增加<sup>[3]</sup>。眼是受该病影响的主要器官之一,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是最常见眼部并发症<sup>[3-5]</sup>,也是导致 DM 患者严重视力丧失的主要原因,在临床上具有重要意义,一直也是人们关注的焦点。但近年来随着对 DM 认识的深入及人们对健康要求的提高,与 DM 相关的其他重要眼部疾病也逐渐引起了广大眼科医师及 DM 患者的重视。本文综述了除 DR 外的其他眼部疾病,如角膜疾病、干眼、青光眼、屈光不正、白内障、视神经病变、虹膜睫状体炎、星状玻璃体变性等与 DM 的相关性。

## 1 眼表疾病

1.1 角膜病变 糖尿病性角膜病变(diabetic keratopathy,

DK)是Schultz等<sup>[6]</sup>在1981年首次提出的,它对视力具有潜在的威胁作用,其主要临床特征包括角膜知觉阈值明显升高,敏感性降低,且降低程度与DM的病程显著相关<sup>[7-8]</sup>。DK可分为原发性DK和继发性DK。原发性是指DM本身引起的角膜病变,占DM患者的70%以上<sup>[9-10]</sup>,继发性是指DM患者行眼部手术后引起的角膜病变,占手术人数的80%以上<sup>[11]</sup>,两者在DM患者中发生率均较高,且在1型(胰岛素依耐型)及2型(非胰岛素依耐型)DM均可发生。在一项研究中发现DR的DM患者的DK发病率是无DR患者的2倍<sup>[12]</sup>。然而对于DK的发病机制尚不完全清楚,可能与高血糖状态下细胞代谢异常、基因表达异常、生长因子反应异常、神经营养因子异常、上皮基底膜成分改变、糖基化产物沉积、角膜神经末梢损害、干细胞功能障碍、氧化应激及过度的炎症反应等过程相关。

**1.2 干眼** 干眼(dry eye, DE)是一种由多因素导致的眼表疾病。干眼的发病因素很多,全身疾病如自身免疫病、DM及雌激素水平低下等均可引起干眼,但DM已被确定为干眼的系统性危险因素。有研究表明,一半以上的DM患者都会出现干眼<sup>[13]</sup>,且DM干眼的发病率与血糖水平和糖化血红蛋白(HbA1c)水平相关,血糖及HbA1c水平越高,干眼的发病率越高,降低血糖及HbA1c水平可改善干眼症状<sup>[14]</sup>。同时,DM的病程与干眼也具有明显相关性<sup>[15]</sup>。Grus等<sup>[16]</sup>通过分析不同DM病程患者及非DM患者泪液蛋白量,证明了这一结论。此外,干眼严重程度与DR的严重程度明显相关<sup>[17-18]</sup>,尤其是增殖期DR<sup>[19]</sup>。DM患者发生干眼最可能的机制是高血糖引起角膜神经病变,使得角膜敏感度降低,杯状细胞分泌的泪液黏蛋白减少,泪膜稳定性下降;其他可能机制也包括糖基化终产物(AGE)累积和角膜层内的多元醇途径激活终产物累积破坏角膜完整性;DM通过损害泪腺功能的完整性来影响泪腺的产生和质量,这些机制提示,DM既影响泪液的产生,又影响角膜的完整性,破坏其中一个或两个可能引起或导致干眼的恶化。

## 2 青光眼

**2.1 原发性开角型青光眼** 原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是原发性青光眼中较为常见的一种类型。除眼压升高外,DM已被确定是POAG发病的危险因素<sup>[20-21]</sup>。研究发现DM患者的高眼压(IOP)和青光眼的发生率比非DM患者更高。随后Amstrong和Becker通过流行病学的研究也证明了DM患者IOP和POAG发病率是非DM患者的2~3倍<sup>[22-25]</sup>。Zhou等<sup>[26]</sup>通过Meta分析也发现DM患者患POAG的概率增加,且DM和POAG之间关联( $OR=1.35$ )。另外,Zhao等<sup>[27]</sup>对47项研究进行Meta分析结果显示,除DM外,空腹血糖水平与IOP升高水平和POAG患病风险的增加相关,且DM持续时间越长发生POAG的风险越大。目前对于DM引起IOP及POAG患病风险增加的机制尚不清楚,有以下可能:(1)DM患者的高血糖可能导致渗透梯度,从而将过多的房水引入前房,导致自主神经功能障碍,升高眼压,并且高血糖可能增加小梁网中纤连蛋白的合成和积累,加速小梁网细胞的耗竭,阻碍小梁网功能引起IOP或者POAG的发生<sup>[28]</sup>;(2)DM还可以促使结缔组织重塑,使得小梁网和筛板组织顺应性下降,导致眼压升高和视神经机械性损伤<sup>[29]</sup>;(3)血管机制也已被认为是DM患者青光眼风险增加的原因。DM可以引起微血管损伤,可能影响视网膜和

视神经的血管自动调节<sup>[30]</sup>。血管损伤或血液灌注不足就会减少血液流动,影响氧的扩散。而内皮细胞损伤和功能障碍可降低血管在眼压和血压波动时自身调节功能,将导致相对缺氧,损伤视神经头和视网膜神经纤维层。此外,DM的血管变化可能增加视网膜对于因POAG或IOP而升高的压力的敏感性<sup>[31]</sup>;(4)除了血管改变外,长期的DM还会损害视网膜的神经胶质细胞功能和神经元功能,增加视网膜神经节细胞对青光眼损伤的敏感性<sup>[32]</sup>。

**2.2 原发性闭角型青光眼** 原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)是中国人中最常见的青光眼类型。目前DM和PACG之间的关系不是很清楚。但多项研究也表明DM与PACG之间存在一定的相关性。Khandekar等<sup>[33]</sup>研究显示DM患者发生PACG的概率是非DM患者的25倍。此外,PACG患者的DM/糖耐量受损的患病率明显高于POAG患者<sup>[34]</sup>。对其DM引起PACG的机制除因血管因素及眼压增高导致视神经损伤的机制外,还有以下可能:高血糖可以使晶状体由于渗透压梯度的增加而发生肿胀,导致前房变浅,且全身性自主神经功能障碍导致瞳孔扩张,亦可导致前房变浅;高血糖还可能通过氧化应激和血-视网膜屏障受损介导的炎症反应、神经胶质细胞活化及降低谷氨酸摄取而引起谷氨酸兴奋性损伤等机制参与青光眼视神经损伤<sup>[29]</sup>,从而导致PACG的发生。

**2.3 新生血管性青光眼** 新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是难治性青光眼类型。其DM和高血压控制不良被认为是NVG最常见的危险因素。虽然NVG可能发生在没有视网膜或视盘新生血管的病例中,但更可能发生在增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)中<sup>[35]</sup>。在PDR中,约有22%患者发生双眼的NVG,且白内障手术及玻璃体切除术等眼内手术可促进DR患者进展为NVG<sup>[36]</sup>。其发病机制可能是DM引起全身微血管无灌注或灌注减少,使得血流量减少导致组织缺血缺氧(其中以视网膜缺血缺氧最为重要),从而激活缺氧诱导因子(HIF-1 $\alpha$ )来上调VEGF-mRNA的表达,最终促进新生血管的形成<sup>[29]</sup>,病变进一步发展可导致小梁网和周边的虹膜组织互相黏连,阻塞房水的流出通道,导致眼压的升高。

## 3 晶状体异常

**3.1 屈光改变** 1873年Horner首次报道了DM患者可以出现暂时性的屈光改变<sup>[37]</sup>。此后,短暂性屈光改变成为了DM患者公认的特征,且在高血糖或控制血糖下降过程中是最常见的。一般认为在高血糖状态下会出现近视,降血糖治疗过程中会出现短暂的远视<sup>[38]</sup>,并且这种变化可能是急性(短期或短暂)或者是慢性(长期或持续)的。Jacobsen等<sup>[39]</sup>的研究发现DM患者比非DM患者更容易患近视。同时,Okamoto等<sup>[40]</sup>也发现,暂时性远视的大小取决于第1wk内血糖下降的速度。这些发现都证明了这一结论。但对于血糖浓度与DM患者屈光改变之间关系的机制仍有待确定。目前认为可能的机制为:在高血糖状态下,葡萄糖可能在晶状体内积聚,导致晶状体厚度和曲率增加,引起近视,而在血糖浓度下降时可能导致晶状体折射率下降,从而导致远视<sup>[41]</sup>。由于屈光不正可能受血糖波动的影响,因此,对于一些存在屈光不正的DM患者,尤其是血糖控制不理想的患者,必须在血糖控制平稳后再配眼镜,且准分子激光和激光消融手术不认为是DM患者屈光手术的理想选择。



**3.2 白内障** 糖尿病性白内障 (diabetes cataract, DC) 是 DM 并发症中仅次于 DR 的第二大眼病。DC 的发生发展是多因素的,可能与 HbA1c 增加、年龄增加、血糖浓度和病程长短等有关<sup>[42]</sup>。研究表明,DM 患者患白内障的风险是非 DM 患者的 2~5 倍,而且 DM 患者白内障出现的时间较早<sup>[43-44]</sup>。此外,妊娠期糖尿病患者白内障的发生率是无妊娠期糖尿病患者的 1.15 倍(95%CI 1.04~1.28)<sup>[45]</sup>。Raman 等<sup>[46]</sup>研究表明,DM 与所有类型的白内障的发病率增加有关,但混合型白内障比单纯型白内障更常见。在混合类型中最常见的是皮质性、核型性和后囊下联合的白内障。在单纯型白内障中,皮质性白内障发生率最高。经长期的实验研究及临床观察,目前认为 DC 发病机制可能有:高血糖状态下晶状体中葡萄糖水平升高,导致多元醇通路中的醛糖还原酶(AR)激活,葡萄糖在其作用下生成山梨醇,细胞内山梨醇积累的增加导致高渗透压效应,引起晶状体水相纤维退化形成白内障<sup>[43,47-49]</sup>;除此之外,由于山梨醇的电极性作用能使其在细胞内大量积聚,而不能被细胞去除,这种聚集会导致细胞内产生高渗效果,通过代偿部分渗透梯度,最终引起晶状体混浊,形成白内障<sup>[48,50-51]</sup>。高血糖水平也会导致氧自由基和活性氧产生增加,使晶状体抗氧化防御系统紊乱从而诱发晶状体氧化应激损伤形成白内障。同时,也有研究显示 AGE 的大量产生与 DC 的发生密切相关<sup>[52-53]</sup>。这几种机制相互关联参与 DC 的发生。目前,DC 的主要治疗方法仍然是手术,但控制好血糖是预防 DC 的主要目标,并且是减少白内障术中、术后并发症的关键。

#### 4 视神经异常

糖尿病性神经病变为 DM 的三大慢性病变之一,可累及中枢神经系统、周围神经和自主神经等<sup>[54]</sup>。在眼部 DM 可累及视神经,引起糖尿病视神经病变(diabetes optic neuropathy, DON),而在眼部视神经病变对视功能的影响最为严重。对于 DM 患者视神经病变的发病率报道差别很大。Kawano 等<sup>[55-56]</sup>统计为 0.4%,Ignat 等<sup>[57]</sup>统计为 1.58%,而国内有学者报道 DM 患者合并 DON 的发病率高达 48.3%<sup>[58]</sup>。目前有研究提示 DON 在 DR 各期及无视网膜病变的 DM 患者均可发生,且 DON 的发生率随着 DR 严重程度的加重而增加,并且 PDR 患者中 DON 的发生率明显高于 NPDR 患者<sup>[59]</sup>。也有研究显示,DM 病程长短及 HbA1c 水平是 DON 发生的危险因素,随着 HbA1c 水平的提高 DON 发生的风险增加,而随着 DM 持续时间的增加, DON 的严重程度也增加<sup>[60]</sup>。目前对 DON 的发病机制尚未完全阐明,可能由于高血糖引起视乳头前部的小血管灌注不足或血液供应受损,导致视盘水肿、缺血性视乳头病变或视神经炎,当水肿消退后最终导致视神经萎缩;也可能因为视神经在筛板后为有髓神经纤维,对缺血缺氧极为敏感,高血糖引起视神经低血流灌注致视神经缺血缺氧,导致神经纤维轴浆流运输中断,使神经营养因子不能到达神经元胞体,造成视神经原发性损伤,并且视神经低血流灌注产生较多的兴奋性毒素,刺激视神经产生大量自由基诱导神经节细胞发生凋亡,进一步引起视神经继发性损害。

#### 5 虹膜睫状体炎

虹膜睫状体炎又称前葡萄膜炎(anterior uveitis, AU)。150 多年前 Noyes<sup>[61]</sup>在病例报道中提出 DM 和 AU 之间存

在相关性。在 20a 后,Leber<sup>[62]</sup>也发表了在 36 例 DM 患者中 9 例虹膜睫状体炎患者的研究,验证了这一发现。也有研究者在有严重自主神经病变的胰岛素依赖 DM 患者中发现了 AU,同时,在无自主神经病变的胰岛素依赖 DM 患者中也发现了 AU<sup>[63]</sup>。Rothova 等<sup>[64]</sup>也提出,与健康人群相比,AU 患者中 DM 的患病率更高。此外,与具有特定病因的 AU 患者相比,特发性 AU 患者的这一趋势更高。Sabat 等<sup>[65]</sup>研究还发现,与血糖控制良好的 DM 患者相比,血糖控制不理想的 DM 患者葡萄膜炎总是提前发生,表现出更明显的静态前房反应,且炎症程度更严重。然而,AU 与 DM 相关性的原因仍然不清楚。Rothova 等<sup>[64]</sup>发现一半以上患有葡萄膜炎的 DM 患者没有视网膜病变,但对局部类固醇反应良好,考虑可能与炎症相关。Castagna 等<sup>[66]</sup>发现,在所有 AU 和 1 型 DM 患者中,CD8<sup>+</sup>亚群显著升高,CD4<sup>+</sup>T 细胞均在正常范围内,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值降低,这可能是淋巴细胞平衡不稳定的一种表达,也是炎症的表现。也有学者研究认为,可能与缺血、血-眼屏障破坏及免疫功能障碍有关<sup>[67]</sup>。我们需要意识到,首次出现葡萄膜炎的 DM 患者可能会出现视力下降和严重的前房炎症,且出现系统性并发症的频率很高,这可能需要进行仔细监测和更积极的治疗。

#### 6 星状玻璃体变性

星状玻璃体变性(asteroid hyalosis, AH)其发病因素除了年龄、高血压、高胆固醇血症或血脂升高、血清钙水平升高外。近年来也发现 DM 可能与 AH 发病有一定的相关性<sup>[68-69]</sup>。但目前 DM 与 AH 的相关性具有争议。Kim 等<sup>[70]</sup>通过 Logistic 回归分析研究发现两者发生并无明显的相关性。同时,在加州大学洛杉矶分校的尸检研究中,在调整年龄和性别的数据之前,观察了糖尿病和双侧 AH 之间的统计相关性,发现在 780 例糖尿病患者中只有 20 例出现了 AH<sup>[71]</sup>。但是,在用半乳糖喂食的猎犬制造的类似 DM 动物模型实验中,喂食 30% 半乳糖的 36~48mo 期间,视网膜血管血流灌注开始出现较大的变化,呈现出血及无灌注区,在 42mo 时出现 AH<sup>[69,72]</sup>。这说明糖尿病患者中 AH 的发病机制与视网膜血管的改变相关。除此之外,DM 患者视网膜血管高的渗透性也会加速 AH 的进展<sup>[69]</sup>。AH 虽然作为一种良性疾病,但却是一种复杂病变。虽然目前还没有预防措施,但在半乳糖喂养的犬模型中研究 AH 的发展可以为 DM 患者中 AH 的发病机制、未来的管理和治疗提供一个思路,对我们视觉质量影响意义深远。

#### 7 小结

我国 DM 患者基数较大,有 DM 并发症的患者数量也在逐年增多。DM 是一个多系统的疾病,它可以导致眼睛的多部位受损。除了 DR 外,与 DM 相关的其它眼部并发症仍然是潜在的视力损害和视力丧失的原因。随着对 DM 认识的加深与重视,与 DM 相关的眼部并发症也引起了临床医师的关注,当 DM 患者抱怨视觉障碍时,我们应该考虑这些因素。因为在 DM 的发生发展过程中,负责维持良好视力的眼部结构(泪膜、角膜、晶状体、玻璃体和视网膜)发生了许多形态、结构和生理上的变化,这些变化可能会改变人的视觉质量,我们临床医师可以通过监测 DM 患者的这些眼部结构变化作为眼部并发症的筛查,随后根据眼部并发症部位,早期做出诊断及治疗,以减少 DM 相关的视力损失。

## 参考文献

- 1 Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, et al. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108086
- 2 Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013;310:948–959
- 3 Markoulli M, Flanagan J, Tummanapalli SS, et al. The impact of diabetes on corneal nerve morphology and ocular surface integrity. *Ocul Surf* 2018;16:45–57
- 4 Semeraro F, Cancarini A, dell’Omo R, et al. Diabetic Retinopathy: Vascular and Inflammatory Disease. *J Diabetes Res* 2015;2015:582060
- 5 Abdelkader H, Patel DV, McGhee C, et al. New therapeutic approaches in the treatment of diabetic keratopathy: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2011;39:259–270
- 6 Schultz RO, Van Horn DL, Peters MA, et al. Diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:180–199
- 7 Xu K, Yu FS. Impaired epithelial wound healing and EGFR signaling pathways in the corneas of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3301–3308
- 8 Schwartz DE. Corneal sensitivity in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1974;91:174–178
- 9 Quadrado MJ, Popper M, Morgado AM, et al. Diabetes and corneal cell densities in humans by *in vivo* confocal microscopy. *Cornea* 2006;25:761–768
- 10 Wang Y, Zhou Q, Xie L. Diabetic keratopathy: new progresses and challenges. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2014;50:69–72
- 11 Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea. *Vision Res* 2017;139:138–152
- 12 Saini JS, Khandalavla B. Corneal epithelial fragility in diabetes mellitus. *Can J Ophthalmol* 1995;30:142–146
- 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:e96–e104
- 14 Kan S, Acarb U, Kizilgul M, et al. The effects of blood glucose regulation on tear function tests in diabetic patients. *J Fr Ophtalmol* 2017;40(6):499–504
- 15 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–564
- 16 Grus FH, Sabuncuo P, Dick HB, et al. Changes in the tear proteins of diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2002;2:4
- 17 Creuzot-Garcher C, Lafontaine PO, Gualino O, et al. Study of ocular surface involvement in diabetic patients. *J Fr Ophtalmol* 2005;28:583–588
- 18 Han SB, Yang HK, Hyon JY. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clin Interv Aging* 2019;14:53–63
- 19 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 Complicat* 2013;27:459–462
- 20 Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2016;100:86–93
- 21 Kang JH, Loomis SJ, Rosner BA, et al. Author Response: Comparison of Risk Factor Profiles for Primary Open-Angle Glaucoma Subtypes Defined by Pattern of Visual Field Loss: True Risk Factors or Arbitrary Definition? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:6532–6533
- 22 Armstrong JR, Daily RK, Dobson HL, et al. The incidence of glaucoma in diabetes mellitus. A comparison with the incidence of glaucoma in the general population. *Am J Ophthalmol* 1960;50:55–63
- 23 Becker B. Diabetes mellitus and primary open-angle glaucoma. The XXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1971;71:1–16
- 24 Bankes JL. Ocular tension and diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1967;51:557–561
- 25 Klein BE, Klein R, Moss SE. Intraocular pressure in diabetic persons. *Ophthalmology* 1984;91:1356–1360
- 26 Zhou M, Wang W, Huang W, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e102972
- 27 Zhao D, Cho J, Kim MH, et al. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2015;122:72–78
- 28 Sato T, Roy S. Effect of high glucose on fibronectin expression and cell proliferation in trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:170–175
- 29 Wong VH, Bui BV, Vingrys AJ. Clinical and experimental links between diabetes and glaucoma. *Clin Exper Optom* 2011;94:4–23
- 30 Feke GT, Bex PJ, Taylor CP, et al. Effect of brimonidine on retinal vascular autoregulation and short-term visual function in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2014;158:105–112
- 31 Kanamori A, Nakamura M, Mukuno H, et al. Diabetes has an additive effect on neural apoptosis in rat retina with chronically elevated intraocular pressure. *Curr Eye Res* 2004;28:47–54
- 32 Nakamura M, Kanamori A, Negi A. Diabetes mellitus as a risk factor for glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmologica* 2005;219(1):1–10
- 33 Khandekar R, Mohammed AJ. Visual disabilities among diabetics in Oman. *Saudi Med J* 2005;26:836–841
- 34 Clark CV, Mapstone R. Progression of impaired glucose tolerance to diabetes mellitus in patients with primary glaucoma and ocular hypertension. *Diabet Med* 1986;3(3):226–229
- 35 Havens SJ, Gulati V. Neovascular Glaucoma. *Dev Ophthalmol* 2016;55:196–204
- 36 Lyssek-Boron A, Wylegala A, Dobrowski D, et al. Evaluation of EX-PRESS glaucoma implant in elderly diabetic patients after 23G vitrectomy. *Clin Interv Aging* 2017;12:653–658
- 37 周佩琰. 糖尿病患者的突发屈光改变. *保健医苑* 2010;6:11
- 38 Yarbog A, Yazar H, Akdogan M, et al. Refractive errors in patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Pak J Med Sci* 2015;31:1481–1484
- 39 Jacobsen N, Jensen H, Lund-Andersen H, et al. Is poor glycaemic control in diabetic patients a risk factor of myopia? *Acta Ophthalmol* 2008;86:510–514
- 40 Okamoto F, Sone H, Nonoyama T, et al. Refractive changes in diabetic patients during intensive glycaemic control. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1097–1102
- 41 Kastelan S, Gverovic-Antunica A, Pelcic G, et al. Refractive Changes Associated with Diabetes Mellitus. *Semin Ophthalmol* 2018;33:838–845
- 42 Kim SI, Kim SJ. Prevalence and risk factors for cataracts in persons with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Ophthalmol* 2006;20:201–204
- 43 Pollreis A, Schmidt-Erfurth U. Diabetic cataract – pathogenesis, epidemiology and treatment. *J Ophthalmol* 2010;2010:608751
- 44 Reitmeir P, Linkohr B, Heier M, et al. Common eye diseases in older adults of southern Germany: results from the KORA-Age study. *Age Ageing* 2017;46(3):481–486
- 45 Auger N, Tang T, Healy-Profitos J, et al. Gestational diabetes and the long-term risk of cataract surgery: A longitudinal cohort study. *J Diabetes Complicat* 2017;31(11):1565–1570
- 46 Raman R, Pal SS, Adams JS, et al. Prevalence and risk factors for cataract in diabetes: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study, report no. 17. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6253–6261
- 47 Kador PF, Wyman M, Oates PJ. Aldose reductase, ocular diabetic complications and the development of topical Kinostat<sup>®</sup>. *Prog Retin Eye Res* 2016;54:1–29

- 48 Snow A, Shieh B, Chang KC, *et al.* Aldose reductase expression as a risk factor for cataract. *Chem Biol Interact* 2015;234:247-253
- 49 Kinoshita JH. Mechanisms initiating cataract formation. Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol* 1974;13:713-724
- 50 Wu J, Li X, Fang H, *et al.* Investigation of synergistic mechanism and identification of interaction site of aldose reductase with the combination of gigantol and syringic acid for prevention of diabetic cataract. *BMC Complement Altern Med* 2016;16:286
- 51 Reddy AB, Tammali R, Mishra R, *et al.* Aldose reductase deficiency protects sugar - induced lens opacification in rats. *Chem Biol Interact* 2011;191:346-350
- 52 Singh VP, Bali A, Singh N, *et al.* Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014;18(1):1-14
- 53 Singh R, Barden A, Mori T, *et al.* Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44:129-146
- 54 杜敏. 糖尿病视神经病变. 医药论坛杂志 2008;29(14):76-77
- 55 Kawano M, Omori Y, Katayama S, *et al.* A questionnaire for neurological symptoms in patients with diabetes - - cross - sectional multicenter study in Saitama Prefecture, Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54(1):41-47
- 56 Kawano M, Omori Y, Katayama S, *et al.* A questionnaire for neurological symptoms in patients with diabetes - Cross - sectional multicenter study in Saitama Prefecture, Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54:41-47
- 57 Ignat F, Bărăscu D, Perovic I, *et al.* Optic nerve lesions in diabetes mellitus. *Ophthalmologia* 2002;54(3):39-43
- 58 丁小燕, 欧杰雄, 马红婕, 等. 糖尿病性视神经病变的临床分析. 中国实用眼科杂志 2005;23(12):1269-1274
- 59 Abdollahi A, Moghimi S, Tabasi A, *et al.* Neuropathy and retinopathy in diabetes: Is there any association? *Int J Ophthalmol* 2007; 7: 1229-1232
- 60 Hua R, Qu L, Ma B, *et al.* Diabetic Optic Neuropathy and Its Risk Factors in Chinese Patients With Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:3514-3519
- 61 Noyes HD. Retinitis in Glycosuria. *Transact Am Ophthalmol Soc* 1868; 1:71-75
- 62 Leber T. Ueber das Vorkommen von Iritis und Iridochoiritis bei Diabetes mellitus und bei Nephritis nebst Bemerkungen über die Wirkung der Salicylsäure bei inneren Augenentzündungen. *Albrecht Von Graefes Arch für Ophthalmol* 1885;31:183-202
- 63 Guy RJ, Richards F, Edmonds ME, *et al.* Diabetic autonomic neuropathy and iritis: an association suggesting an immunological cause. *Br J Clin Res* 1984;289:343-345
- 64 Rothova A, Meenken C, Michels RP, *et al.* Uveitis and diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1988;106:17-20
- 65 Sabat PE, Anguita R, Saez V, *et al.* Diabetes Mellitus - Associated Uveitis: Clinical Features in a Chilean Series. *Ocular Immunol Inflammat* 2020;28:571-574
- 66 Castagna I, Famà F, Salmeri G. Anterior uveitis and diabetes mellitus: immunological study. *Ophthalmologica* 1995;209:53-55
- 67 Sinha MK, Narayanan R, Chhablani JK. Hypopyon uveitis following panretinal photocoagulation in a diabetic patient. *Semin Ophthalmol* 2014;29:166-168
- 68 Smith JL. Asteroid hyalitis: incidence of diabetes mellitus and hypercholesteremia. *J Am Med Associat* 1958;168:891-893
- 69 Kado PF, Wyman M. Asteroid hyalosis: pathogenesis and prospects for prevention. *Eye(Lond)* 2008;22:1278-1285
- 70 Kim JH, Roh MI, Byeon SH, *et al.* Prevalence of and risk factors for asteroid hyalosis in Seoul, Korea. *Retina* 2008;28:1515-1521
- 71 Fawzi AA, Vo B, Kriwanek R, *et al.* Asteroid hyalosis in an autopsy population: The University of California at Los Angeles (UCLA) experience. *Arch Ophthalmol* 2005;123:486-490
- 72 Wang M, Kador PF, Wyman M. Structure of asteroid bodies in the vitreous of galactose-fed dogs. *Mol Vis* 2006;12:283-289