

2型糖尿病发生干眼的相关因素分析

沈乎醒,高卫萍

基金项目:江苏省中医药局科研专项课题(No. ZX2016C1)

作者单位:(210029)中国江苏省南京市,南京中医药大学附属医院 江苏省中医院眼科

作者简介:沈乎醒,在读硕士研究生,研究方向:中医眼科学(眼表疾病)。

通讯作者:高卫萍,教授,博士研究生导师,主任中医师,研究方向:中医眼科学(眼表疾病). gao-weiping@163.com

收稿日期:2017-09-03 修回日期:2017-12-05

Investigation on risk factors of dry eye in type 2 diabetes patients

Hu-Xing Shen, Wei-Ping Gao

Foundation item: Scientific Research Project of Jiangsu Province Administration of TCM (No. ZX2016C1)

Department of Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital of TCM; the Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei-Ping Gao. Department of Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital of TCM; the Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. gao-weiping@163.com

Received:2017-09-03 Accepted:2017-12-05

Abstract

• **AIM:** To estimate the correlation between diabetic duration, blood glucose levels, plasma C-peptide and dry eye, and the risk factors for dry eye in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM)

• **METHODS:** The clinical data of 51 patients (102 eyes) with type 2 diabetes diagnosed by the Department of Endocrinology, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine was collected, in that 44 cases (88 eyes) of patients diagnosed with dry eye. Those patients were detected for the levels of glycosylated hemoglobin A1c(HbA1c), fasting blood-glucose(FBG), postprandial 2h blood-glucose (2h PBG), fasting plasma C-peptide and insulin, 1h C-peptide and insulin. Corneal fluorescein staining(FL), tear break-up time(BUT) and Schirmer I test(S I t) were collected from all subjects. Compared biochemistry index and ocular surface index. The multiple Logistic regression was used to analyze the risk factors for dry eye in patients with T2DM.

• **RESULTS:** There was no significant differences between the patients with different diabetic duration, on BUT, S I t, winking frequency, vision, FL and the scores of dry

eye symptoms ($P > 0.05$). HbA1c was significantly correlated with FL ($P < 0.05$). There were significant differences in FL among patients with HbA1c in 8.1% to 11.8% ($P < 0.01$). FBG was significantly correlated with FL and winking frequency ($P < 0.05$). The 2h PBG was significantly correlated with tear secretion and vision ($P < 0.05$). Plasma C-peptide was significantly correlated with BUT ($P < 0.05$). There were significant differences in BUT among patients with 1h C-peptide in 3.3-5.5ng/mL ($P < 0.05$). FBG and plasma C-peptide in T2DM patients were risk factors for occurrence of dry eye ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Poor function of insulin secretion and poor control of blood glucose in T2DM patients are risk factors for dry eye. Both of them can decline tear film stability. High blood glucose levels easily lead to decrease of tear secretion, vision and corneal epithelial defect.

• **KEYWORDS:** diabetes; dry eye; blood glucose; plasma C-peptide; correlation

Citation: Shen HX, Gao WP. Investigation on risk factors of dry eye in type 2 diabetes patients. *Guoji Yanke Zazhi* 2018;18(1):126-129

摘要

目的:探讨2型糖尿病病程、血糖水平、血清C肽与干眼的关系及糖尿病发生干眼的危险因素。

方法:收集江苏省中医院内分泌科确诊的2型糖尿病患者51例102眼的临床资料,其中明确诊断为干眼的患者44例88眼。检测糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2h PBG)、空腹及餐后1h血清胰岛素及C肽。记录患者的视力、瞬目次数、角膜荧光素染色(fluorescein, FL)评分、泪膜破裂时间(break up time, BUT)、基础泪液分泌(Schirmer I test, S I t)情况。比较生化指标与眼表指标的关系,采用Logistic回归分析2型糖尿病患干眼的危险因素。

结果:不同糖尿病病程患者的BUT和S I t检查结果、瞬目次数、视力、FL和干眼症状评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。HbA1c值与FL显著相关($P < 0.05$),8.1% < HbA1c ≤ 11.8%患者FL评分较其它血糖水平的患者有显著差异($P < 0.01$)。空腹血糖水平与FL评分、瞬目次数显著相关($P < 0.05$),餐后2h血糖与泪液分泌量和视力显著相关($P < 0.05$)。血清C肽水平与BUT有显著相关性($P < 0.05$),3.3ng/mL ≤ 餐后1h血清C肽 ≤ 5.5ng/mL患者的BUT与其它水平相比有显著差异($P < 0.05$)。空腹血糖及血清C肽水平均是糖尿病患者发生干眼的危险因素($P < 0.05$)。

结论:胰岛素分泌功能差和血糖控制不佳是糖尿病患者发

生干眼的危险因素,二者均可导致泪膜稳定性下降,高血糖状态易导致泪液分泌减少,视力损伤及角膜上皮缺损。

关键词:糖尿病;干眼;血糖;血清C肽;相关性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.1.30

引用:沈乎醒,高卫萍. 2型糖尿病发生干眼的相关因素分析. 国际眼科杂志 2018;18(1):126-129

0 引言

干眼是由于泪液的量或质或流体动力学异常引起的泪膜不稳定和(或)眼表损害,导致眼不适症状及视功能障碍的一类疾病。诱发干眼的因素包括环境因素、个人因素、局部或全身明确的疾病等^[1]。糖尿病的发病率越来越高,糖尿病导致的干眼越来越多,而且容易被患者及临床医生忽略,其病程、血糖控制情况与眼表不适症状的相关性尚不明确。本研究对住院部确诊的51例糖尿病患者进行调查,探寻糖尿病与干眼之间的相关性,为进一步预防糖尿病干眼及其它眼部并发症提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 随机选取江苏省中医院2016-05/2017-04内分泌科住院患者中确诊为2型糖尿病的患者51例102眼,其中男30例60眼,女21例42眼,年龄20~79(平均 54.31 ± 12.278)岁,其中明确诊断为干眼的患者44例88眼,干眼发生率为86.3%。本研究已通过江苏省中医院伦理委员会审查,所有入选患者均签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1)除糖尿病视网膜病变及糖尿病性白内障外无其它眼部活动性炎症;(2)无全身严重系统性疾病;(3)3mo内无眼部用药史;(4)6mo内无眼部手术及外伤史;(5)无角膜接触镜配戴史。

1.1.2 排除标准 (1)近1mo出现糖尿病酮症酸中毒等其它急性并发症和感染;(2)1型糖尿病及非其它原因引起的血糖升高;(3)风湿免疫病及甲状腺功能亢进症导致的干眼;(4)妊娠期、哺乳期女性;(5)精神疾病患者。

1.1.3 诊断标准 干眼诊断标准参考2013年干眼临床诊疗专家共识^[2]:(1)眼部有干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等主观症状之一和泪膜破裂时间(break up time, BUT) $\leq 5s$ 或泪液分泌测定(Schirmer I test, S I t) $\leq 5mm/5min$;(2)眼部有上述不适症状, $5s \leq BUT \leq 10s$ 或 $5mm/5min < S I t \leq 10mm/5min$ 时,同时有角膜荧光素钠染色(fluorescein, FL)阳性。2型糖尿病诊断标准参考2017年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)提出的诊断标准^[3]:典型糖尿病症状(多饮、多尿、多食、体质量下降),随机血糖检测 $\geq 11.1mmol/L$ 或空腹血糖检测 $\geq 7.0mmol/L$ 或口服葡萄糖耐量试验后2h血糖检测 $\geq 11.1mmol/L$ (以上均指静脉血浆葡萄糖水平)。

1.2 方法

1.2.1 眼科检查 (1)视力:使用国际标准视力表进行视力检查,结果换算成最小分辨角对数(LogMAR)视力进行记录分析。(2)瞬目次数:于安静、温度及光线适宜的室内观察并记录每分钟瞬目次数。(3)BUT:将荧光素钠眼科检测试纸用0.9%生理盐水湿润,将着色部位涂于患者双眼下睑内侧各1次,嘱患者瞬目数次,使荧光素钠染色

剂均匀涂于眼球表面,立刻至裂隙灯显微镜前用钴蓝光观察,记录泪膜出现第一个破裂干燥斑的时间。(4)FL染色:荧光素钠染色后,在裂隙灯钴蓝光下观察角膜染色情况,从瞳孔正中开始,将角膜划分为4个象限,每个象限出现的角膜染色面积按如下计分:0分无染色;1分为0~30个点状着色;2分为>30个点状染色但未融合;3分为片状染色,最终将计分相加,记录患者FL评分。(5)S I t:将泪液检测滤纸条有刻度一端反折5mm后,将折端放置于下睑内中外1/3交界处,嘱患者闭目平视,5min后取下滤纸条读取试纸湿润末端刻度。

1.2.2 生化检查 入院第2d清晨,查患者糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖、空腹血清C肽、餐后1h血清C肽、空腹血清胰岛素、餐后1h血清胰岛素水平。

1.2.3 问卷调查 询问并记录患者的干眼症状,包括:视物模糊、视力波动、眼部干涩感、眼痛或烧灼感、眼痒、眼胀、畏光、异物感、眼难睁、分泌物、流泪、频繁眨眼、易疲劳、白睛红赤,根据症状严重程度判定:正常0分,轻度2分、中度4分、重度6分,以上14项计分总和为干眼症状评分。询问并记录患者病史,包括:糖尿病病程、既往史及用药史、家族史。

统计学分析:采用SPSS19.0软件进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,多组比较采用单因素方差分析,两组间两两比较采用LSD-*t*检验。2型糖尿病发生干眼的危险因素采用Logistic回归分析。统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计意义。

2 结果

2.1 糖尿病患者发生干眼的危险因素 将所有反映糖尿病严重程度和胰岛 β 细胞分泌功能的因素采用逐步法进入回归分析,结果提示空腹血糖、空腹血清C肽和餐后1h血清C肽均是糖尿病患者发生干眼的危险因素($P < 0.05$,表1)。

2.2 糖尿病病程与干眼 不同糖尿病病程患者的BUT和S I t检查结果、瞬目次数、视力、FL和干眼症状评分差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 HbA1c和血糖水平与干眼 不同HbA1c水平患者的FL评分差异有统计学意义($P < 0.05$),其中8.1% $<$ HbA1c $\leq 11.8\%$ 的患者FL评分分别与HbA1c $\leq 6.6\%$ 、 $6.6\% <$ HbA1c $\leq 8.1\%$ 、HbA1c $> 11.8\%$ 的患者比较,差异均有统计学意义($P = 0.003, 0.001, 0.005$,表3)。空腹血糖正常水平($< 7.0mmol/L$)与高于正常水平($\geq 7.0mmol/L$)患者的FL评分和瞬目次数差异均有统计学意义($P < 0.05$,表4)。餐后2h血糖正常水平与高于正常水平患者的S I t和视力差异有统计学意义($P < 0.05$,表5)。

2.4 血清C肽水平与干眼 空腹血清C肽正常水平($\geq 1.1nmol/L$)和低于正常水平($< 1.1nmol/L$)患者的BUT差异有统计学意义($P < 0.05$,表6)。餐后1h血清C肽不同水平患者的BUT差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 $3.3ng/mL \leq$ 餐后1h血清C肽 $\leq 5.5ng/mL$ (正常空腹血清C肽水平的3~5倍)患者的BUT分别与餐后1h血清C肽 $< 3.3ng/mL$ 和 $> 5.5ng/mL$ (正常空腹血清C肽水平的5倍以上)的患者比较,差异均有统计学意义($P = 0.031, 0.017$,表7)。

表1 糖尿病患者发生干眼的危险因素

相关因素	回归系数	Walds	SE	P	OR(95% CI)
糖尿病病程	-0.618	0.467	0.904	0.494	0.539(0.092~3.170)
HbA1c	-0.007	0.00	0.350	0.985	0.993(0.500~1.973)
空腹血糖	-0.734	4.574	0.343	0.032	0.480(0.842~3.958)
餐后2h血糖	0.118	0.922	0.123	0.337	1.125(0.884~1.432)
空腹胰岛素	0.183	1.362	0.157	0.243	1.200(0.883~1.631)
餐后1h胰岛素	-0.056	1.926	0.040	0.165	0.946(0.874~1.023)
空腹C肽	3.191	3.942	1.607	0.047	24.311(1.042~567.387)
餐后1h C肽	-1.560	4.271	0.755	0.039	0.210(0.048~0.923)

表2 糖尿病病程与干眼

病程(a)	眼数	FL(分)	BUT(s)	S I t(mm/5min)	瞬目次数(次/min)	视力	干眼症状评分(分)
≤1	28	1.04±1.22	3.82±1.79	8.82±7.48	18.64±1.82	0.20±0.12	8.36±5.47
>1~6	28	0.43±1.34	4.04±1.22	7.96±5.12	17.57±1.99	0.13±0.12	7.50±4.93
>6~10	28	1.46±2.96	4.07±1.98	10.57±5.06	17.93±2.34	0.17±0.18	10.64±6.80
>10	18	0.28±0.67	5.33±1.60	5.78±2.06	18.56±2.55	0.25±0.28	10.22±7.40
F		1.093	1.675	1.289	0.737	0.775	0.793
P		0.361	0.185	0.289	0.535	0.514	0.504

表3 HbA1c水平与干眼

HbA1c(%)	眼数	FL(分)	BUT(s)	S I t(mm/5min)	瞬目次数(次/min)	视力	干眼症状评分(分)
≤6.6	28	0.57±1.33	4.43±1.72	8.11±5.96	18.50±2.14	0.19±0.21	12.00±5.49
>6.6~8.1	28	0.29±0.73	4.14±1.51	10.21±7.35	18.43±2.28	0.14±0.17	8.57±7.19
>8.1~11.8	22	3.05±3.69	3.82±1.78	8.73±6.19	17.73±2.33	0.21±0.19	5.55±3.59
>11.8	24	0.63±1.05	4.42±2.00	6.88±3.26	17.75±1.91	0.21±0.24	9.5±5.85
F		5.504	0.32	0.712	0.473	0.228	2.621
P		0.004	0.811	0.55	0.73	0.834	0.062

表4 空腹血糖水平与干眼

空腹血糖(mmol/L)	眼数	FL(分)	BUT(s)	S I t(mm/5min)	瞬目次数(次/min)	视力	干眼症状评分(分)
<7.0	30	0.37±0.61	4.33±1.7	7.7±4.7	19.33±1.59	0.14±0.17	11.20±7.18
≥7.0	72	1.32±2.51	4.17±1.74	8.88±6.36	17.64±2.15	0.20±0.21	8.19±5.38
t		-2.131	0.314	-0.645	3.109	-1.130	1.643
P		0.039	0.755	0.522	0.004	0.264	0.107

表5 餐后2h血糖水平与干眼

餐后2h血糖(mmol/L)	眼数	FL(分)	BUT(s)	S I t(mm/5min)	瞬目次数(次/min)	视力	干眼症状评分(分)
<11.1	36	1.03±2.31	4.08±1.94	10.97±7.29	18.50±2.15	0.12±0.19	9.50±6.36
≥11.1	66	1.05±2.13	4.29±1.63	6.20±3.52	17.94±2.14	0.24±0.19	8.85±5.96
t		-0.27	-0.404	2.618	0.894	-2.145	0.364
P		0.979	0.688	0.016	0.376	0.037	0.717

表6 空腹血清C肽水平与干眼

空腹血清C肽(ng/mL)	眼数	FL(分)	BUT(s)	S I t(mm/5min)	瞬目次数(次/min)	视力	干眼症状评分(分)
<1.1	36	1.0±2.16	3.80±1.33	7.64±4.70	18.46±2.50	0.17±0.24	9.83±6.64
≥1.1	66	1.06±2.21	4.97±2.09	9.02±6.47	18.00±2.31	0.19±0.17	8.67±5.78
t		-0.094	2.149	-0.794	0.489	-0.297	0.654
P		0.925	0.042	0.431	0.63	0.768	0.516

表7 餐后1h血清C肽水平与干眼

餐后1h血清C肽(ng/mL)	眼数	FL(分)	BUT(s)	S I t(mm/5min)	瞬目次数(次/min)	视力	干眼症状评分(分)
<3.3	78	1.13±2.41	3.96±1.55	9.06±5.97	18.15±2.1	0.17±0.18	9.08±6.16
3.3~5.5	20	0.80±1.23	5.40±2.02	6.15±5.17	18.50±2.37	0.19±0.20	8.70±6.06
>5.5	4	0.50±0.71	3.25±0.35	10.00±8.49	16.00±0.00	0.35±0.49	11.00±7.07
F		0.150	3.446	1.308	1.154	0.767	0.116
P		0.861	0.040	0.362	0.324	0.470	0.891

3 讨论

随着现代社会生活节奏的加快及人们生活方式的改变,糖尿病的发病率逐年上升,根据世界卫生组织(World Health Organization,WHO)统计,至2030年全世界范围内糖尿病患病人数将达3.36亿,其中超过90%的患者是2型糖尿病^[4]。糖尿病起病隐匿,患者因为短期内出现视物不清、尿液中泡沫增多、体质量下降或增加明显等至医院就诊,其血糖水平反而较病程长的患者高。糖尿病主要的生理病理学特点是胰岛素分泌不足伴胰岛素抵抗。血糖水平、血清C肽释放曲线和胰岛素释放试验是检测糖尿病患者胰岛 β 细胞分泌功能的重要手段。空腹血糖和空腹血清C肽反映胰岛素基础分泌功能,生理条件下餐后2h血糖值 $<7.8\text{mmol/L}$,餐后1h血清C肽应升高至空腹C肽值的3倍以上,动态监测血糖和C肽水平能较好地观察胰岛 β 细胞的功能。本研究纳入的患者均为2型糖尿病,治疗方案有单纯口服药物,也有皮下注射胰岛素和口服药物结合。血清C肽的水平不受外源性胰岛素干扰,可以更准确地评价胰岛素分泌水平。HbA1c是评价长期血糖控制的金指标,该值反映患者近3mo来平均血糖水平,与患者空腹血糖值及餐后血糖值相比,能从整体评价血糖的控制情况。张玉领等^[5]检测糖尿病患者及正常人空腹和口服葡萄糖2h后血清C肽、胰岛素、血糖、HbA1c等发现,血清C肽在评价胰岛 β 细胞质量与功能等方面有重要的临床意义。血清C肽不受胰岛素抗体干扰,在评价接受外源性胰岛素治疗的患者的胰岛 β 细胞功能方面,检测血清C肽优于检测血清胰岛素。

干眼发病的核心机制是眼表环境的改变、泪腺的病变及功能障碍^[1]。糖尿病是触发干眼发病机制的关键因素之一。糖尿病患者血液和泪液中的血糖值均升高,使眼表处于易感染炎症的状态;过多的葡萄糖激活多元醇通路,加强细胞及组织的氧化应激反应;晚期糖基化产物堆积,破坏泪腺结构及结膜杯状细胞,使泪液分泌减少,泪膜稳定性下降,易发生干眼^[6-7]。Eduardo检测出人的泪液中含有胰岛素,人的角膜和结膜中均检测出类胰岛素的生长因子受体,胰岛素有稳定泪膜和眼表的作用^[8],糖尿病患者泪液中胰岛素含量较正常人低^[9],所以糖尿病患者泪膜稳定性及眼表环境较正常人差。糖尿病并发的大血管和微血管损害都与血糖控制水平有关^[10],患者的泪液也处于高血糖状态,这在角膜上皮病变中起主导作用。其所引发的蛋白质糖基化反应以及醛糖还原酶、蛋白激酶C、基质金属蛋白酶激活等是角膜上皮发生病变和损伤后修复障碍的主要因素^[11]。角膜神经长期处于高血糖的状态,血供营养较差,导致患者角膜神经受损,知觉下降,瞬目次数减少。患者角膜上皮受损但角膜知觉减退,瞬目次数减少,泪膜破裂后,新的泪液无法及时涂布在角膜表面,角膜

损伤难以及时修复,如此恶性循环最终影响患者视力。本研究显示空腹血糖和血清C肽水平是糖尿病发生干眼的危险因素,二者异常是胰岛 β 细胞功能异常及糖尿病严重程度的间接表现,这提示糖尿病的病理机制与干眼患病率有显著相关性。进一步分析HbA1c、血糖及C肽不同水平患者的BUT和SIt检查结果、瞬目次数、视力、FL和干眼症状评分的差异,发现HbA1c值及空腹血糖水平与FL评分显著相关,空腹血糖与瞬目次数也有相关性,餐后2h血糖则与泪液分泌量和视力显著相关,血清C肽水平与BUT有显著相关性。研究结果与高血糖导致的眼表环境改变、角膜上皮病变及知觉下降、泪液胰岛素含量改变影响眼表环境等理论基本相符。

综上所述,本研究在既往研究血糖水平与干眼相关性的基础上,通过分析2型糖尿病患者发生干眼的危险因素,比较各因素不同水平与眼表指标和视力的相关性,进一步探寻2型糖尿病胰岛素分泌不足伴抵抗这一基本病理机制与干眼的关系,寻求糖尿病生化指标与眼表指标的关系,在筛查糖尿病的过程中同步筛查眼部病变,从眼表检查指标的异常中寻找糖尿病并发症的端倪,有利于找到预防糖尿病干眼及其它并发症的方法。但本研究仍存在一定的不足,研究样本量较小,所选患者的糖尿病治疗方案多样,外源性胰岛素的使用对研究结果有一定干扰,因此血清胰岛素和C肽水平与干眼的相关性还需进一步大样本、多中心的研究证实。

参考文献

- 1 刘祖国,杨文照. 干眼症的发病机制. 眼科 2005;14(5):342-345
- 2 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年). 中华眼科杂志 2013;49(1):73-75
- 3 Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *J Diabetes* 2017;9(4):320
- 4 Kumar A, Bharti SK, Kumar A. Type 2 Diabetes Mellitus: The Concerned Complications and Target Organs. *Apollo Med* 2014;11(11):161-166
- 5 张玉领,陈培,刘家秀,等. C肽在胰岛 β 细胞功能评定中的应用研究. 中国卫生检验杂志 2013;23(11):2492-2494
- 6 Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2283-2292
- 7 江兵,徐智勇,王安素,等. 糖尿病结膜松弛症的临床观察. 贵州医药 2013;10:896-898
- 8 王金华,宋秀君,王健. 2型糖尿病患者泪液中胰岛素含量的测定及意义. 江西医药 2015;50(7):654-656
- 9 Rocha EM, Cunha DA, Carneiro EM, et al. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-1 receptor on the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(4):963
- 10 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). 中华内分泌代谢杂志 2014;30(10):26-89
- 11 李鹏,马效工,安晓. 糖尿病性角膜上皮病变机制研究现状. 国际眼科杂志 2005;5(1):150-154