

# 糖尿病性黄斑水肿危险因素研究进展

宿晓娟<sup>1,2</sup>, 黎晓冬<sup>1,2</sup>, 谢红艳<sup>2</sup>, 李燕<sup>2</sup>, 王钧冬<sup>2</sup>, 叶河江<sup>2</sup>

引用: 宿晓娟, 黎晓冬, 谢红艳, 等. 糖尿病性黄斑水肿危险因素研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(5):809-812

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No.82004354); 四川省中央引导地方科技发展专项项目 (No.2021ZYD0095); 四川省科技计划项目 (No.2020YFS0385); 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (No.2020LC0078)

作者单位: <sup>1</sup>(610072) 中国四川省成都市, 成都中医药大学; <sup>2</sup>(610075) 中国四川省成都市, 成都中医药大学附属医院眼科  
作者简介: 宿晓娟, 在读博士研究生, 研究方向: 中医药防治眼科疾病的研究。

通讯作者: 叶河江, 主任医师, 博士, 研究员, 国家中医临床研究(糖尿病)基地办公室主任, 研究方向: 中医药防治眼科疾病. yehej@sina.com

收稿日期: 2021-07-25 修回日期: 2022-04-11

## 摘要

糖尿病性黄斑水肿(DME)是糖尿病在眼部的一种严重并发症,是导致糖尿病患者视力丧失的主要原因之一。DME发病机制复杂,控制致使DME恶化的全身因素是减少发病率的关键。目前研究显示DME发生风险增加与多种因素有关。本文就DME的相关危险因素进行综述,为DME的研究和防治提供理论支持。

关键词: 糖尿病; 黄斑水肿; 血糖; 危险因素; 综述

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.22

## Progress in risk factors of diabetic macular edema

Xiao-Juan Su<sup>1,2</sup>, Xiao-Dong Li<sup>1,2</sup>, Hong-Yan Xie<sup>2</sup>, Yan Li<sup>2</sup>, Jun-Dong Wang<sup>2</sup>, He-Jiang Ye<sup>2</sup>

Foundation items: Project of National Natural Science Foundation of China (General Program) (No. 82004354); Project of Sichuan Central Government Guides the Development of Local Science and Technology (No.2021ZYD0095); Science and Technology Project of Sichuan Province (No. 2020YFS0385); The Special Project of Science and Technology Research of Sichuan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (No.2020LC0078)

<sup>1</sup>Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, Sichuan Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Correspondence to: He-Jiang Ye. Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. yehej@sina.com

Received: 2021-07-25 Accepted: 2022-04-11

## Abstract

• Diabetic macular edema (DME) is a severe ocular complication of diabetes and one of the leading causes of vision loss in diabetic patients. The pathogenesis of DME is complicated, and the key to treatment is controlling the systemic factors that cause the deterioration of DME. The existing studies have shown that the increased risk of DME is related to many factors. In this paper, the risk factors of DME were reviewed to provide theoretical support for the research and prevention of DME.

• KEYWORDS: diabetes; macular edema; glucose; risk factor; review

Citation: Su XJ, Li XD, Xie HY, et al. Progress in risk factors of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(5):809-812

## 0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是工作年龄人群视力丧失的主要原因之一<sup>[1]</sup>,影响着全球约1/15的糖尿病患者<sup>[2]</sup>。据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)报道,2019年全球糖尿病患病人数约为4.63亿,到2045年将上升至7亿<sup>[3]</sup>,平均每8s就有一人因糖尿病死亡<sup>[4]</sup>。中国是世界上糖尿病患者人数最多的国家,2017年中国糖尿病患病人数达1.298亿,居全球首位,且呈逐年上升趋势<sup>[5]</sup>。DME给社会及家庭带来了沉重的经济、卫生负担,为了更好地预防和控制本病,有必要进一步阐明DME的发病危险因素。DME发病机制尚未完全阐明,它是一个具有多种影响因素的复杂病理过程。多数研究认为,DME是由于持续高血糖引起的氧化应激,以及炎性细胞因子和血管内皮生长因子(VEGF)的积累,破坏了血-视网膜屏障(BRB)<sup>[6-7]</sup>。DME可发生于糖尿病视网膜病变(DR)的任何阶段,早期控制相关危险因素是降低其发病的重要手段。本文就已报道的DME危险因素做一综述。

## 1 高血糖

高血糖是DME明确而独立的危险因素。高血糖的长期存在会诱导视网膜Müller细胞、神经节细胞和周细胞凋亡,毛细血管基底膜增厚,内皮增生,最终破坏BRB发生黄斑水肿<sup>[8]</sup>。糖化血红蛋白(HbA1c)代表了近2~3mo的平均血浆葡萄糖水平,是血糖控制水平的重要标志物之一。高水平的HbA1c是DME的重要危险因素<sup>[9]</sup>。Hainsworth等<sup>[10]</sup>研究发现平均HbA1c是视网膜病变进展的最强危险因素( $HR=1.8257, 95\%CI 1.6840\sim 1.9795, Z=14.5977, P<0.0001$ )。而良好的血糖控制(HbA1c<7%)能够促进抗VEGF治疗后黄斑水肿的消退<sup>[11]</sup>。长期高血糖

状态会增加 DME 的发生几率,严格控制血糖可使糖尿病患者在其并发症的防控方面长期获益。

近年来,血糖变异性在反映血糖控制程度方面也越来越受关注。它不仅监测了日间、日内的血糖波动,也能反映长期血糖波动情况,即 HbA1c 的波动。台湾一项前瞻性队列研究发现空腹血糖的高变异性是 2 型糖尿病患者发生 DME 的独立危险因素<sup>[12]</sup>。血糖波动引起的氧化应激能够加重或损坏血管内皮细胞,导致视网膜微循环障碍。目前关于血糖变异性与 DME 关系的研究尚少,血糖波动可能参与 DME 的发生发展过程。

## 2 糖尿病病程

糖尿病病程是 DME 公认的高危因素。糖尿病病程与 DME 的发生呈明显正相关,病程越长,DME 的患病率越高<sup>[9,13]</sup>。在糖尿病病程的前 10a 内,视网膜病变的患病率较低(12%),病程 30a 则高达 63%<sup>[14]</sup>。Acan 等<sup>[15]</sup>研究显示,糖尿病病程 5a 内的患者 DME 患病率为 2.8%,病程 10a 的患者 DME 患病率增高至 22%。糖尿病与 DME 两者之间往往存在着共同的危险因素,对糖尿病患者的早期筛查和预先调控可能是减轻或减少 DME 发作的关键措施之一。

## 3 高血压

高血压对 DME 的影响是显著的<sup>[13,16]</sup>,其机制是高血压会导致血流动力学的改变,上调视网膜血管内皮细胞中 VEGF 的表达,破坏 BRB,最终导致血管渗漏及其通透性改变。Martín-Merino 等<sup>[17]</sup>的一项病例对照研究发现高收缩压患者发生 DME 的风险较非高收缩压患者增加了 1 倍,但在高舒张压的研究中没有得出类似的结论。Yoon 等<sup>[18]</sup>研究发现,降压药物的使用数量与末次就诊时中央视网膜厚度的降低有显著相关性,表明高血压的治疗有助于减轻 DME,说明降压是 DME 的保护性因素。由此可见,对血压的有效调控亦可在一定程度上降低 DME 的发病风险,为 DME 进程中主要可预防性危险因素之一,加强对血压的管理对于降低 DME 的发病率可能具有重要意义。

## 4 血脂异常

高血糖常常引起血脂代谢异常。高血脂可能诱发动脉粥样硬化斑块的形成,进而致使视网膜缺血缺氧,甚至引起炎症反应导致血管内皮功能障碍。研究表明,总胆固醇控制不佳和黄斑水肿的发生率具有强相关性( $OR=5.5$ ,  $95\%CI\ 1.4\sim 27.4$ ,  $P=0.037$ )<sup>[19]</sup>。王真艳等<sup>[20]</sup>研究发现血清总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的比值增高是 DME 发生及进展的重要危险因素,血清脂蛋白比值越高,发生 DME 的风险越大。Wong 等<sup>[11]</sup>研究表明,血清总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的比值及载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A1 比值的增高均与 DME 的发生呈明显正相关,对血脂异常的积极诊断与治疗可能是减少或减轻 DME 发生的手段之一。

同时,多项研究也发现降脂治疗可以降低 DME 的发生率,这也从侧面证实了高血脂是 DME 的危险因素。Chung 等<sup>[21]</sup>对此进行了解释,降脂药物能够减少脂质的渗漏、提高眼内脂质清除率,并具有一定的抗炎作用,从而降低 DME 的发生率。Kawasaki 等<sup>[22]</sup>对 69070 例糖尿病患者

的一项真实世界研究已经证实降脂药物对 DME 具有保护作用,降脂治疗能降低疾病的发生率。然而来自一项系统评价的证据显示在队列研究和病例对照研究中脂质水平与 DME 之间存在很强的相关性,但仅包括随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究的荟萃分析并不能证实这两者具有密切联系<sup>[23]</sup>。血脂与 DME 之间关联的研究结果尚存在差异,要确定二者是否有必然联系有待进一步进行多中心、大样本量的研究证实。

## 5 肾功能异常

肾功能异常主要表现为肾小球滤过率降低、蛋白尿和终末期肾脏疾病。蛋白尿的存在是 DME 的强烈危险因素,蛋白尿与 DME 的发生风险呈明显正相关<sup>[24]</sup>。张继祥等<sup>[25]</sup>研究也显示肾功能受损患者发生 DME 的风险增加。Hsieh 等<sup>[26]</sup>对 2135 例 2 型糖尿病患者进行了为期 8a 的前瞻性队列研究,发现随着尿白蛋白与肌酐比值的增加,DME 的发病风险随之增高。Rajalakshmi 等<sup>[27]</sup>也同样得出了上述结论。但也有研究认为肾功能异常与 DME 的发生并无直接关联<sup>[28]</sup>。Temkar 等<sup>[29]</sup>也证实肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)作为标志物在预测 DME 的严重程度方面没有优势。肾功能异常是否与 DME 的发生有关尚无确切定论,需要研究进一步证实。但对于合并肾功能异常的糖尿病患者,建议定期接受眼科方面相关检查,预防 DME 的发生发展。

## 6 妊娠

妊娠是 DME 的危险因素。相较于 DR,关于妊娠与 DME 关联的研究较少,但妊娠患者发生 DR 与 DME 似乎有着相似的病理机制。与非妊娠糖尿病患者相比,妊娠糖尿病患者发生 DME 的风险显著增加。有研究评估了于 5 个产前中心就诊的孕前糖尿病患者怀孕期间的 DR 的进展情况,有 25.9% 的患者视网膜病变发生了恶化<sup>[30]</sup>,这对临床工作具有重要的指导意义,应加强对糖尿病孕妇孕前评估及孕中检查,尽早发现妊娠期眼部并发症,及时治疗,改善预后。

## 7 细胞因子

VEGF 的水平与 DME 的严重程度显著相关,DME 患者玻璃体液和房水中其浓度显著升高<sup>[31]</sup>。在 VEGF 家族中,VEGF-A 及其亚型在 DME 的发生中起主要作用。同时,氧化过程和炎症反应导致生长因子和细胞因子的上调是 BRB 破裂和 DME 发展的原因,包括基质金属蛋白酶(MMPs)、血管内皮生长因子 A(VEGF-A)、白细胞介素(IL)-6、IL-8、血管生成素和肿瘤坏死因子(TNF)等<sup>[32]</sup>。此外,其他因素或细胞因子的病理变化也增加了 DME 的风险。血浆激肽释放酶是血管渗漏和炎症的介质,其介导的视网膜水肿不依赖于 VEGF 途径,DME 患者玻璃体内血浆激肽释放酶约为非糖尿病患者的 11 倍<sup>[33]</sup>。DME 是多种因子交互作用的结果,而这些因子的关联强度如何有待进一步深入研究。

## 8 遗传

遗传因素在 DME 的发生发展中也具有重要作用。迄今为止,报道的与 DME 相关的候选基因包括载脂蛋白 E、一氧化氮合酶、超氧化物歧化酶 2 抗体、促红细胞生成素、色素上皮衍生因子、VEGF 等<sup>[34]</sup>,但多数研究样本量小,有

待更大规模的队列研究进行考证。另外, Meng 等<sup>[35]</sup> 研究显示 TTC39C 中的 SNP rs9966620 基因达到全基因组显著性, 认为该基因与视力下降的 DME 有关。另一项全基因组关联研究也发现 MALRD1 附近的 rs12267418 和 20 号染色体上 PCSK2 内的 rs16999051 与 DME 相关<sup>[36]</sup>。目前, 针对 DME 的遗传因素研究仍是国内外学者研究的重点和难点, 而这对 DME 的发病机制的阐述及新治疗方案的突破可能具有重要意义。

## 9 其他因素

其他与 DME 发展相关的危险因素, 包括白内障手术史<sup>[37]</sup>、胰岛素的使用<sup>[38]</sup>、睡眠呼吸暂停综合征<sup>[39-42]</sup>、贫血<sup>[43]</sup>和眼部炎症<sup>[44]</sup>。另有研究发现在女性 2 型糖尿病患者中,  $\beta$ -胶原降解产物 ( $\beta$ -crosslaps,  $\beta$ -CTx) 水平也与 DME 显著相关<sup>[45]</sup>。最近的一项研究还发现高血钙<sup>[46]</sup>也能够加重 2 型糖尿病患者发生黄斑水肿。

## 10 小结

DME 是糖尿病相关的主要严重眼部并发症, 随着社会的发展, DME 的危险因素也越来越多, 了解这些因素在 DME 发生发展中的作用并采取针对性的应对措施, 对于预防和控制 DME 的发生具有重要意义。对于存在黄斑水肿危险因素的糖尿病患者应及早进行眼底相关检查。另外, DME 的发生发展是一个复杂的过程, 是否存在其他未知的危险因素及多种危险因素联合作用有待于进一步研究。

## 参考文献

- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European society of Retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237(4): 185-222
- Tan GS, Cheung N, Simó R, et al. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(2): 143-155
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843
- International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 9th ed. Brussels: Belgium 2019
- Li YZ, Teng D, Shi XG, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ* 2020; 369: m997
- Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management; UK Consensus Working Group. *Eye (Lond)* 2020; 34(Suppl 1): 1-51
- Dulull N, Kwa F, Osman N, et al. Recent advances in the management of diabetic retinopathy. *Drug Discov Today* 2019; 24(8): 1499-1509
- Chang IB, Lee JH, Kim JS. Changes in choroidal thickness in and outside the macula after hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Retina* 2017; 37(5): 896-905
- Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(11): 1334-1340
- Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, et al. Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2019; 42(5): 875-882

- Wong WM, Chee C, Bhargava M, et al. Systemic factors associated with treatment response in diabetic macular edema. *J Ophthalmol* 2020; 2020: 1875860
- Hsieh YT, Hsieh MC. Fasting plasma glucose variability is an independent risk factor for diabetic retinopathy and diabetic macular oedema in type 2 diabetes: an 8-year prospective cohort study. *Clin Exp Ophthalmol* 2020; 48(4): 470-476
- Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, et al. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(1): 126-132
- Voigt M, Schmidt S, Lehmann T, et al. Prevalence and progression rate of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients in correlation with the duration of diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126(9): 570-576
- Acan D, Calan M, Er D, et al. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 91
- 周莉, 刘荣, 王云松, 等. 唐山地区糖尿病患者糖尿病性黄斑水肿和视网膜病变患病率及其影响因素分析. *广西医科大学学报* 2018; 35(11): 1585-1589
- Martín-Merino E, Fortuny J, Rivero-Ferrer E, et al. Risk factors for diabetic macular oedema in type 2 diabetes: a case-control study in a United Kingdom primary care setting. *Prim Care Diabetes* 2017; 11(3): 288-296
- Yoon YH, Boyer DS, Maturi RK, et al. Natural history of diabetic macular edema and factors predicting outcomes in sham-treated patients (MEAD study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257(12): 2639-2653
- Srinivasan S, Raman R, Kulothungan V, et al. Influence of serum lipids on the incidence and progression of diabetic retinopathy and macular oedema; Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular genetics Study-II. *Clin Exp Ophthalmol* 2017; 45(9): 894-900
- 王真艳, 陈晓莉, 李雪瑶, 等. 血清脂蛋白比值与糖尿病黄斑水肿发生及严重程度相关性分析. *眼科* 2019; 28(6): 451-453
- Chung YR, Park SW, Choi SY, et al. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 4
- Kawasaki R, Konta T, Nishida K. Lipid-lowering medication is associated with decreased risk of diabetic retinopathy and the need for treatment in patients with type 2 diabetes: a real-world observational analysis of a health claims database. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(10): 2351-2360
- Das R, Kerr R, Chakravarthy U, et al. Dyslipidemia and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2015; 122(9): 1820-1827
- Hammes HP, Welp R, Kempe HP, et al. Risk factors for retinopathy and DME in type 2 diabetes - results from the German/Austrian DPV database. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132492
- 张继祥, 温良. 糖尿病性黄斑水肿与肾小球滤过率的相关性. *国际眼科杂志* 2019; 19(2): 316-319
- Hsieh YT, Tsai MJ, Tu ST, et al. Association of abnormal renal profiles and proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema in an Asian population with type 2 diabetes. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(1): 68-74
- Rajalakshmi R, Shanthi Rani CS, Venkatesan U, et al. Correlation between markers of renal function and sight-threatening diabetic

- retinopathy in type 2 diabetes: a longitudinal study in an Indian clinic population. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8(1): e001325
- 28 Man REK, Sasongko MB, Wang JJ, *et al.* The association of estimated glomerular filtration rate with diabetic retinopathy and macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(8): 4810-4816
- 29 Temkar S, Karupaiiah N, Takkar B, *et al.* Impact of estimated glomerular filtration rate on diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2018; 38(3): 1043-1050
- 30 Egan AM, McVicker L, Heerey A, *et al.* Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 310239
- 31 Haritoglou C, Maier M, Neubauer AS, *et al.* Current concepts of pharmacotherapy of diabetic macular edema. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21(4): 467-475
- 32 Noma H, Yasuda K, Shimura M. Involvement of cytokines in the pathogenesis of diabetic macular edema. *Int J Mol Sci* 2021; 22(7): 3427
- 33 Bhatwadekar AD, Kansara VS, Ciulla TA. Investigational plasma kallikrein inhibitors for the treatment of diabetic macular edema: an expert assessment. *Expert Opin Investig Drugs* 2020; 29(3): 237-244
- 34 Gurung RL, FitzGerald LM, McComish BJ, *et al.* Identifying genetic risk factors for diabetic macular edema and the response to treatment. *J Diabetes Res* 2020; 2020: 5016916
- 35 Meng WH, Chan BW, Ezeonwumelu C, *et al.* A genome-wide association study implicates that the *TTC39C* gene is associated with diabetic maculopathy with decreased visual acuity. *Ophthalmic Genet* 2019; 40(3): 252-258
- 36 Graham PS, Kaidonis G, Abhary S, *et al.* Genome-wide association studies for diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *BMC Med Genet* 2018; 19(1): 71
- 37 Kume A, Kashiwagi K. Systemic and ocular diseases associated with the development of diabetic macular edema among Japanese patients with diabetes mellitus. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1): 309
- 38 Zhang J, Ma JX, Zhou NL, *et al.* Insulin use and risk of diabetic macular edema in diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Med Sci Monit* 2015; 21: 929-936
- 39 Vié AL, Kodjikian L, Agard E, *et al.* Evaluation of obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for diabetic macular edema in patients with type ii diabetes. *Retina* 2019; 39(2): 274-280
- 40 Chang AC, Fox TP, Wang ST, *et al.* Relationship between obstructive sleep apnea and the presence and severity of diabetic retinopathy. *Retina* 2018; 38(11): 2197-2206
- 41 Nakayama LF, Tempaku PF, Bergamo VC, *et al.* Obstructive sleep apnea and the retina: a review. *J Clin Sleep Med* 2021; 17(9): 1947-1952
- 42 Chiang JF, Sun MH, Chen KJ, *et al.* Association between obstructive sleep apnea and diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes. *Am J Ophthalmol* 2021; 226: 217-225
- 43 Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 794036
- 44 Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. The role of inflammation in diabetic eye disease. *Semin Immunopathol* 2019; 41(4): 427-445
- 45 Zhang X, Yang JY, Zhong Y, *et al.* Association of bone metabolic markers with diabetic retinopathy and diabetic macular edema in elderly Chinese individuals with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2017; 354(4): 355-361
- 46 Hu YN, Zhou CD, Shi Y, *et al.* A higher serum calcium level is an independent risk factor for vision-threatening diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: cross-sectional and longitudinal analyses. *Endocr Pract* 2021; 27(8): 826-833