

# DR的危险因素在DR发生和发展中的关系研究

冯 怡, 李社莉\*

延安大学附属医院内分泌代谢科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年12月17日; 录用日期: 2024年1月11日; 发布日期: 2024年1月18日

## 摘 要

我国已成为世界上的糖尿病第一大国, 我国糖尿病患者人数已经超过1.4亿, 糖尿病已经成为影响居民身体健康一大重要疾病, 其并发症更是首当其冲。糖尿病视网膜病变作为糖尿病的主要微血管并发症之一, 它所造成的失明和低视力已成为重大公共卫生问题。糖尿病视网膜病变是因为长期的高血糖所导致微血管损害而引起的慢性致盲性疾病。糖尿病病程、高血糖、高血压和血脂异常均是DR的危险因素, 这些共同导致DR的发生和发展。本文旨在就DR的危险因素在DR发生和发展中的关系进行综述。

## 关键词

糖尿病视网膜病变, 遗传因素, 高血糖, 高血压, 血脂异常, 尿酸

# Study on the Relationship between Risk Factors of DR in the Occurrence and Development of DR

Yi Feng, Sheli Li\*

Department of Endocrine and Metabolism, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 11<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 18<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

China has become the largest country in the world with diabetes, and the number of diabetes patients in China has exceeded 140 million, and diabetes has become an important disease affecting the health of residents, and its complications are the first. As one of the main microvascular complications of diabetes mellitus, diabetic retinopathy has become a major public health problem

\*通讯作者。

**resulting in blindness and low vision. Diabetic retinopathy is a chronic blinding disease caused by microvascular damage caused by long-term hyperglycemia. The course of diabetes, hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia are all risk factors for DR. These together lead to the occurrence and development of DR. This paper aims to review the relationship between risk factors of DR in the occurrence and development of DR.**

## Keywords

**Diabetic Retinopathy, Genetic Factor, Hyperglycemia, Hypertension, Dyslipidemia, Uric Acid**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

2020 年全世界成年 DR 患者人数估计为 1.031 亿; 2045 年, 这一数字预计将增加至 1.605 亿[1]。糖尿病视网膜病变是糖尿病常见的微血管并发症之一, 临床上, DR 分为两个阶段: 非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)和增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)。NPDR 细分为三期: I 期: 毛细血管瘤样膨出改变; II 期: 视网膜出血、硬性渗出和(或)棉绒斑; III 期: 每一象限视网膜内出血  $\geq 20$  个出血点, 或者至少 2 个象限已有明确的静脉“串珠样”改变, 或者至少 1 个象限存在视网膜内微血管异常(IRMA)。PDR 分为: IV 期: 出现视网膜新生血管(NVE)或视盘新生血管(NVD); V 期: 出现纤维血管膜, 可伴视网膜前出血或玻璃体积血; VI 期: 出现牵拉性视网膜脱离, 可合并纤维血管膜、视网膜前积血或玻璃体积血[2]。目前, DR 的主要辅助检查手段有彩色无赤光眼底照相、光学相干断层扫描(OCT)、荧光素血管造影、超声检查[3] [4] [5], 但是这些辅助手段在基层医院难以实现, 且花费较大, 很大程度上加剧了糖尿病人群的经济负担。因此及时发现并阻断 DR 的危险因素是十分必要的, 本文就对 DR 近年来研究的危险因素作一综述。

## 2. 遗传因素

尽管在过去几十年中一直是研究的主要焦点, 但确定导致糖尿病视网膜病变发病机制的一个或多个基因一直具有挑战性。文献中已经报道了大量推定的基因和遗传变异, 但其中很少有被一致认定的。没有基因被广泛接受为糖尿病视网膜病变的高风险。动脉粥样硬化多种族研究(MESA)研究报告称, 不同种族的糖尿病视网膜病变患病率存在中等差异: 非裔美国人为 36.7%, 西班牙裔为 37.4%, 白人为 24.8%, 华裔美国人为 25.7% [6]。迄今为止, 大多数研究都集中在通过筛基因方法确定糖尿病视网膜病变的遗传易感性。尽管存在这些局限性, 但已经证明了一些涉及 ALR2 和 VEGF 基因变异的相当一致的关联。醛糖还原酶基因(ALR2)的 5'端有一个(A-C)重复多态性, 已发现与香港华人糖尿病视网膜病变有关, 这主要是醛糖还原酶可以导致微动脉瘤形成、基底膜增厚和丢失[7]。血管内皮生长因子基因(VEGF)在增殖性视网膜病变的新生血管形成过程中和糖尿病性黄斑水肿发展中血视网膜屏障的破坏中起着重要作用。糖尿病视网膜病变患者眼中的血清和玻璃体 VEGF 水平显著升高[8]。

## 3. 高血糖

大多数研究表明, 高血糖与 DR 有关, 无论在 DR 发生还是病情进展过程中均起着关键作用, 而且

是可干预、可改变的危险因素。长期的高血糖对糖尿病视网膜病变的损害是明确的, 但机制尚未明了。高血糖环境使血-视网膜屏障在早期受到损害, 通透性增加, 微血管渗漏, 晚期导致视网膜新生血管形成、纤维增殖, 最终导致视网膜微血管结构的改变[9]。同时, 高血糖环境导致机体内氧化应激水平升高, 抗氧化水平减低, 进而使体内活性氧(ROS)增加, 当体内 ROS 累积到一定程度时, 视网膜的血管和组织功能均受损, 最终导致 DR 的发生。同时, 高血糖导致视网膜血管基底膜增厚, 发生在糖尿病早期, 与高血糖介导的细胞外基质蛋白纤连蛋白和胶原蛋白生成增加有关, 并伴降解过程受损[10]。在新加坡印度眼科研究(SINDI)中, 患有糖尿病和血糖控制不佳( $\text{HbA1c} \geq 8\%$ )的参与者发生 DR 和进展的风险比  $\text{HbA1c} < 7\%$  的参与者高出 7 倍[11]。

#### 4. 高血压

尽管未发现血压是 DR 发病和进展的一致危险因素。研究表明, 发现 54% 的 DR 患者患有高脂血症, 68% 患有高血压。这明显高于非 DR 组患者[12]。有研究表明, 高血压会增强血糖诱导的氧化应激, 从而诱发更严重的分子病变。根据药理学指南, 如果糖尿病成人患者的平均收缩压  $\geq 130$  mmHg 或舒张压  $\geq 80$  mmHg, 则应开始降压治疗, 治疗目的是使收缩压  $< 130$  mmHg, 舒张压  $< 80$  mmHg [13]。UKPDS 试验中共有 1048 例高血压合并 T2DM 患者被随机分为强化血压对照组(目标收缩压/舒张压:  $< 150/85$  mmHg)与常规对照组(目标血压:  $< 180/105$  mmHg), 经过 9 年的随访, 严格控制血压的患者 DR 进展风险降低了 34%, 视力恶化降低了 47% [14]。研究表明, 收缩压每升高 10 mmHg, 早期 DR 风险增加 10%, PDR 或 DME 风险增加 15% [15]。在一项纳入了在北美、欧洲、澳大利亚、亚洲、非洲和中东进行的 29 项随机对照试验中, 共招募了 4620 名 1 型糖尿病受试者和 22,565 名 2 型糖尿病受试者, 结果支持更强化的血压干预对糖尿病视网膜病变的五年发病率的总体益处, 可以预防糖尿病视网膜病变长达五年, 特别是对于患有高血压的 2 型糖尿病患者[16]。

#### 5. 血脂异常

早期即有研究表明, 总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平以及低密度脂蛋白比高密度脂蛋白胆固醇比值与糖尿病视网膜病变的严重程度呈正相关, 一项来自临床队列研究队列研究表明极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白及该密度脂蛋白与糖尿病视网膜病变的严重程度有关[17]。血脂异常已然成为影响 DR 的危险因素, 但其机制尚不是十分明确, 需要更多的临床的数据及实验来证实。DCCT 结果显示, DR 的严重程度与 T1DM 中甘油三酯的增加呈正相关, 与高密度脂蛋白(HDL)呈负相关[18]。在 Sankara Nethralaya-糖尿病视网膜病变流行病学和分子遗传学研究(SN-DREAMS)中, 高血清低密度脂蛋白(OR: 2.72)、高非高密度脂蛋白胆固醇(OR: 1.99)和高胆固醇比值(OR: 3.08)与 DME 相关[19]。

#### 6. 尿酸

UA 水平升高已被证明与糖尿病及其某些并发症的风险有关, 例如糖尿病周围神经病变和糖尿病肾病、糖尿病性视网膜病变, UA 已被证明可促进炎症反应以释放炎症因子, 例如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 和 C 反应蛋白(CRP), 这些炎症因子增加了发生 DR 的风险[20]。UA 诱导的氧化应激和炎症反应会导致 DR 中的微血管损伤; 同时, UA 被认为是一种强大的抗氧化剂, 可以去除血浆中的超氧和羟基自由基, 这可能导致活性氧产生增加, 从而导致微循环中的凝血障碍[21]。一项回归型分析研究发现, 血清尿酸水平是中国糖尿病患者人群中 DR 发生的独立危险因素, 随着血清尿酸水平的增加, DR 的患病率也随之增加, 此外, 与没有 DR 的患者相比, 有 DR 的 2 型 DM 患者的尿酸水平更高。对潜在的混杂因素进行调整后, 但与血清水平较低的患者相比, 血清尿酸水平较高的患者发生 DR 风险显著更高

[22]。一项动物实验研究发现 HUA 可能是视网膜损伤的致病因素, 血清尿酸水平降低剂可以逆转不良反应[23]。

## 7. 小结

糖尿病视网膜病变(DR)仍然是一个全球性的健康问题。早期发现和及时治疗可以预防糖尿病相关的视力障碍。把血糖、血压、血脂控制到最佳水平, 定期眼科检查, 早期预防及患者的自我管理, 可以更有效地预防及控制 DR 的发生发展。研究这些因素的相互关系和作用机制, 有助于医生和患者更好地理解该病的发病过程, 降低 DR 的风险, 使患者最大程度收益。

## 参考文献

- [1] Teo, Z.L., Tham, Y.C., Yu, M., *et al.* (2021) Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*, **128**, 1580-1591. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>
- [2] Wilkinson, C.P., Ferris, F.R., Klein, R.E., *et al.* (2003) Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology*, **110**, 1677-1682. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00475-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00475-5)
- [3] 李筱荣, 杨千惠. 美国眼科学会《糖尿病视网膜病变临床指南》解读[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(9): 795-798.
- [4] Tan, T.E. and Wong, T.Y. (2022) Diabetic Retinopathy: Looking forward to 2030. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 1077669. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1077669>
- [5] Grzybowski, A., Brona, P., Lim, G., *et al.* (2020) Artificial Intelligence for Diabetic Retinopathy Screening: A Review. *Eye (London)*, **34**, 451-460. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0566-0>
- [6] Wong, T.Y., Klein, R., Islam, F.M., *et al.* (2006) Diabetic Retinopathy in a Multi-Ethnic Cohort in the United States. *American Journal of Ophthalmology*, **141**, 446-455. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.08.063>
- [7] Liew, G., Klein, R. and Wong, T.Y. (2009) The Role of Genetics in Susceptibility to Diabetic Retinopathy. *International Ophthalmology Clinics*, **49**, 35-52. <https://doi.org/10.1097/IIO.0b013e31819fd5d7>
- [8] Uthra, S., Raman, R., Mukesh, B.N., *et al.* (2008) Association of VEGF Gene Polymorphisms with Diabetic Retinopathy in a South Indian Cohort. *Ophthalmic Genetics*, **29**, 11-15. <https://doi.org/10.1080/13816810701663527>
- [9] Lin, W.J., Ma, X.F., Hao, M., *et al.* (2018) Liraglutide Attenuates the Migration of Retinal Pericytes Induced by Advanced Glycation End Products. *Peptides*, **105**, 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.003>
- [10] Lechner, J., O'Leary, O.E. and Stitt, A.W. (2017) The Pathology Associated with Diabetic Retinopathy. *Vision Research*, **139**, 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.003>
- [11] Kumari, N., Bhargava, M., Nguyen, D.Q., *et al.* (2019) Six-Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy in Indian Adults: The Singapore Indian Eye Study. *British Journal of Ophthalmology*, **103**, 1732-1739. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313282>
- [12] Agrawal, S., Strzelec, B., Poreba, R., *et al.* (2021) Clinical Characteristics, Preventive Care and Attitude to Telemedicine among Patients with Diabetic Retinopathy: A Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 249. <https://doi.org/10.3390/jcm10020249>
- [13] Bryl, A., Mrugacz, M., Falkowski, M., *et al.* (2022) The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy—A Review of the Literature. *Nutrients*, **14**, Article No. 1252. <https://doi.org/10.3390/nu14061252>
- [14] Stratton, I.M., Kohner, E.M., Aldington, S.J., *et al.* (2001) UKPDS 50: Risk Factors for Incidence and Progression of Retinopathy in Type II Diabetes over 6 Years from Diagnosis. *Diabetologia*, **44**, 156-163. <https://doi.org/10.1007/s001250051594>
- [15] Ting, D.S., Cheung, G.C. and Wong, T.Y. (2016) Diabetic Retinopathy: Global Prevalence, Major Risk Factors, Screening Practices and Public Health Challenges: A Review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **44**, 260-277. <https://doi.org/10.1111/ceo.12696>
- [16] Marchi, N.D. (2015) Blood Pressure Control for Diabetic Retinopathy. *Sao Paulo Medical Journal*, **133**, 278-279. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.20151333T1>
- [17] Busik, J.V. (2021) Lipid Metabolism Dysregulation in Diabetic Retinopathy. *Journal of Lipid Research*, **62**, Article ID: 100017. <https://doi.org/10.1194/jlr.TR120000981>
- [18] Lyons, T.J., Jenkins, A.J., Zheng, D., *et al.* (2004) Diabetic Retinopathy and Serum Lipoprotein Subclasses in the

- 
- DCCT/EDIC Cohort. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **45**, 910-918. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0648>
- [19] Raman, R., Rani, P.K., Kulothungan, V., *et al.* (2010) Influence of Serum Lipids on Clinically Significant versus Non-clinically Significant Macular Edema: SN-DREAMS Report Number 13. *Ophthalmology*, **117**, 766-772. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.09.005>
- [20] Lyngdoh, T., Marques-Vidal, P., Paccaud, F., *et al.* (2011) Elevated Serum Uric Acid Is Associated with High Circulating Inflammatory Cytokines in the Population-Based Colaus Study. *PLOS ONE*, **6**, e19901. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019901>
- [21] Zhu, D.D., Wang, Y.Z., Zou, C., *et al.* (2018) The Role of Uric Acid in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy Based on Notch Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **503**, 921-929. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.097>
- [22] Hou, L., Shi, Y., Wang, S., *et al.* (2020) Associations of Serum Uric Acid Level with Diabetic Retinopathy and Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of International Medical Research*, **48**. <https://doi.org/10.1177/0300060520963980>
- [23] Xu, C., Wen, J., Yang, H., *et al.* (2021) Factors Influencing Early Serum Uric Acid Fluctuation after Bariatric Surgery in Patients with Hyperuricemia. *Obesity Surgery*, **31**, 4356-4362. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05579-4>