

# 糖尿病性黄斑水肿与肾小球滤过率的相关性

张继祥, 温良

引用: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

作者单位:(113006)中国辽宁省抚顺市眼病医院眼底病科

作者简介:张继祥,毕业于大连医科大学,本科,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:张继祥.firece4336@163.com

收稿日期:2018-06-26 修回日期:2018-12-28

## 摘要

目的:观察2型糖尿病患者肾小球滤过率(eGFR)与糖尿病性黄斑水肿(DME)之间的关系。

方法:选取2015-05/2017-05抚顺市眼病医院糖尿病眼病专科门诊在社区筛查的2型糖尿病患者912例,进行眼底照相、空腹血糖、糖化血红蛋白、肾功能等检查,应用我国eGFR课题协作组改良的简化MDRD方程估算eGFR。

结果:选取的912例2型糖尿病患者中无DME、轻度DME、中度DME、重度DME患者分别为815例、29例、21例、47例,随着DME病情的加重,患者eGFR逐渐降低( $F=8.87, P<0.001$ )。Logistic回归分析显示,eGFR降低是DME发生的危险因素,且eGFR每下降 $20.3\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ (1个标准差),发生DME的风险增加1.84倍,肾功能受损及肾功能不全者发生DME的风险是肾功能正常者的1.60及2.46倍。

结论:eGFR为DME发生的危险因素,与DME严重程度相关,临床治疗中应关注DME患者肾功能情况。

关键词:肾小球滤过率;糖尿病性黄斑水肿;糖尿病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.31

• METHODS: A total of 912 T2DM patients were enrolled in this study and underwent fundus colorized photography, fasting blood - glucose, glycated hemoglobin and renal function examinations. Estimated glomerular filtration rate assessed using modified abbreviated MDRD equation by Chinese eGFR investigation collaboration.

• RESULTS: Among them, 29, 21 and 47 patients had mild, moderate and severe DME, 815 patients not had DME, respectively. GFR was gradually decreased in patients with no DME, mild DME, moderate DME and severe DME ( $F=8.87, P<0.001$ ). Logistic regression analysis demonstrated that lower levels of GFR was significantly associated with presence of DME. And for every  $20.3 [\text{ mL}\cdot \text{ min}^{-1}\cdot (1.73\text{ m}^2)^{-1}]$  decrease in eGFR, the risk of DME increased by 1.84 times. Impaired renal function and kidney disease were associated with the presence of DME when compared to normal renal function in multivariable models (1.60 and 2.46 times).

• CONCLUSION: In T2DM patients, lower eGFR is an independent risk factors for DME, and physicians were reminded to pay attention to changes in renal function when monitoring DME.

• KEYWORDS: estimated glomerular filtration rate; diabetic macular edema; diabetes mellitus

Citation: Zhang JX, Wen L. Relationship between estimated glomerular filtration rate and diabetic macular edema in type 2 diabetic patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(2):316-319

## Relationship between estimated glomerular filtration rate and diabetic macular edema in type 2 diabetic patients

Ji-Xiang Zhang, Liang Wen

Fushun Eye Hospital, Fushun 113006, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ji-Xiang Zhang, Fushun Eye Hospital, Fushun 113006, Liaoning Province, China. firece4336@163.com

Received: 2018-06-26 Accepted: 2018-12-28

## Abstract

• AIM: To investigate the relationship between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and diabetic macular edema (DME) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

## 0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病患者视力损害的主要原因<sup>[1]</sup>。肾小球和视网膜血管有相似的解剖生理特征,两者病变均为糖尿病常见的微血管并发症。微量蛋白尿和肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降是肾功能损害的主要特征。尿蛋白是机体普遍性血管损伤标志。Hammes等<sup>[2]</sup>研究发现微量蛋白尿和大量蛋白尿是DME的危险因子,大量蛋白尿可导致DME发生的危险增加177%。近年研究发现,有相当部分的糖尿病患者尿白蛋白排泄正常,但GFR已经明显下降<sup>[3-4]</sup>。估算肾小球滤过率(eGFR)用于早期了解肾功能减退情况,在慢性肾病中用于评估功能性肾单位损失的程度及发展情况,指导肾脏疾病的诊断和治疗。目前关于eGFR与DME相关性的研究较少<sup>[5-8]</sup>,eGFR是否为DME更早的危险预测因子仍有待进一步研究。本研究选取2型糖尿病患者912例,旨在探讨eGFR与DME

表1 DME 发生的相关因素分析

相关因素	无 DME( <i>n</i> =815)	DME( <i>n</i> =97)	$\chi^2/t$	<i>P</i>
男性(例,%)	415(50.9)	52(53.6)	2.509	0.598
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	58.2 $\pm$ 10.3	63.2 $\pm$ 9.6	0.890	0.047
糖尿病病程( $\bar{x}\pm s$ ,a)	7.2 $\pm$ 5.6	9.4 $\pm$ 4.2	2.230	<0.001
使用胰岛素(例,%)	114(14.0)	19(19.6)	3.731	0.036
空腹血糖( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	9.4 $\pm$ 3.2	11.2 $\pm$ 3.4	-0.321	0.655
糖化血红蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,%)	7.8 $\pm$ 2.6	9.4 $\pm$ 2.2	-3.112	0.001
收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	135.5 $\pm$ 12.3	139.5 $\pm$ 11.3	-2.620	0.022
舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	95.5 $\pm$ 11.5	98.5 $\pm$ 10.2	-2.004	0.788
胆固醇( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.3 $\pm$ 1.5	5.2 $\pm$ 1.4	-1.024	0.998
甘油三酯( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.1 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.7	-3.241	0.102
高密度脂蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.4 $\pm$ 0.7	1.5 $\pm$ 0.7	-1.025	0.354
低密度脂蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	3.2 $\pm$ 1.1	3.0 $\pm$ 1.2	-6.210	0.553
尿素氮( $\bar{x}\pm s$ ,mg/g)	6.2 $\pm$ 2.3	6.4 $\pm$ 3.4	-2.014	0.376
eGFR[ $\bar{x}\pm s$ ,mL/(min·1.73m <sup>2</sup> )]	69.8 $\pm$ 15.3	64.4 $\pm$ 18.1	-3.232	0.001

及其严重程度之间的关系,现将结果报道如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2015-05/2017-05 抚顺市眼病医院糖尿病眼病专科门诊在社区筛查的 2 型糖尿病患者 912 例,其中男 467 例,女 445 例;平均年龄 60.4 $\pm$ 7.2 岁;平均糖尿病病程 7.9 $\pm$ 6.0a;DME 患者 97 例,其中轻度 29 例,中度 21 例,重度 47 例;有临床意义的黄斑水肿( clinically significant macular edema, CSME)患者 62 例;糖尿病视网膜病变患者 367 例;平均 eGFR 81.4 $\pm$ 20.3mL/(min·1.73m<sup>2</sup>),其中 eGFR  $\geq$ 90mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)者 191 例,eGFR 60~89mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)者 583 例,eGFR<60mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)者 138 例。本研究符合赫尔辛基宣言,受检者均知情同意并签署知情同意书。

**1.1.1 纳入和排除标准** 纳入标准:(1)糖尿病确诊年龄  $\geq$ 30 岁;(2)能提供糖尿病确诊或治疗病例资料。排除标准:(1)合并白内障、角膜白斑等影响眼底检查、DME 诊断及严重程度分级者;(2)视网膜静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性等导致黄斑水肿者;(3)1a 内接受过眼科手术或视网膜光凝治疗者。

**1.1.2 诊断标准** DME 的诊断和分级参考美国早期治疗糖尿病性视网膜病变研究小组标准<sup>[9]</sup>和 2003 年国际糖尿病视网膜病变分级标准<sup>[10]</sup>,分为无 DME、轻度 DME、中度 DME、重度 DME;本研究以双眼中黄斑水肿分级较重眼进行分级。CSME 定义为黄斑中心凹 500 $\mu$ m 范围内视网膜增厚;或黄斑中心凹 500 $\mu$ m 范围内出现硬性渗出并伴有相邻视网膜增厚;或 1 个视盘以上面积视网膜增厚,且至少部分增厚视网膜是在距离黄斑中心凹 1 个视盘直径范围内。参考 2012 年全球改善肾脏病预后组织工作组公布的慢性肾脏病临床实践指南<sup>[11]</sup>;eGFR  $\geq$ 90mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)为肾功能正常;eGFR 60~89mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)为肾功能受损;eGFR<60mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)为肾功能不全。

**1.2 方法** 收集所有受检者的基本信息(性别、年龄等)、糖尿病相关病史(病程、降糖方式等)资料,并进行基础体格检查(收缩压、舒张压等)、眼科专科检查(视力、验光、眼压、裂隙灯眼前节、眼底照相检查等)、实验室检查(尿常规、空腹静脉血血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三

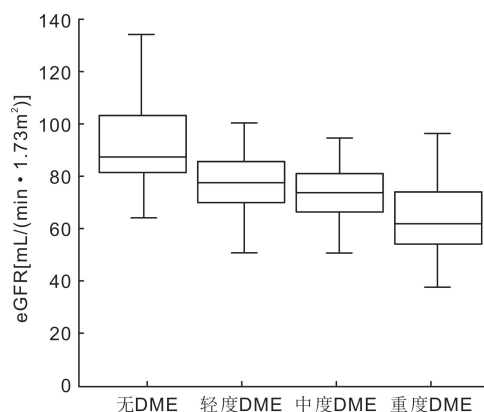


图1 无 DME 和不同程度 DME 患者 eGFR 情况。

酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血肌酐、尿素氮等),其中血肌酐的检测采用碱性苦味酸法。应用我国 eGFR 课题协作组改良的简化 MDRD 方程估算 eGFR( $R^2=0.95$ ): $c-aGFR3[mL/(min\cdot 1.73m^2)] = 186 \times (CX3 Per)^{-1.154} \times (年龄)^{-0.203} \times (女性 \times 0.742) \times (中国人 \times 1.233)$ ,CX3 Per 为校正的 CX3 血肌酐(mg/dL)<sup>[12]</sup>。

统计学分析:采用 SAS9.4 软件进行统计分析。计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用 *n*(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。DME 发生的危险因素分析采用 Logistic 回归分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

本研究纳入 2 型糖尿病患者 912 例,无 DME(*n*=815)、轻度 DME(*n*=29)、中度 DME(*n*=21)、重度 DME(*n*=47)患者 eGFR 分别为 91.33 $\pm$ 10.25、79.56 $\pm$ 8.43、76.56 $\pm$ 8.79、66.01 $\pm$ 11.11mL/(min·1.73m<sup>2</sup>),呈逐渐降低趋势,差异有统计学意义( $F=8.87, P<0.001$ ),见图 1。单因素分析发现,年龄、糖尿病病程、使用胰岛素、糖化血红蛋白、收缩压、eGFR 为 DME 发生的危险因素,见表 1。以发生 DME 为因变量,以年龄、糖尿病病程、使用胰岛素、糖化血红蛋白、收缩压、eGFR 为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,eGFR 降低是 DME 发生的危险因素,且 eGFR 每下降 20.3mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)(1 个标准差),发生

表2 DME发生的Logistic回归分析

相关因素	例数	DME(例,%)	$\beta$	SE	Walds	OR	95%CI	P
肾功能正常	191	15(7.8)	-	-	-	-	-	-
肾功能受损	583	62(10.6)	0.47	0.29	2.63	1.60	0.91~2.81	0.043
肾功能不全	138	20(14.5)	0.90	0.31	8.43	2.46	1.35~4.50	0.003
eGFR 每下降1个标准差	912	97(10.6)	0.61	0.09	45.90	1.84	1.51~2.13	0.003

DME的风险增加1.84倍,肾功能受损及肾功能不全者发生DME的风险是肾功能正常者的1.60及2.46倍,见表2。

### 3 讨论

本研究结果显示,eGFR降低是DME发生的危险因素,eGFR每下降20.3mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)(1个标准差),发生DME的风险增加1.84倍。目前,关于eGFR与DME发生发展的相关性的研究较少,且结果存在差异<sup>[5-8]</sup>。Romero-Aroca等<sup>[5]</sup>研究发现,2型糖尿病人群eGFR<30mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)为DME发生的危险因素。Hsieh等<sup>[6]</sup>关于2135例2型糖尿病患者的横断面研究发现,DME患者eGFR较未患DME的患者低,与本研究结果相近,但随访观察8a发现eGFR降低不是DME患病的危险因素。Man等<sup>[7]</sup>和Temkar等<sup>[8]</sup>的研究亦表明eGFR降低与DME患病不相关,与本文结果不一致<sup>[7-8]</sup>。我国一项对161例2型糖尿病患者的研究显示,eGFR与黄斑区视网膜厚度呈负相关,推测其原因可能与DME发生有关,间接反应了eGFR下降与DME的发生有关<sup>[13]</sup>。

DME发生的病理生理基础为组织液渗漏,微血管瘤渗漏引起局灶性水肿,扩张的毛细血管丛或小动脉渗漏引起弥散性水肿。渗漏的原因为血-视网膜屏障破坏,进而出现血浆蛋白积聚,细胞间质呈高渗透压状态,从而导致间质性水肿,该过程中有血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)等因子的共同参与<sup>[14]</sup>。正常肾小球毛细血管具有机械屏障、电荷屏障及重吸收等作用,使得血液中有用的物质得以保留,有害的物质进入尿液并最终被排出体外。eGFR降低提示肾脏固有功能细胞损伤,肾功能下降。当肾功能下降时,随之出现血清蛋白浓度降低,组织液流出,形成组织水肿。血管渗透压升高是视网膜和肾脏疾病的共同发病机制。高血糖导致机体代谢异常、氧化应激增强、内皮损伤及炎症介质释放等,造成血-视网膜屏障破坏和肾小球滤过膜屏障破坏,表现为DME发生和eGFR降低。

目前,关于eGFR降低与DME的相关关系的研究结果不一致,分析其原因主要有两个:(1)不同研究采用的eGFR评估方程不同。eGFR评估方程主要有MDRD公式、CKD-EPI-Scr公式、CKD-EPI-Scr-CysC公式等,不同种族、特殊人群(老年人、肥胖等)适用的估算公式不同<sup>[15]</sup>。研究表明,传统MDRD方程并不适合亚裔人群,在肾功能正常及轻度肾功能不全的慢性肾病患者,此方程估计的eGFR值过低<sup>[12,16]</sup>。本研究应用的eGFR评估方程为2006年全国eGFR课题协作组基于我国慢性肾脏病人群特点改良的简化MDRD方程<sup>[9]</sup>。基于我国人群特点改良的简化MDRD方程添加了种族系数,去除了中西方人群体格差异造成肌肉容积不同导致的肌酐产生量的偏差,替代传统MDRD方程应用于我国慢性肾病患者eGFR评

估<sup>[12,16-17]</sup>。(2)不同研究采用的DME诊断标准不同。本研究采用黄斑立体彩色眼底像读片及ETDRS标准,即黄斑区增厚及硬性渗出为评价指标,此为目前DME诊断的金标准<sup>[9]</sup>。Hsieh等<sup>[6]</sup>的研究中将距离黄斑中心凹1500μm范围内黄斑区微血管瘤及出血定义为DME,这比ETDRS标准诊断的DME患病率高。Man等<sup>[7]</sup>研究应用光学相干断层扫描(OCT)作为检查工具及诊断标准,同样比ETDRS诊断的敏感性更高,这些因素均可以影响研究结果。

本研究的不足之处在于缺少微量白蛋白尿测量指标,eGFR降低与微量蛋白尿是肾功能损害的两个重要特征,同时分析这两项指标更能反映肾功能损害与DME患病的相关关系。但由于本研究是在社区进行的大规模筛查,未进行微量白蛋白尿检测。本研究优势在于研究对象以社区人群为基础,与既往以往住院患者为研究对象的研究相比,所获得的资料 and 结果反映了自然人群的患病特征。

目前我国现有慢性肾病患者1.2亿人<sup>[18]</sup>,同时糖尿病患病人数也已突破1亿<sup>[19]</sup>,这已成为重大的公共卫生问题。本研究以社区糖尿病人群为研究对象,发现eGFR为DME患病的危险因素,且与DME严重程度相关,提醒医师关注肾功能变化的同时监测DME的进展。由于存在种族差异、发病机理复杂等因素,需要更多的相关研究进一步证实eGFR降低与DME的关系,为糖尿病并发症的防治提供依据。

### 参考文献

- 1 Wang FH,Liang YB,Zhang F,et al. Prevalence of diabetic retinopathy in rural China: the Handan Eye Study. *Ophthalmology* 2009;116(3):461-467
- 2 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
- 3 Kramer HJ,Ngyen QD,Curhall G,et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003;289(24):3273-3277
- 4 Porrini E,Ruggenti P,Mogensen CE,et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(5):382-391
- 5 Romero-Aroca P,Baget-Bernaldiz M,Navarro-Gil R,et al. Glomerular Filtration Rate and/or Ratio of Urine Albumin to Creatinine as Markers for Diabetic Retinopathy: A Ten-Year Follow-Up Study. *J Diabetes Res* 2018;5637130
- 6 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
- 7 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
- 8 Temkar S,Karupiah N,Takkar B,et al. Impact of estimated

glomerular filtration rate on diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2018;38(3):1043-1050

9 Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified airie house classification. ETDRS report number 10. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):786-806

10 Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677-1682

11 Stevens PE, Levin A, Kidney Disease; Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease; Synopsis of the kidney disease; Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals Intern Med* 2013;158(11):825-830

12 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估. *中华肾脏病杂志* 2006;22(10):589-595

13 李淑婷,王相宁,杜新华,等. 2型糖尿病患者糖尿病视网膜病变与肾小球滤过率的相关性研究. *中华眼底病杂志* 2017;33(3):244-248

14 Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735):124-136

15 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals Intern Med* 2009;150(9):604-612

16 Zuo L, Ma YC, Zhou YH, et al. Application of GFR estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):463-472

17 Xu Q, Li X, Gao B, et al. Comparative performance of four equations estimating glomerular filtration rate in adult Chinese diabetics. *J Endocrinol Invest* 2013;36(5):293-297

18 Park CW. Diabetic kidney disease; from epidemiology to clinical perspectives. *Diabetes Metab J* 2014;38(4):252-260

19 Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China; A cross-sectional survey. *Lancet* 2012;379(9818):815-822

## 新书介绍——《激素与眼底病》

由张红兵教授主编、王雨生教授主审的《激素与眼底病》一书,已由陕西省科学技术出版社出版。该书共十五章,详述了人体内常见激素在眼底组织的表达、分布、生理作用和机制,尤其是对眼底疾病的作用和研究进展,是广大眼科和内分泌科的医生和科研人员全面认识激素与眼底疾病关系的良师益友。目前该书暂由陕西省眼科研究所代为发行,联系人:郑博,联系电话:186-2934-6493。