

# 妊娠期糖尿病患者眼表相关指标的临床分析

胡利<sup>1</sup>, 李蓓<sup>1</sup>, 陈亚桃<sup>1</sup>, 刘贞<sup>2</sup>, 李东豪<sup>1</sup>, 王泳<sup>1,3</sup>

引用: 胡利, 李蓓, 陈亚桃, 等. 妊娠期糖尿病患者眼表相关指标的临床分析. 国际眼科杂志 2020;20(12):2175-2177

Hospital, Guangzhou 511300, Guangdong Province, China. 11054773@qq.com

Received:2020-03-19 Accepted:2020-11-03

作者单位:(510150)中国广东省广州市,广州医科大学附属第三医院<sup>1</sup>眼科;<sup>2</sup>妇产科;<sup>3</sup>(511300)中国广东省广州市,前海人寿广州总医院眼科

作者简介:胡利,女,毕业于广州医科大学,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼与全身病。

通讯作者:王泳,女,毕业于中山大学,博士研究生,主治医师,研究方向:视光学. 11054773@qq.com

收稿日期:2020-03-19 修回日期:2020-11-03

## 摘要

目的:应用 Keratograph 5M 眼表分析仪对比妊娠期糖尿病孕妇与正常孕妇眼表相关指标。

方法:选择妊娠期糖尿病患者 45 例 45 眼及正常孕妇 48 例 48 眼作为研究对象。所有对象完成眼表疾病指数(OSDI)问卷调查对眼表进行评分,应用 Keratograph 5M 测量泪河高度(TMh)、非侵入性平均泪膜破裂时间(NIKBUTav)、眼红指数、睑板腺缺失评分。得出结果后对两组各项指标进行比较。

结果:妊娠期糖尿病组及正常孕妇组的 OSDI、TMh、NIKBUTav、眼红指数及睑板腺缺失评分均无差异( $P > 0.05$ )。其中 OSDI 分别为  $8.02 \pm 4.25$ 、 $7.50 \pm 4.28$  分( $P = 0.557$ ), TMh 值分别为  $0.22 \pm 0.05$ 、 $0.20 \pm 0.04$ mm ( $P = 0.158$ ), NIKBUTav 值分别为  $8.01 \pm 2.15$ 、 $8.02 \pm 1.53$ s ( $P = 0.971$ )。

结论:妊娠期糖尿病组与正常孕妇组眼表各项指标差异均无统计学意义,妊娠期糖尿病对眼表相关指标没有明显的影响,可能与血糖控制良好有关。

关键词:妊娠期糖尿病;泪河高度;非侵入性平均泪膜破裂时间

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.12.33

## Ocular surface analysis in gestational diabetes mellitus

Li Hu<sup>1</sup>, Bei Li<sup>1</sup>, Ya-Tao Chen<sup>1</sup>, Zhen Liu<sup>2</sup>, Dong-Hao Li<sup>1</sup>, Yong Wang<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology; <sup>2</sup>Obstetrics and Gynecology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Qianhai Life Insurance Guangzhou General Hospital, Guangzhou 511300, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yong Wang. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China; Department of Ophthalmology, Qianhai Life Insurance Guangzhou General

## Abstract

• AIM: To evaluate ocular surface functions in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM) using Keratograph 5M.

• METHODS: Pregnant women with GDM and normal pregnant women were enrolled. All subjects were asked to answer ocular surface disease index (OSDI) questionnaire survey, and then underwent ophthalmic examination including tear meniscus height (TMH), average noninvasive Keratograph tear film break-up time (NIKBUTav), ocular redness analysis, and meibomian gland analysis.

• RESULTS: There were no statistically significant differences in OSDI, TMH, NIKBUTav, eye redness analysis and meibomian gland analysis between the GDM group and the normal pregnant group ( $P > 0.05$ ). The OSDI scores were  $8.02 \pm 4.25$  and  $7.50 \pm 4.28$  ( $P = 0.557$ ), TMH values were  $0.22 \pm 0.05$  and  $0.20 \pm 0.04$ mm ( $P = 0.158$ ), NIKBUTav values were  $8.01 \pm 2.15$ s and  $8.02 \pm 1.53$ s ( $P = 0.971$ ).

• CONCLUSION: There was no statistically significant difference between the GDM group and the normal pregnant group in ocular surface indexes. GDM had no negative effects on ocular surface, which may be related to good controlling of the blood glucose.

• KEYWORDS: gestational diabetes mellitus; tear meniscus height; average noninvasive Keratograph tear film break-up time

Citation: Hu L, Li B, Chen YT, et al. Ocular surface analysis in gestational diabetes mellitus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(12):2175-2177

## 0 引言

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是在排除了孕前期就存在糖尿病前提下,孕妇对葡萄糖的耐受,主要发生在妊娠中期或晚期<sup>[1]</sup>。GDM 是妊娠期最常见的并发症之一<sup>[2-3]</sup>,在孕妇中发病率约 5%。目前有大量研究表明 GDM 会导致眼部改变,但大部分聚焦在 GDM 对眼底影响,GDM 对眼表影响的研究很少,这些少量眼表研究收集到 GDM 病程较短病例,而且使用的是侵入性检查评估眼表功能<sup>[4]</sup>,而本研究的研究对象为即将分娩的 GDM 病例,其糖尿病病程较刚诊断 GDM 长,能更准确评估 GDM 对眼表较长期的影响,并且本研究采用的是非侵入性、无创、自动检测设备 Keratograph 5M,是目前最客观全面的干眼诊断仪器,故研究结果准确性及重复性更高。

表1 GDM组及正常孕妇组一般情况及相关实验室检查结果比较

组别	例数	年龄(岁)	孕周(wk)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	HbA1c(%)	$\bar{x} \pm s$
GDM组	45	32.80±4.34	36.84±1.71	29.13±2.16	5.55±0.45	
正常孕妇组	48	32.67±3.99	37.00±1.17	29.41±1.87	5.52±0.40	
<i>t</i>		-0.155	0.510	0.665	-0.340	
<i>P</i>		0.878	0.611	0.508	0.735	

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 本研究为病例对照研究,收集2018-11/2019-07在广州医科大学附属第三医院产科住院的GDM孕妇45例及正常孕妇48例。GDM诊断采用美国糖尿病学会2011年标准<sup>[5]</sup>:妊娠早期血糖检查正常,用来排除妊娠前期糖尿病患者,在妊娠24~28wk产检时行75g葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT):检查前禁食至少8h,检查时,5min内口服含75g葡萄糖的液体300mL,分别抽取孕妇口服糖前及口服糖后1、2h的静脉血,采用葡萄糖氧化酶法测定血糖水平,空腹及口服糖后1、2h血糖值应分别低于5.1、10.0、8.5mmol/L(92、180、153mg/dL)。任何一项血糖值达到或超过上述标准即诊断为GDM<sup>[6]</sup>。排除标准:不能配合完成眼表综合分析仪检查者(如妊娠合并胎盘早剥、宫颈机能严重不足等不适合久坐者);任何合并影响眼表的全身系统性疾病(如干燥综合征、甲状腺疾病、风湿及类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等)患者;患有影响眼表的眼部疾病或外伤手术史;近2wk内应用过影响眼表的药物(如含有损伤眼表防腐剂类的任何药物、人工泪液、皮质类固醇药物等);近1mo配戴过角膜接触镜者。本研究通过我院伦理委员会批准,并遵循《赫尔辛基宣言》,告知受试者检查目的及检查结果,回馈检查结果,受试者们均签署了知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 一般项目** 所有病例通过孕前末次月经的第1d开始计算孕周,测身高、体质量,计算体质量指数(body mass index, BMI),抽血化验糖化血红蛋白(HbA1c)。

**1.2.2 眼部症状评分** 所有研究对象由同一名医师配合完成眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)量表评分<sup>[7]</sup>,OSDI量表是评估干眼最常用的量表之一<sup>[8-9]</sup>,内容包括3大类:环境诱发因素,眼部主观症状,视觉功能,评价过去至少1wk内是否出现吹风、雾霾天气、空调环境下眼干不适,是否存在畏光、异物感、眼酸胀/疼痛、视物模糊不清、视力下降,是否有阅读困难、夜间开车困难、看电视屏幕不适、看电视不适等12项问题,每个问题按出现频率及严重程度分为0~4分,针对12项问题设计题目,全部题目总分乘以25/题目数为OSDI评分,总分为100分,分值越高,表明干眼症状越严重。

### 1.2.3 Keratograph 5M对受试者右眼进行检查

**1.2.3.1 泪河高度** 泪河高度(tear meniscus height, TMH):受试者自然平视前方,Keratograph 5M对焦在下睑缘泪河位置,嘱患者眨眼后1~2s且图片清晰时,点击采集按钮,红外光源拍摄下睑泪河图像,随后采用设备自带测量软件中的标尺工具垂直测量角膜中央正下方睑缘处至上方可视泪液的距离即泪河高度。

**1.2.3.2 非侵入性平均泪膜破裂时间** 非侵入性平均泪膜破裂时间(average noninvasive keratograph tear film break-up time, NIKBUTav):Keratograph 5M红外光下,将Placido

盘投射到受检者角膜,调焦、定位,当出现“Blink 2 times”提示研究对象眨两次眼触发采集,之后保持睁眼状态,根据泪膜破裂时Placido环投射到角膜上的圆环出现裂口的原理,记录泪膜破裂的时间和位置,通过泪膜分析程序以数值的方式记录首次泪膜破裂时间,并通过计算得出平均泪膜破裂时间,因平均泪膜破裂时间比首次泪膜破裂时间更能准确代表泪膜稳定状态,故本研究只取平均泪膜破裂时间。

**1.2.3.3 眼红指数分析** Keratograph 5M对焦位置在角膜表面,同时将弥散片标记覆盖在虹膜位置上,嘱受试者瞬目后睁开眼,充分暴露睑裂,采集图像,R-scan软件分析球结膜和角膜缘鼻、颞侧充血程度,分别给出鼻侧球结膜、颞侧球结膜、鼻侧角巩缘、颞侧角巩缘4处眼红指数,计算得出眼红平均数值。评级范围为0~4级,其中0~1级为正常,2~4级为异常。

**1.2.3.4 睑板腺缺失分析** 测量前需要先翻眼睑,先后拍摄上下眼睑,对焦清晰后点击采集按钮;根据图片观察上下睑睑板腺腺体粗细、长短、迂曲等形态特征变化,必要时通过Meibo-Scan 3D模式对拍摄的腺体进行图像处理,使得腺体更加突出,易于观察。腺体无缺失:计为0分;缺失小于1/3,计为1分;缺失1/3~2/3,计为2分;缺失大于2/3,计为3分。

统计学分析:采用SPSS 16.0统计软件进行分析,计量资料(年龄、孕周、BMI、糖化血红蛋白、OSDI量表评分、泪河高度、非侵入性平均泪膜破裂时间)两组间比较采用独立样本*t*检验,眼红指数及睑板腺缺失评分两组间比较采用Mann-Whitney *U*检验,以*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般情况比较** GDM组与正常孕妇组年龄、孕周、BMI及HbA1c比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表1。

**2.2 两组眼表相关参数比较** GDM组与正常孕妇组OSDI、TMH、NIKBUTav、眼红指数及睑板腺缺失评分对比,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表2。

## 3 讨论

目前传统干眼诊断主要依靠泪膜破裂时间(break-up time, BUT)和泪液分泌试验等检查,是侵入性检查。传统BUT检查是荧光素染色后,嘱患者眨眼后自然睁开向前看,在裂隙灯钴蓝光下观察染色后的角膜出现第一个干燥斑的时间,需要医生丰富的经验及患者良好的配合。检查用荧光素的浓度及用量没有统一标准,荧光素钠会对泪膜稳定性有影响,每个医生计时快慢节奏有差异,故传统BUT不能客观反映患者的真实眼表状况,准确性和重复性欠佳。传统泪液分泌量是通过泪液分泌试验评估,很容易受到检查室温度及相对湿度等环境因素影响,此外,医生将试纸条放入结膜囊位置,动作轻柔度,有无触碰到周



表2 GDM组及正常孕妇组眼表分析结果比较

组别	眼数	OSDI ( $\bar{x}\pm s$ ,分)	TMH ( $\bar{x}\pm s$ ,mm)	NIKBU <sub>Tav</sub> ( $\bar{x}\pm s$ ,s)	眼红指数 [ $M(P_{25},P_{75})$ ]	睑板腺缺失评分 [ $M(P_{25},P_{75})$ ,分]
GDM组	45	8.02±4.25	0.22±0.05	8.01±2.15	0.6(0.4,0.95)	1(0,1)
正常孕妇组	48	7.50±4.28	0.20±0.04	8.02±1.53	0.5(0.43,1.12)	1(0,2)
t/Z		-0.590	-1.422	0.037	-0.155	-1.572
P		0.557	0.158	0.971	0.876	0.116

围组织,患者有无闭眼向上看,甚至眨眼频率力度等很多因素会影响检查结果,结果可靠性及重复性也欠佳。故有研究发现<sup>[10-11]</sup>,传统泪膜破裂时间及泪液分泌检查中存在较大误差导致干眼症状与体征不符。传统睑板腺检查通过裂隙灯下观察睑板腺开口、睑缘形态及睑板腺挤压后分泌物情况来综合判定,主观性强,无法观察到睑板腺体本身的形态变化。同时部分患者挤压睑板腺后反而导致患者不适感。

本研究采用的设备为眼表分析仪 Keratograph 5M,是准确性、安全性高的无创性干眼诊断设备,利用 Placido 环式角膜地形图,通过远红外光原理进行检查,快速准确地测量 TMH、NIKBU<sub>Tav</sub>、眼红指数分析、睑板腺照相、脂质层观察,对干眼进行全面检测。不使用荧光素、泪液滤纸条及钴蓝光检查,避免了荧光素及滤纸条对泪膜的影响,还能提供清晰的睑板腺成像,直观地评估睑板腺形态。眼表分析仪中平均泪膜破裂时间能代替传统泪膜破裂时间,评价泪膜稳定性,泪河高度能反映泪液的分泌量,替代传统的泪液分泌试验。机器自动读取结果,大大减少了检查者主观因素对结果的判断,因而结果更加客观可靠。本研究对象为孕期妇女,解决了部分孕妇对荧光素钠对胎儿影响的担忧,孕妇接受度大大提高。另外,研究过程中研究对象均觉舒适、轻松,能配合好研究者整个检查过程。

有研究报道,2型糖尿病患者由于长期处于高血糖状态,局部血氧代谢异常、蛋白质糖基化、炎症因子聚集、血管炎性反应等引起角膜上皮细胞及杯状细胞受损、抑制角膜神经递质传导,导致眼局部充血、粘蛋白生成减少、角膜知觉减退,最终出现眼红及泪液成分异常和泪膜稳定性下降<sup>[12-13]</sup>,临床检查时泪膜破裂时间减少、泪河高度明显降低及眼红指数增高。此外糖尿病患者因胰岛素抵抗和高血糖状态对睑板腺上皮细胞有毒性作用,从而出现睑板腺腺体丢失,脂质层分泌减少,增加泪液蒸发,导致干眼<sup>[14-15]</sup>。

现有关于 GDM 患者眼表情况分析的文章不多,Kan 等<sup>[4]</sup>对 GDM 患者和正常孕妇行泪液分泌功能检测、泪膜破裂时间及泪液渗透压测定、眼表疾病指数评分等检查,结果提示 GDM 患者上述指标与正常孕妇比较无统计学差异。因既往研究指标有一定创伤性,故本研究采用无创的泪河高度、平均非侵入泪膜破裂时间、眼红指数及睑板腺缺失评分这几个指标,结果亦无明显统计学差异。GDM 患者与 2 型糖尿病患者眼表改变不同,可能存在下述情况:(1)因为医疗水平大大改善,孕妇尤其是城市孕妇对孕期产检相当重视,一诊断为 GDM,则积极遵医嘱进行运动、饮食及胰岛素治疗,从本研究中可知 GDM 的糖化血红蛋白与正常孕妇的糖化血红蛋白比较统计学上无差异,可以得出 GDM 的长期血糖控制是很稳定的,因为 HbA<sub>1c</sub> 反映取血前 2~3mo 的平均血糖水平,可作为评估糖尿病长期控制情况的良好指标。正因为如此,本研究中的 GDM 患者可能不存在长时间的高血糖状态,从而不出现糖尿病

相关的眼表改变。(2)GDM 的病程不够长,虽然本研究中选取的 GDM 研究对象为妊娠晚期即将分娩的孕妇,比已有的 GDM 与眼表相关的研究病程会长,但是对比 2 型糖尿病患者的长病程来说,是相当短的,故有可能病程欠长,因而没有出现眼表改变。(3)或许 GDM 患者的眼表情况与 2 型糖尿病眼表本身就存在差异性,根据本研究结果提示,可能 GDM 对眼表影响甚微,故而两组间各项指标比较无差异性。本研究存在不足之处为样本量偏少,并可能存在选择偏倚,后续将扩大样本量,同时对于血糖控制欠佳的 GDM 患者更多纳入研究,让研究结果更具科学性。

参考文献

- 1 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-69
- 2 Gongora MC, Wenger NK. Cardiovascular complications of pregnancy. *Int J Mol Sci* 2015;16:23905-23928
- 3 Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, et al. Gestational diabetes; a clinical update. *World J Diabetes* 2015;6:1065-1072
- 4 Kan S, Acar U, Kizilgul M, et al. Tear Film and Ocular Surface Evaluation in Gestational Diabetes Mellitus. *Semin Ophthalmol* 2018;33(3):402-406
- 5 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S62-69
- 6 International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682
- 7 Ozcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15:389-393
- 8 Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic methodology repor. *Ocul Surf* 2017;15:539-574
- 9 Vitale S, Goodman LA, Reed GF, et al. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:44
- 10 Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23(8):762-770
- 11 Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology* 1997;104(9):1395-1401
- 12 Ozdemir M, Buyukbese MA, Cetinkaya A, et al. Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59(3):195-199
- 13 DeMill DL, Hussain M, Pop-Busui R, et al. Ocular surface disease in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2016;100(7):924-928
- 14 Shamsheer RP, Arunachalam C. A Clinical Study of Meibomian Gland Dysfunction in Patients with Diabetes. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22:462-466
- 15 Ding J, Liu Y, Sullivan DA. Effects of Insulin and High Glucose on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:7814-7820