

2型糖尿病患者黄斑区视网膜厚度与糖化血红蛋白的关系

杨 怡, 李克勤, 牛梅民, 黄怀洁, 谢月书, 张小娟

基金项目: 佛山市自筹经费类科技创新项目 (No. 2016AB003283)

作者单位: (528305) 中国广东省佛山市顺德区第二人民医院眼科

作者简介: 杨怡, 毕业于南方医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼外伤。

通讯作者: 杨怡. yangyi8429@163.com

收稿日期: 2018-01-03 修回日期: 2018-05-10

Relationship of retinal thickness of macular region and glycosylated hemoglobin in patients with diabetes

Yi Yang, Ke - Qin Li, Mei - Min Niu, Huai - Jie Huang, Yue - Shu Xie, Xiao - Juan Zhang

Foundation item: Technological Innovation Self Financing Project of Foshan City 2016 (No. 2016AB003283)

Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Shunde District, Foshan 528305, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yi Yang. Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital of Shunde District, Foshan 528305, Guangdong Province, China. yangyi8429@163.com

Received: 2018-01-03 Accepted: 2018-05-10

Abstract

• **AIM:** To investigate the correlation between retinal thickness (CSRT) in the macular region and glycosylated hemoglobin (HbA1c) of patients with type 2 diabetes mellitus.

• **METHODS:** Totally 39 cases of patients with diabetes (77 eyes) who screened from May 2016 to March 2017 were selected, and were divided into two groups according to the levels of HbA1c, which the 24 cases (47 eyes) in the low HbA1c group (HbA1c < 8%) and 15 cases (30 eyes) in high HbA1c group (HbA1c ≥ 8%). Other 22 cases of normal people (normal control group) and who for healthy physical examination were selected in the same period. Then, the correlation between HbA1c level and CSRT were analyzed by the Spearman correlation analysis.

• **RESULTS:** In the high HbA1c group, HbA1c was (10.45 ± 1.30)%, FBG was 10.67 ± 1.64 mmol/L and 2hPG was 15.98 ± 1.38 mmol/L, which was higher than that in the low HbA1c group, and there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The CSRT in the normal group was lower than the low HbA1c group and the high HbA1c group, and there was significant difference between the groups ($P < 0.05$). According to

the analysis of the Spearman method, there was positive correlation between HbA1c and CSRT, macular volume, average macular thickness, FBG and those parameters, 2hPG and them ($P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** The HbA1c level is associated with retinal thickening in the macular region of patients with diabetes, which could predict the severity of diabetic retinopathy and provide important guidance for prevention and treatment.

• **KEYWORDS:** diabetic; retinopathy; retinal thickness; glycosylated hemoglobin; correlation

Citation: Yang Y, Li KQ, Niu MM. *et al.* Relationship of retinal thickness of macular region and glycosylated hemoglobin in patients with diabetes. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18(6): 1121-1123

摘要

目的: 探讨 2 型糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者黄斑区视网膜厚度与糖化血红蛋白 (HbA1c) 的相关性。

方法: 收集 2016-05/2017-04 在我院住院的 2 型糖尿病患者 39 例 77 眼, 根据 HbA1c 水平分为低 HbA1c 组 (HbA1c < 8.0%) 24 例 47 眼和高 HbA1c 组 (HbA1c ≥ 8.0%) 15 例 30 眼, 选择同期进行健康体检的正常人群 22 例 44 眼作为正常对照组。采用 Spearman 相关分析法分析 HbA1c 水平与黄斑区视网膜厚度的相关性。

结果: 高 HbA1c 组患者 HbA1c (10.45% ± 1.30%)、FBG (10.67 ± 1.64 mmol/L)、2hPG (15.98 ± 1.38 mmol/L) 水平均高于低 HbA1c 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。正常对照组黄斑区视网膜厚度 (CSRT)、黄斑部体积 (CV) 及平均黄斑区厚度 (CAT) 均低于高 HbA1c 组和低 HbA1c 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。根据 Spearman 法分析, 2 型 DM 患者 CSRT、CV、CAT 与 HbA1c、FBG、2hPG 水平均呈正相关 ($P < 0.01$)。

结论: HbA1c 水平与 DM 患者黄斑区视网膜增厚具有相关性, 可一定程度上预测糖尿病视网膜病变的严重程度, 为其防治提供重要指导。

关键词: 糖尿病; 视网膜病变; 视网膜厚度; 糖化血红蛋白; 相关性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.33

引用: 杨怡, 李克勤, 牛梅民, 等. 2 型糖尿病患者黄斑区视网膜厚度与糖化血红蛋白的关系. 国际眼科杂志 2018; 18(6): 1121-1123

0 引言

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是现代医学研究中较为广泛、较为棘手的病症, 2 型 DM 最常见^[1]。在 DM 发生

表1 不同水平 HbA1c 患者 HbA1c 和血糖水平的比较

组别	例数/眼数	HbA1c (%)	FBG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	$\bar{x} \pm s$
低 HbA1c 组	24/47	6.81±1.10	8.02±1.49	13.06±1.19	
高 HbA1c 组	15/30	10.45±1.30	10.67±1.64	15.98±1.38	
<i>t</i>		9.334	5.191	7.016	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	

注:低 HbA1c 组:HbA1c<8.0%;高 HbA1c 组:HbA1c≥8.0%。

表2 三组受检者 CSRT、CV、CAT 的比较

组别	例数/眼数	CSRT(μm)	CV(mm ³)	CAT(μm)	$\bar{x} \pm s$
正常对照组	22/44	201.52±20.63	7.47±1.02	249.31±24.54	
低 HbA1c 组	24/47	240.12±23.39 ^a	8.50±1.26 ^a	265.13±29.09 ^a	
高 HbA1c 组	15/30	268.38±26.32 ^{a,c}	10.26±2.08 ^{a,c}	292.36±32.71 ^{a,c}	
<i>F</i>		38.827	16.863	10.203	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	

注:低 HbA1c 组:HbA1c<8.0%;高 HbA1c 组:HbA1c≥8.0%;正常对照组:正常人群。^a*P*<0.05 vs 正常对照组;^c*P*<0.05 vs 低 HbA1c 组。

发展过程中,患者可能出现多种急慢性并发症,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是 DM 最常见的慢性并发症之一^[2],如未得到有效控制,可进展为失明,从而给患者生存质量、生命安全带来巨大威胁,故探索 DR 的发生机制具有重要的临床意义。糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)是血红蛋白与糖类结合的产物,其能够反映患者 2~3mo 的血糖平均水平。既往研究主要是关于空腹血糖与 DR 患者黄斑区视网膜厚度的相关性研究,而关于 DM 患者黄斑区视网膜厚度与 HbA1c 关系的研究相对较少^[3],本课题分析空腹血糖与 HbA1c 等数据,探讨 HbA1c 与 DM 患者黄斑区视网膜厚度的关系,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2016-05/2017-04 在我院住院的 2 型 DM 患者 39 例 77 眼,根据 HbA1c 水平分为低 HbA1c 组(HbA1c<8.0%)和高 HbA1c 组(HbA1c≥8.0%)。低 HbA1c 组患者 24 例 47 眼,其中男 15 例 30 眼,女 9 例 17 眼;平均年龄 49.2±6.01 岁;平均糖尿病病程 3.08±1.49a。高 HbA1c 组患者 15 例 30 眼,其中男 10 例 20 眼,女 5 例 10 眼;平均年龄 48.8±5.83 岁;平均糖尿病病程 3.14±1.62a。选择同期进行健康体检的正常人群 22 例 44 眼作为正常对照组(HbA1c<6.0%),其中男 10 例 20 眼,女 12 例 24 眼;平均年龄 49.6±12.03 岁。三组受检者年龄、性别比等一般资料比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审批通过,相关检查均取得研究对象的知情同意。

1.1.1 纳入标准

DM 患者纳入标准:(1)符合糖尿病的诊断标准^[4],年龄 30~65 岁;(2)认知及精神正常,可以配合检查;(3)患者或其家属知情同意;(4)屈光度≤±5.0D;(5)眼压正常(9~21mmHg);(6)糖尿病病程≤5a。正常人群纳入标准:(1)身体健康,无全身性及系统性疾病;(2)双眼检查无视网膜、青光眼等疾病;(3)眼压正常(9~21mmHg);(4)屈光度≤±2.0D 且矫正视力正常;(5)配合检查。

1.1.2 排除标准

(1)合并心血管、肾脏等器质性疾病患者;(2)1 型糖尿病、妊娠糖尿病及其它特殊类型的糖尿病

患者,或合并急、慢性感染、高脂病史等影响结果评定者;(3)不能配合或拒绝检查者;(4)双眼有青光眼、年龄相关性黄斑病变、视网膜病、高度屈光不正等眼部疾病病史者;(5)合并 DR 者。

1.2 方法

1.2.1 黄斑中心凹视网膜厚度测定

由同一位经验丰富的眼科医师使用莫廷光学相干断层扫描(OCT)仪进行 OCT 检查。复方托吡卡胺充分散瞳后,受检者下颌置于颌架上,摆正头位,嘱患者注视仪器内红色视标,使用放射状扫描法扫描黄斑,信号强度≥5.0。从每位被检查者图像中选出 3 张质量较佳的图像保存在电脑中,并用 OCT5.0 分析软件扫描图像并自动测量黄斑区视网膜厚度(CSRT)、黄斑部体积(CV)及平均黄斑区厚度(CAT)3 个指标。

1.2.2 血糖和糖化血红蛋白测定

充分消毒后,于肘正中静脉采集受检者晨起空腹静脉血检测空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、HbA1c,并于早餐后 2h 采集静脉血检测餐后 2h 血糖(2h plasma glucose, 2hPG)。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS22.0 进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,三组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;两组间比较采用独立样本 *t* 检验。采用 Spearman 相关分析法进行相关性分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同水平 HbA1c 组患者 HbA1c 和血糖水平的比较

高 HbA1c 组患者 HbA1c、FBG、2hPG 水平均高于低 HbA1c 组,差异均有统计学意义(*P*<0.001),见表 1。

2.2 三组受检者 CSRT、CV、CAT 的比较

三组受检者 CSRT、CV、CAT 比较,差异均有统计学意义(*P*<0.001)。正常对照组 CSRT、CV、CAT 均低于高 HbA1c 组和低 HbA1c 组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。低 HbA1c 组 CSRT、CV、CAT 均低于高 HbA1c 组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.3 相关性分析

采用 Spearman 法进行相关性分析,结果显示 2 型 DM 患者的 CSRT、CV、CAT 与 HbA1c 水平呈正相关($r_s=0.834, 0.697, 0.805, P<0.01$),与 FBG 水平呈正相关($r_s=0.849, 0.752, 0.816, P<0.01$),与 2hPG 水平呈正相关($r_s=0.817, 0.709, 0.774, P<0.01$)。

3 讨论

2型DM作为一种慢性多发疾病,已逐渐成为全球广泛关注的重点公共卫生问题,且目前其患病率仍逐年递增。在2型DM发生发展过程中,常发生多种急慢性并发症,主要包括全身微小血管病变导致的不同程度肾病、视网膜病变、心脑血管疾病、神经末梢病变、糖尿病足部浮肿等,给患者的身心健康甚至生命安全带来危害。DR是2型DM最常见的周围神经病变之一,也是DM患者预后较差的眼部并发症之一,统计显示DR在2型DM患者中的发病率高达23.0%,在老年患者中发病率高达60%^[5]。DR是50岁以上DM患者不可逆盲的首要原因。值得注意的是,DR是缓慢形成的,早期属于可避免盲,及早干预可以有效控制病情发展,但当其以某些生理状况的改变而表现出来时,基本上已经到了无法治愈的时期,因此明确DR的病因及发病机制,早期预防和诊断就显得尤为重要。

目前,临床上对于DM患者视网膜病变的发生机制进行了大量研究,认为DM患者血液长时期处于高糖状态,这种状态使得微血管的周细胞坏死,之后内皮细胞变薄,毛细血管壁的通透性增加,水分由血管渗入到组织中,同时血-视网膜屏障受到损伤,导致视网膜内液体积聚,视网膜变厚。视网膜毛细血管闭塞导致缺血、缺氧,引起增殖期改变,形成的新生血管易破裂出血,反复出血形成的机化膜牵拉视网膜,易导致视网膜脱离,存在失明的风险^[6]。既往研究表明,血糖升高、血管壁的通透性增加是视网膜变厚的主要原因^[7],本研究根据Spearman法分析显示,2型DM患者的CSRT、CV、CAT与FBG、2hPG水平呈正相关,提示血糖水平升高与DM患者视网膜变厚具有相关性。本课题组前期研究也提示DM患者的黄斑区视网膜厚度比正常人群厚,且与DM病程和血糖水平呈正相关,故认为有效控制血糖(FBG)水平能有效地改善DM患者视网膜状态。但是随着研究的深入,发现DM患者血糖控制良好(FBG \leq 10mmol/L)并不能降低视网膜变厚发生率^[8],这可能和患者的心理状态有关,如对于平时对饮食控制不严格的DM患者,得知第2d要去检查血糖时,患者可能刻意选择低糖饮食甚至禁食,这样的血糖检测结果并不能真正反映患者近期的血糖控制状态。HbA1c是葡萄糖分子与血红蛋白结合的产物,其能反映患者采血检查前2~3mo的血糖水平,能更好地反映血糖控制情况^[9]。本研究中,高HbA1c组与低HbA1c组患者FBG、2hPG水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明在反映患者血糖水平控制方面,HbA1c与FBG存在一致性,但仅监测FBG并不能全面客观了解血糖控制水平。

本研究发现,高HbA1c组患者CSRT显著高于低HbA1c组,根据Spearman法分析,CSRT与HbA1c呈正相关,提示DM患者黄斑区视网膜增厚与HbA1c水平升高有一定的相关性,这与钱锦等^[10]报道一致。HbA1c升高可激活葡萄糖的多种代谢途径,介导氧化应激反应。氧化应激状态下炎症反应因子及C反应蛋白水平升高,诱发氧化/抗氧化失衡,刺激产生过多的活性氧及自由基,增加氧化应激反应,加重微血管内皮炎症。同时,HbA1c升高还可启动凝血机制,损伤视网膜微血管壁。此外,糖化后血红蛋白接受氧分子的能力下降,加重组织缺氧。而肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-17等炎症反应因子能激活B细胞前体产生抗体,与集落刺激因子共同作用,促使毛细血管肿胀变性。炎症反应因子升高也可影

响机体组织葡萄糖的利用,导致HbA1c升高,这样HbA1c与炎症反应因子之间便形成一个恶性循环^[11-12]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为一种能够高效促进血管内皮细胞生长和新血管生成的重要生长因子,分布于机体的多个器官,能够通过与内皮细胞表面受体结合使细胞内的信号通路发生变化,加快内皮细胞的增殖和血管生成速度^[13-14]。VEGF主要通过激活酪氨酸激酶受体发挥相应的功能。内皮抑素为胶原18分子C末端部分,由184个氨基酸组成^[15],能抑制细胞的增殖和迁徙。大量研究证实,HbA1c与血清炎症反应因子及VEGF互相影响,导致血-视网膜屏障受到损伤,视网膜血流动力学改变等,这可能是DM患者黄斑区视网膜增厚的主要机制,但是本研究未对HbA1c升高导致DM患者视网膜增厚的具体机制进行研究,具有一定的局限性,且本研究纳入病例较少,在以后的研究中将扩大样本进行深入研究。

综上所述,HbA1c水平与DM患者黄斑区视网膜增厚具有相关性,HbA1c比FBG能更客观地反映患者血糖控制情况,可在一定程度上预测DR的严重程度,为其防治提供重要指导。

参考文献

- 张雨薇,陈稳,张馨月,等. 2015年糖尿病重要临床进展回顾. 中华内分泌代谢杂志 2016;30(6):950-953
- 邵蕾,王亚星,徐捷,等. 北京地区50岁以上人群及糖尿病和青光眼患者的脉络膜厚度及其影响因素. 中华眼科杂志 2014;50(6):414-420
- 叶楠,李甜,廖礼彬,等. 糖化血红蛋白与糖尿病视网膜病变黄斑区厚度的关系. 现代生物医学进展 2014;14(25):4891-4894
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S11-S24
- 王小玲,胡咏梅. 糖尿病患者视网膜病变患病率及影响因素分析. 中国现代医生 2015;53(2):14-16,23
- Lee HK, Lim JW, Shin MC. Comparison of choroidal thickness in patients with diabetes by spectral-domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2013;27(6):433-439
- Shao L, Xu L, Zhang J, et al. Subfoveal choroidal thickness and cataract. The Beijing Eye Study 2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(2):810-815
- Pang CE, Sarraf D, Freund KB. Extreme choroidal thinning in high myopia. *Retina* 2015;35(3):407-415
- 苏丽. 糖化血红蛋白与糖尿病及其并发症的相关性探讨. 临床和实验医学杂志 2011;10(10):771-773
- 钱锦,忽俊,朱蓓菁,等. 糖化血红蛋白水平对糖尿病患者白内障术后黄斑区视网膜厚度的影响. 国际眼科杂志 2016;16(1):91-93
- 赖海燕,张义彪,李品霞. C反应蛋白、糖化血红蛋白在2型糖尿病视网膜病变中的表达及意义评价. 中国实用医药 2016;11(23):26-27
- 胡志清,邸平,赵星鹏,等. 糖化血红蛋白、抗凝血酶Ⅲ和血栓弹力图对糖尿病视网膜病变临床意义. 实验与检验医学 2017;35(1):43-46
- 何宁,李斌,陈文雯. 糖尿病患者血清中糖化血红蛋白、结缔组织生长因子、血管内皮生长因子及白细胞介素-6对早期糖尿病视网膜病的诊断价值分析. 中国卫生检验杂志 2017;27(18):2663-2667
- 高玮,王婧,张超,等. 糖尿病视网膜病变患者血清炎症因子和氧化应激指标的检测及意义. 海南医学院学报 2017;23(1):79-81,84
- 努荣古丽·买买提,艾合买提江·吐乎提. 糖尿病视网膜病变患者血清炎症因子、脂肪因子及氧化应激指标的变化. 海南医学院学报 2017;23(15):2048-2051