

糖尿病患者视网膜神经纤维层厚度与 HbA1c 水平的相关性分析

张敏, 相义会, 郭秀华

作者单位: (101500) 中国北京市, 首都医科大学密云教学医院眼科

作者简介: 张敏, 毕业于锦州医科大学眼科学专业, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 白内障、眼底病。

通讯作者: 相义会, 毕业于首都医科大学临床医学系, 医学学士, 主任医师, 主任, 研究方向: 白内障. yyzh-bj@sohu.com

收稿日期: 2018-06-12 修回日期: 2018-09-25

Correlation between the RNFL thickness and HbA1c in patients at early stage of type 2 diabetes

Min Zhang, Yi-Hui Xiang, Xiu-Hua Guo

Department of Ophthalmology, Miyun Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 101500, China

Correspondence to: Yi-Hui Xiang. Department of Ophthalmology, Miyun Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 101500, China. yyzh-bj@sohu.com

Received: 2018-06-12 Accepted: 2018-09-25

Abstract

• AIM: To investigate the relationship between the glycosylated hemoglobin (HbA1c) and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in patients at early stage of type 2 diabetes.

• METHODS: Totally 58 patients at early stage of type 2 diabetes (average disease course was 3.25 ± 2.32 a) and 18 healthy subjects were recruited for this study. Optical coherence tomography (OCT) was used to measure retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness of all subjects.

• RESULTS: The difference of the superior, inferior and nasal RNFL thickness between two groups was significant ($P < 0.05$), and the superior, inferior and nasal RNFL thickness was negatively related to the HbA1c and disease course ($P < 0.05$). No significant difference of temporal RNFL thickness existed between two groups ($P > 0.05$), and temporal RNFL thickness was not related to HbA1c and disease course ($P > 0.05$).

• CONCLUSION: RNFL thickness are thinner in diabetes patients than that in healthy subjects, and HbA1c and RNFL thickness are correlated in diabetes patients. Clinically, RNFL changes of patients can be evaluated according to HbA1c level, and the severity of DR can be predicted, thus guiding the clinical diagnosis and treatment.

• KEYWORDS: type 2 diabetes; glycosylated hemoglobin; retinal nerve fiber layer

Citation: Zhang M, Xiang YH, Guo XH. Correlation between the RNFL thickness and HbA1c in patients at early stage of type 2 diabetes. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18 (11): 2082-2084

摘要

目的: 探讨早期 2 型糖尿病患者视网膜神经纤维层 (RNFL) 厚度及其与糖化血红蛋白 (HbA1c) 的相关性。

方法: 将本院 2015-10/2017-01 收治的 58 例 2 型早期糖尿病患者作为试验组, 及同期进行健康体检的正常人 18 例为对照组。使用 OCT 对所有研究对象进行 RNFL 厚度测量, 比较糖尿病患者 RNFL 厚度与 HbA1c 水平的相关性。

结果: 试验组上方、下方及鼻侧 RNFL 厚度值与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与糖尿病病程及 HbA1c 水平也有显著相关性 ($P < 0.05$), 颞侧 RNFL 值与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与糖尿病病程及 HbA1c 水平无显著相关性 ($P > 0.05$)。

结论: 糖尿病患者 RNFL 厚度明显变薄, 且与糖尿病病程及 HbA1c 水平有显著相关性, 临床可根据 HbA1c 水平评估患者的 RNFL 变化, 推测 DR 严重程度, 从而指导临床诊疗。

关键词: 2 型糖尿病; 糖化血红蛋白; 视网膜神经纤维层

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.11.33

引用: 张敏, 相义会, 郭秀华. 糖尿病患者视网膜神经纤维层厚度与 HbA1c 水平的相关性分析. 国际眼科杂志 2018; 18 (11): 2082-2084

0 引言

随着人们生活水平的提高, 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 的发病率也在逐年提高, 糖尿病患者全身因素对糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的影响已有较多研究, 但是许多全身因素仍处在早期发现阶段, DR 发病机制也尚不完全清楚^[1]; 此外, 由于 DR 早期症状隐匿, 因此, 探讨 DM 患者发生 DR 相关危险因素并及时给予针对性治疗和预防, 对降低 DR 发病率和致盲率有着极其重要的意义^[2]。一直以来对 DR 的研究及防治重点主要集中在视网膜血管方面, 但研究表明 DR 早期甚至在眼底血管出现异常改变之前, 视网膜神经纤维成分已有损伤, 特别是视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL)^[3]。本研究旨在探讨早期 2 型糖尿病患者视网膜神经纤维层厚度及其与体内糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平间的关系, 现将研究结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究所观察的对象为 2015-10/2017-01 在

表1 两组视网膜神经纤维层厚度比较

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

分组	眼数	全周平均	上方	下方	鼻侧	颞侧
试验组	58	95.48±12.26	116.55±18.09	113.88±23.22	68.12±14.24	75.12±2.45
对照组	18	97.42±8.26	127.22±13.08	122.36±14.31	76.83±16.05	71.12±8.43
<i>t</i>		-0.76	-2.32	1.87	-2.20	1.08
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注:试验组:2型糖尿病患者;对照组:同期在本院行健康体检的健康人。

本院治疗的2型糖尿病患者(试验组)及同期在本院行健康体检的健康人(对照组)。抽签法随机选择1眼纳入研究。试验组58例58眼,其中男24例,女34例,年龄26~84(平均64.22±12.68)岁,病程0.5~14(平均3.25±2.32)a;对照组18例18眼,其中男8例,女10例,年龄26~82(平均65.44±15.08)岁。两组性别、年龄等基本资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准,并与患者签署知情同意书。

1.1.1 入选标准 试验组纳入标准:我院内分泌科确诊的2型糖尿病患者,眼底病变按照国际临床糖尿病视网膜病变分级3级及以下,最佳矫正视力 >0.6 ,屈光度 $\leq 3.00\text{D}$,无其他视网膜脉络膜病变。对照组:无糖尿病史,既往无视野改变、视神经病变、葡萄膜炎、黄斑病变、眼部外伤和任何内眼手术史等。

1.1.2 排除标准 试验组:排除合并黄斑水肿,既往存在青光眼、视神经病变、葡萄膜炎、黄斑病变、眼部外伤和内眼手术史、角膜病变、晶状体混浊、玻璃体液化或出血、PDR及其他由非DM引起的视网膜脉络膜病变、屈光不正 $>3.00\text{D}$ 者、血液病等引起的视神经病变,增殖性视网膜病变、接受过全视网膜光凝的患者也被排除在外。

1.2 方法 所有研究对象均进行全面的眼科常规检查,包括视功能、裂隙灯、眼底镜及OCT检查。全部对象都抽取空腹静脉血5mL,并用乙二胺四乙酸二钾抗凝法,在标本采集后12h内采用免疫透射比浊法检测HbA1c水平。使用OCT对所有研究对象进行RNFL厚度测量,方法:以视乳头中心为圆心,围绕视盘以3.4mm为直径做环形扫描,0.37s内完成24次辐射扫描,以最大限度减少眼球运动的影响,记录每次扫描结果。包括全周视网膜平均RNFL厚度和颞侧、鼻侧、上方、下方象限的平均值。

统计学分析:采用SPSS17.0统计学软件进行分析,所有数据进行方差齐性检验及正态性分布检验,两组间均数比较采用独立样本 t 检验,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,相关性采用Spearman相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

试验组RNFL全周平均厚度为95.48±12.26 μm ,对照组RNFL全周平均厚度为97.42±8.26 μm ,试验组平均厚度明显低于对照组,两者之间差异有统计学意义($t = -0.76, P<0.05$),试验组RNFL上方、下方及鼻侧厚度明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),试验组RNFL颞侧厚度高于对照组,两者差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。试验组RNFL全周平均、上方、下方、鼻侧厚度与HbA1c均有一定相关性($r_s = -0.46, -0.48, -0.49, -0.44$,均 $P<0.05$),RNFL颞侧厚度与HbA1c无相关性($r_s = -0.29, P>0.05$)。试验组糖尿病病程平均为3.25±

2.32a,其与RNFL全周平均、上方、下方及鼻侧RNFL厚度均有一定的相关性($r_s = -0.56, -0.68, -0.49, -0.54$,均 $P<0.05$),RNFL颞侧厚度与糖尿病病程无相关性($r_s = -0.42, P>0.05$)。

3 讨论

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是DM最常见的并发症之一,是导致糖尿病眼病不可逆的最严重并发症^[4]。DM患者中DR的患病率为51.3%^[5]。美国流行病学调查显示:随着DM病程进展,DR的发病率也在逐步升高,在DM发病10a以内的人群中,DR的发生率为7%,15a以上的人群的发生率为63%,发病超过30a人群的发病率高达95%^[6],可见糖尿病对眼底的损伤随着病程的进展一直在逐年加重。目前国内外对DR的研究及防治重点主要集中在视网膜血管病变方面^[7],比如病变最早期的微血管瘤等改变,却很难在血管病变之前就发现DR的发病及进展情况^[8]。本研究重在研究2型糖尿病患者早期,未出现眼底血管病变之前,视网膜神经纤维损伤程度及其与HbA1c水平的关系,以期在糖尿病早期对眼底视神经纤维损伤进行提前干预和治疗,进一步阻止或减缓视网膜血管的损伤。

RNFL是视神经的重要组成部分,RNFL的损伤是由于致病因素造成视网膜神经节细胞轴突的轴浆运输阻滞或使神经细胞机能发生障碍而产生^[9]。糖尿病患者体内血糖升高时视网膜神经细胞代谢异常,引起一系列反应,继而发生视网膜神经组织退变、细胞凋亡,最终导致RNFL损伤变薄^[10]。光学相干断层扫描(OCT)是一种新的横截面成像技术,分辨率较高,能对RNFL进行精确测量,临床中多用于眼底视网膜各层组织病变的诊断。RNFL在视网膜OCT图像中为第一条高反射带,几乎不受邻近组织干扰而显示良好的重复性和可测性。RNFL主要由神经节细胞的轴突、传出纤维、Müller细胞、神经胶质细胞等组成。因此在DR发生、发展过程中视网膜神经细胞机能障碍起到了极为重要作用^[11]。在DR患者未出现任何眼底病变前,来源于内层视网膜神经节细胞的图形视网膜电图幅值已降低,闪光视网膜电图中来源于外层视网膜,反映中心去极化的双极细胞电流流经Müller细胞情况的b波,幅值降低、潜伏期延长^[12]。可以看出视网膜早期的病理改变是神经的退行性病变^[13]。Chihara等^[6]研究发现20%DM患者在视网膜微血管未出现异常改变时,RNFL厚度已出现降低。Sugimoto等^[14]观察血糖控制4mo后的早期2型DM患者发现视盘周围各象限RNFL厚度均降低,且以视盘上方显著。

HbA1c是蛋白缓慢糖化的结果,是由血红蛋白组分的某些特殊分子部位在体内和葡萄糖在没有酶的作用下发生的一种缓慢而不可逆的反应,由血红蛋白与糖结合而形成,其合成的快慢与葡萄糖的浓度呈正相关,此合成过程

是一种缓慢的过程,且不可逆,可持续于整个细胞的生命期,血液中IEPG含量与血糖水平呈正相关^[4]。由于葡萄糖可自由透过红细胞膜,而红细胞的半衰期为120d,故测定HbA1c的储量就可间接地反映4~8wk内的平均血糖水平^[5],研究表明HbA1c储量测定可用于评价人体内长期糖代谢情况,此外HbA1c还可作为筛选和诊断糖尿病及检测血糖控制情况和疗效考核情况的有效检测指标。

本研究中发现,在2型糖尿病早期患者中,视盘周围神经纤维层厚度,上方、下方、鼻侧三个象限的厚度均低于正常对照组的相应象限神经纤维层厚度,颞侧的神经纤维层厚度高于对照组,考虑可能是由于颞侧为四个象限中最靠近黄斑纤维束,结构及分布差异最大的象限,测量结果差异较大,故统计结果不具有参考价值。糖尿病患者中,视网膜神经纤维层厚度,各个象限分别进行比较分析,结果发现上方、下方及鼻侧纤维层厚度与体内HbA1c的水平有一定相关性,即HbA1c含量越低,神经纤维层越厚,反之HbA1c含量越高,神经纤维层厚度越薄,颞侧纤维层厚度与HbA1c含量之间无相关性。早在前期的研究中,就有发现早期糖尿病患者周围神经纤维的损伤与HbA1c水平有相关性^[15],本研究也发现,在早期糖尿病患者中HbA1c水平与视盘神经纤维层厚度有一定相关性,更加证实了前期的研究。本研究结果证实,2型糖尿病患者视网膜神经纤维细胞较健康成人有所损失,这与之前的研究报道相符,且神经纤维层厚度在不同象限都有不同程度的变薄,变薄程度与患者体内HbA1c的水平有明显相关性。糖尿病病程与视网膜神经纤维层厚度间也有一定的相关性,即随着糖尿病病程的进展,视网膜神经纤维细胞损失逐渐增多,从而神经纤维层厚度逐渐变薄。

综上所述,神经退行性变是DR发病早期的重要组成部分,继而出现血管病变,甚至在视网膜微血管未发生病变前,RNFL厚度即可变薄。药物治疗对预防和延缓早期DR发生发展都有重要作用^[16]。这在以后我们临床工作中,对于早期2型糖尿病患者,尚未出现眼底病变之前可以提前通过血中HbA1c的水平评估眼底视神经纤维的损伤程度,以便更早地给予营养神经等药物治疗,减少远期视力丢失。

参考文献

1 高翔. 糖尿病视网膜病变发生的相关危险因素分析. 眼科研究 2003;21(8):299-301

- 2 杜玮,赵瑞卿. 发生2型糖尿病视网膜病变的相关危险因素分析. 眼科新进展 2005;25(2):373-373
- 3 Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. *N Engl J Med* 2010;362(12):1090-1101
- 4 Santiago AR, Gaspar JM, Baptista FI, et al. Diabetes changes the levels of ionotropic glutamate receptors in the rat retina. *Mol Vis* 2009;15(9):1620-1630
- 5 Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, et al. Neuronal and glial cell abnormality as predictors of progression of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des* 2007;13(26):2699-2712
- 6 Chihara E, Mmsuoka T, Ogura Y, et al. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1993;100(8):1147-1151
- 7 Yong PH, Zong H, Medina RJ, et al. Evidence supposing a role for dehydropiperid in lysine accumulation in Muller glia dysfunction and death in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2010;16(3):2524-2538
- 8 Gastinger MJ, Kunselman AR, Conboy EE, et al. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(6):2635-2642
- 9 Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fiber layer loss in patients with type 1 diabetic mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002;86(7):725-728
- 10 Martin PM, Roon P, Van Ells TK, et al. Death of retinal neurons in streptozotocin induced diabetic. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(9):3330-3336
- 11 Zeng K, Xu H, Chert K, et al. Effects of taurine on glutamate uptake and degradation in Muller cells under diabetic conditions via antioxidant mechanism. *Mol Cell Neurosci* 2010;45(2):192-199
- 12 Waug J, Xu X, Elliott MH, et al. Muller cell-derived VEGF is essential for diabetes induced retinal in vascular leakage. *Diabetes* 2010;59(9):2297-2305
- 13 Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, et al. Decreased Retinal Ganglion Cell Layer Thickness in Patients with Type 1 Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3660-3665
- 14 Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Decrease during Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *J Ophthalmol* 2010;2010:569215
- 15 Kim HY, Cho HK. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness change after panretinal photocoagulation in patients with diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2009;23(1):23-26
- 16 Lim MC, Tanimoto SA, Furlani BA, et al. Effect of diabetic retinopathy and panretinal photocoagulation on retinal nerve fiber layer and optic nerve appearance. *Arch Ophthalmol* 2009;127(7):857-862