

## 2型糖尿病家系人群中糖尿病视网膜病变相关因素的分析

朱 钊, 韩 睿, 董 霞, 杨 薇, 宋滇平, 石 柔, 赵豫梅  
(昆明医科大学第一附属医院糖尿病科, 云南 昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 探讨2型糖尿病家系人群中DR的相关危险因素. **方法** 采用调查问卷记录所有研究对象的相关临床资料并检测其生化指标; ELISA法测定真胰岛素、胰岛素原水平并进行统计学分析. **结果** (1) 先证者中, 与不伴DR者相比, 先证者伴DR者年龄 ( $P < 0.01$ )、糖尿病病程、FCP和PCP具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). Logistic回归提示年龄和糖尿病病程是先证者DR发生的独立危险因素; (2) 与先证者的糖尿病同胞不伴DR者比较, 先证者的糖尿病同胞伴DR者A1C、 $Ca^{2+}$ 和PCP具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). Logistic回归提示 $Ca^{2+}$ 是先证者同胞中DR发生的独立保护因子. **结论** 先证者中, 年龄和糖尿病病程是DR发生的危险因素, 同胞中 $Ca^{2+}$ 是DR发生的保护因素.

**[关键词]** 2型糖尿病家系; 糖尿病视网膜病变; 危险因素

**[中图分类号]** R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2014)09-0064-07

## Risk Factors of Familial Type 2 Diabetes Mellitus with Diabetic Retinopathy

ZHU Zhao, HAN Rui, DONG Xia, YANG Wei, SONG Dian-ping, SHOU Rou, ZHAO Yu-mei  
(Dept. of Diabetes, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the risk factors of familial type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy (DR). **Methods** The questionnaire survey was conducted to collect the clinical data of all subjects, and the biochemical indexes were detected. ELISA was used to measure the levels of true insulin and proinsulin, and all data were analyzed statistically. **Results** (1) Compared to the T2DM probands without DR, age ( $P < 0.01$ ), duration of diabetes, FCP and PCP ( $P < 0.05$ ) in T2DM probands with DR were statistically significant. The results of binary logistic regression analysis suggested that age and duration of diabetes were both risk factors for probands with DR. (2) Compared to the T2DM siblings without DR, A1C,  $Ca^{2+}$  and PCP ( $P < 0.05$ ) in the T2DM siblings with DR were statistically significant. The results of binary logistic regression analysis suggested that  $Ca^{2+}$  was the only independent protective factor for the T2DM siblings with DR. **Conclusion** It suggested that age and duration of diabetes were both risk factors for the T2DM probands with DR, and  $Ca^{2+}$  was the only independent protective factor for the T2DM siblings with DR in the population.

**[Key words]** Type 2 diabetes mellitus families; Diabetic retinopathy; Risk factors

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus families, T2DM) 是常见的内分泌代谢性疾病. 糖尿病往往伴随白内障、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、暂时性屈光不正、眼外肌麻痹

等多种眼病, 其中以DR最常见. 早期的研究发现DR的发病有一定的家族聚集性及种族、人种发病率的差异. 国外对37对患有T2DM的双胞胎进行研究发现其中35对有一致的DR患病率<sup>[1]</sup>, 提示

**[基金项目]** 云南省自然科学基金资助项目 (2009CD086)

**[作者简介]** 朱钊 (1983~), 女, 湖北云梦县人, 医学硕士, 副教授, 主要从事糖尿病及其并发症的分子遗传学工作.

**[通讯作者]** 韩睿. E-mail: hanrui\_201207@163.com

遗传因素在 T2DM 伴 DR 发病中可能起重要作用。但影响家族性 DR 的因素目前国内外鲜有报道。本研究选取 T2DM 家系成员作为研究对象, 对 T2DM 家系中不同糖耐量人群、不同血缘级别人群以及先证者和同胞间 DR 患病因素情况进行分析, 分析家系人群中 DR 发生的相关因素, 为有效防制 DR 提供理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

收集在昆明医科大学第一附属医院糖尿病科的昆明地区有糖尿病家族史的汉族 2 型糖尿病患者为先证者及与其有血缘关系的家庭成员。共 19 个家系 (即先证者), 147 例研究对象, 男性 46 例, 女性 101 例。

相关诊断标准: 2 型糖尿病家系<sup>[2]</sup>指以 T2DM 患者为核心, 家系中至少有两代家族, 且除先证者外, 其一级亲属 (first degree relatives, FDRs) 中至少还有 1 位 T2DM 患者。

2 型糖尿病和糖调节受损 (impaired glucose regulation, IGR) 的诊断: 参照 1999 年世界卫生组织 (WHO) 推荐的糖尿病诊断。IGR 包括空腹血糖受损 (impaired fasting glucose, IFG) 和糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT), 前者以空腹静脉血糖  $\geq 110$  mg/dL (6.1 mmol/L) 且  $< 126$  mg/dL (7.0 mmol/L) 为标准判断; 后者以糖负荷后 2 h 血糖  $\geq 140$  mg/dL (7.8 mmol/L) 且  $< 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) 为标准判断。正常血糖 (Normal Glucose Tolerance, NGT) 的诊断标准: 无高血糖症状, FPG  $< 110$  mg/dl (6.1 mmol/L) 并且 OGTT 中 PPG  $< 140$  mg/dL (7.8 mmol/L)。糖尿病视网膜病变 (DR) 的诊断标准: 参考中华医学会第三届眼科会议通过的 DR 诊断标准<sup>[3]</sup>, 视网膜有微血管瘤并伴少量小出血点即可诊断, 经扩瞳后行检眼镜检查和眼底照相, 部分可疑患者行眼底荧光造影 (FFA) 检查。

### 1.2 排除标准

(1) 非昆明地区人群; (2) 非汉族人群; (3) 年龄  $< 20$  岁或者  $> 80$  岁; (4) 既往患有肾炎、甲亢等其他自身免疫性疾病; (5) 1 型糖尿病或者其他特殊类型糖尿病患者。

### 1.3 方法

严格按入选标准纳入研究对象。所有对象采用调查问卷形式, 回顾性询问家系中 3 代成员的糖尿病、高血压及其他特殊疾病的患病情况, 并

记录研究对象的一般临床资料, 包括年龄、性别、糖尿病史及其家族史、吸烟史和高血压病史等。测量腰围 (WC)、臀围 (HC) 并计算腰臀比 (WHR):

$$\text{WHR} = \frac{\text{WC (cm)}}{\text{HC (cm)}}$$

测量身高 (H)、体重 (W) 并计算体质指数 (BMI):

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{W (kg)}}{\text{H}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

研究对象禁食 10 h 后采集其静脉血并测定空腹血糖 (FPG)、钙离子 ( $\text{Ca}^{2+}$ )、血脂 (TC、TG、HDL-C、LDL-C)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹胰岛素 (FINS)、空腹 C 肽 (FCP)、胰岛素原 (PI)、真胰岛素 (TI)。其中真胰岛素、胰岛素原用 ELISA 试剂盒 (美国 Groundwork Biotechnology Diagnostic 公司)。若为 T2DM 患者予两馒头, 若无糖尿病患者予口服 82.5 g 含一分子水的葡萄糖, 2 h 测定其餐后 2 h 血糖 (PPG)、餐后 2 h 胰岛素 (PINS) 以及餐后 2 h C 肽 (PCP)。

分别采用下列公式计算:

$$\text{胰岛素敏感指数 (ISI)} = \frac{1}{\text{FPG} \times \text{FINS}}$$

$$\text{胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)} = \frac{\text{FPG} \times \text{FINS}}{22.5}$$

$$\text{胰岛 } \beta \text{ 细胞功能指数 (HOMA-}\beta\text{)} = \frac{20 \times \text{FINS}}{\text{FPG} - 3.5}$$

### 1.4 统计学处理

Excel 电子表格建立数据库。采用 SPSS 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。FINS、PINS、HOMA- $\beta$ 、HOMA-IR、FCP、PCP 等非正态资料取其自然对数以及 TG 取以 10 为底的对数正态化后进行分析。各组间均数总的差异的比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用最小差异性检验 (LSD)。相关危险因素的分析采用 Logistic 回归分析。以  $\alpha=0.05$  为检验水准,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 家系人群患病情况的初步分析

按糖尿病诊断标准, 19 个家系中, 已经诊断 2 型糖尿病 (T2DM) 47 例, 糖调节受损 (IGR) 14 例, 糖耐量正常者 (NGT) 86 例, 见表 1。

由表 1 可见: (1) 性别、有无吸烟人数在 T2DM 组和 NGT 组之间无统计学意义 ( $P > 0.05$ );

LDL-C、Ca<sup>2+</sup> 在 2 者之间具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；年龄、SBP、DBP、BMI、WC、WHR、FPG、PPG、HbA1c、FINS、PINS、HOMA- $\beta$ 、FCP、PCP 在 2 组之间具有明显统计学意义 ( $P < 0.01$ )。 (2) BMI、FPG、TC 在 IGR 组和 NGT 组

之间具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；年龄、SBP、WC、HbA1c、PPG、TG、HOMA- $\beta$  之间均具有明显统计学意义 ( $P < 0.01$ )。 (3) T2DM 组和 IGR 组 HbA1c、FPG、PPG、HOMA- $\beta$  之间差异具有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

表 1 T2DM 家系中不同糖耐量人群一般临床资料 and 各项生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of general clinical data and biochemical indexes among groups with different sugar tolerances ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	NGT 组 ( $n = 86$ )	IGR 组 ( $n = 14$ )	T2DM 组 ( $n = 47$ )
性别 (男 / 女, $n$ )	31/55	2/12	12/35
吸烟 (有 / 无, $n$ )	17/69	2/12	15/32
年龄 (岁)	33.13 $\pm$ 18.15	54.43 $\pm$ 11.35**	56.15 $\pm$ 11.98**
SBP (mmHg)	102.16 $\pm$ 15.96	120.50 $\pm$ 20.95**	123.85 $\pm$ 19.07**
DBP (mmHg)	70.17 $\pm$ 10.80	75.00 $\pm$ 9.20	78.89 $\pm$ 11.43**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.93 $\pm$ 4.70	24.49 $\pm$ 2.46*	24.57 $\pm$ 3.07**
WC (m)	0.75 $\pm$ 0.15	0.85 $\pm$ 0.10**	0.88 $\pm$ 0.08**
WHR	0.84 $\pm$ 0.07	0.87 $\pm$ 0.07	0.90 $\pm$ 0.04**
FPG (mmol/L)	4.55 $\pm$ 0.53	5.53 $\pm$ 0.72*	6.84 $\pm$ 2.38**▲▲
PPG (mmol/L)	4.91 $\pm$ 0.99	9.88 $\pm$ 1.00**	12.28 $\pm$ 4.76**▲▲
HbA1c (%)	5.65 $\pm$ 0.57	7.42 $\pm$ 0.76**	8.94 $\pm$ 2.24**▲▲
FINS (mU/L)	2.24 $\pm$ 0.56	2.15 $\pm$ 0.85	1.81 $\pm$ 0.74**
PINS (mU/L)	3.72 $\pm$ 0.62	3.64 $\pm$ 0.79	3.31 $\pm$ 0.76**
PI (pmol/L)	2.48 $\pm$ 0.16	2.43 $\pm$ 0.17	2.46 $\pm$ 0.16
TI (pmol/L)	3.71 $\pm$ 0.08	3.68 $\pm$ 0.08	3.69 $\pm$ 0.08
TC (mmol/L)	4.44 $\pm$ 0.81	5.06 $\pm$ 1.10*	4.69 $\pm$ 0.84
TG (mmol/L)	0.08 $\pm$ 0.26	0.32 $\pm$ 0.42**	0.17 $\pm$ 0.25
HDL-C (mmol/L)	1.45 $\pm$ 0.58	1.55 $\pm$ 0.87	1.36 $\pm$ 0.57
LDL-C (mmol/L)	2.30 $\pm$ 0.79	2.63 $\pm$ 0.92	2.69 $\pm$ 0.82*
Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)	2.36 $\pm$ 0.14	2.33 $\pm$ 0.11	2.30 $\pm$ 0.11*
HOMA-IR	0.64 $\pm$ 0.59	0.74 $\pm$ 0.81	0.57 $\pm$ 0.84
HOMA- $\beta$	5.30 $\pm$ 0.70	4.50 $\pm$ 1.04**	3.82 $\pm$ 0.95**▲▲
ISI	-3.747 $\pm$ 0.594	-3.852 $\pm$ 0.808	-3.684 $\pm$ 0.843
FCP	0.59 $\pm$ 0.44	0.55 $\pm$ 0.35	0.35 $\pm$ 0.46**
PCP	1.75 $\pm$ 0.44	1.63 $\pm$ 0.27	1.41 $\pm$ 0.56**

注：FINS、PINS、PI、TI、ISI、HOMA-IR、HOMA- $\beta$ 、FCP、PCP 取其自然对数；TG 取以 10 为底数的对数。与 NGT 组相比，\*\* $P < 0.01$ ，\* $P < 0.05$ ；与 IGR 组相比，▲▲ $P < 0.01$ 。

## 2.2 不同血缘级糖的人群比较

不同血缘级别人群临床资料和生化指标比较见表 2。由表 2 可见：在不同血缘级别人群中 (1) 性别、有无吸烟人数在先证者组和一级亲属组之间无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；FPG、PINS、HOMA- $\beta$  在 2 组之间具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；PPG、HbA1c 在 2 组之间具有明显统计学意义 ( $P < 0.01$ )。 (2) TG、LDL-C、PINS、PCP 在先证者组和二级亲属组之间具有统计学意义 ( $P <$

0.05)；年龄、SBP、DBP、BMI、WC、WHR、FPG、PPG、HbA1c、HOMA- $\beta$  在先证者组和二级亲属组之间具有明显统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

(3) 一、二级亲属组年龄、SBP、BMI、WC、WHR、FPG、PPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、Ca<sup>2+</sup>、HOMA- $\beta$  之间差异均具有明显统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 2.3 先证者情况分析

先证者伴 DR 者和不伴 DR 者临床资料和生化

指标比较见表 3. 由表 3 可见: 与不伴 DR 者相比, 先证者伴 DR 者年龄 ( $P < 0.01$ )、糖尿病病程、FCP 和 PCP ( $P < 0.05$ ) 高于不伴 DR 组, 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ).

先证者中 DR 相关危险因素的 Logistic 回归分析见表 4. 以先证者是否发生 DR 作为因变量, 以年龄、糖尿病病程、FCP、PCP 作为自变量运用向后逐步法行二元 Logistic 回归分析. 提示年龄和糖尿病病程是先证者 DR 发生的独立危险因子.

2.4 先证者同胞情况分析

先证者的 NGT 同胞、先证者的 IGR 同胞、先证者的 T2DM 同胞不伴 DR 者和伴 DR 者临床资料和各生化指标比较见表 5. 由表 5 可见: (1) 与先证者的 NGT 同胞比较, 先证者的 IGR 同胞 SBP 较高 ( $P < 0.05$ ), PPG 和 HbA1c 显著升高 ( $P <$

0.01); 先证者的 T2DM 同胞不伴 DR 者 SBP、DBP、HbA1c 和 PCP 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), WC、FPG、PPG 和 HOMA- $\beta$  具有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 先证者的 T2DM 同胞伴 DR 者 HOMA-IR 和 ISI 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), FPG、PPG、HbA1c、 $Ca^{2+}$  和 HOMA- $\beta$  具有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ). (2) 与先证者的 IGR 同胞比较, 先证者的 T2DM 同胞不伴 DR 者 DBP 和 HOMA- $\beta$  具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), WC 具有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 先证者的 T2DM 同胞伴 DR 者 WC、ISI 和 HOMA-IR 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), HOMA- $\beta$  具有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ). (3) 与先证者的 T2DM 同胞不伴 DR 者比较, 先证者的 T2DM 同胞伴 DR 者 HbA1c、 $Ca^{2+}$  和 PCP 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ).

表 2 T2DM 家系中不同血缘级糖人群一般临床资料 and 各项生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of general clinical data and biochemical indexes among groups with different blood relationships ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	先证者组 ( $n = 19$ )	一级亲属组 ( $n = 95$ )	二级亲属组 ( $n = 33$ )
性别 (男 / 女, $n$ )	5/14	30/65	11/22
吸烟 (有 / 无, $n$ )	6/13	27/68	2/31
年龄 (岁)	52.58 $\pm$ 10.27	47.65 $\pm$ 17.17	21.94 $\pm$ 14.32** $\blacktriangle\blacktriangle$
SBP (mmHg)	118.47 $\pm$ 16.69	113.38 $\pm$ 19.54	99.15 $\pm$ 19.92** $\blacktriangle\blacktriangle$
DBP (mmHg)	78.89 $\pm$ 10.48	74.20 $\pm$ 10.88	68.03 $\pm$ 12.08** $\blacktriangle\blacktriangle$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.72 $\pm$ 3.28	24.82 $\pm$ 3.65	20.27 $\pm$ 5.22** $\blacktriangle\blacktriangle$
WC (m)	0.85 $\pm$ 0.08	0.83 $\pm$ 0.12	0.70 $\pm$ 0.16** $\blacktriangle\blacktriangle$
WHR	0.89 $\pm$ 0.04	0.86 $\pm$ 0.07	0.83 $\pm$ 0.06** $\blacktriangle\blacktriangle$
HbA1c (%)	9.22 $\pm$ 2.49	6.81 $\pm$ 1.82**	5.72 $\pm$ 0.90** $\blacktriangle\blacktriangle$
FPG (mmol/L)	6.53 $\pm$ 2.06	5.44 $\pm$ 1.79*	4.55 $\pm$ 0.83** $\blacktriangle\blacktriangle$
PPG (mmol/L)	12.20 $\pm$ 4.44	7.66 $\pm$ 4.33**	5.40 $\pm$ 2.38** $\blacktriangle\blacktriangle$
FINS (mU/L)	1.93 $\pm$ 0.87	2.08 $\pm$ 0.67	2.21 $\pm$ 0.54
PINS (mU/L)	3.24 $\pm$ 0.91	3.59 $\pm$ 0.68*	3.74 $\pm$ 0.60
PI (pmol/L)	2.47 $\pm$ 0.17	2.46 $\pm$ 0.16	2.49 $\pm$ 0.16
TI (pmol/L)	3.70 $\pm$ 0.08	3.70 $\pm$ 0.08	3.71 $\pm$ 0.08
TC (mmol/L)	4.53 $\pm$ 0.74	4.75 $\pm$ 0.89	4.11 $\pm$ 0.69 $\blacktriangle\blacktriangle$
TG (mmol/L)	0.11 $\pm$ 0.21	0.20 $\pm$ 0.30	0.07 $\pm$ 0.20* $\blacktriangle\blacktriangle$
HDL-C (mmol/L)	1.32 $\pm$ 0.59	1.47 $\pm$ 0.64	1.41 $\pm$ 0.51
LDL-C (mmol/L)	2.60 $\pm$ 0.75	2.54 $\pm$ 0.86	2.06 $\pm$ 0.64* $\blacktriangle\blacktriangle$
$Ca^{2+}$ (mmol/L)	2.33 $\pm$ 0.14	2.32 $\pm$ 0.12	2.39 $\pm$ 0.15 $\blacktriangle\blacktriangle$
HOMA-IR	0.65 $\pm$ 0.93	0.63 $\pm$ 0.68	0.60 $\pm$ 0.62
HOMA- $\beta$	4.05 $\pm$ 1.14	4.66 $\pm$ 1.04*	5.40 $\pm$ 0.71** $\blacktriangle\blacktriangle$
ISI	-3.767 $\pm$ 0.932	-3.740 $\pm$ 0.681	-3.712 $\pm$ 0.617
FCP	0.35 $\pm$ 0.57	0.51 $\pm$ 0.44	0.60 $\pm$ 0.39
PCP	1.45 $\pm$ 0.66	1.61 $\pm$ 0.46	1.77 $\pm$ 0.43*

注: FINS、PINS、PI、TI、ISI、HOMA-IR、HOMAB、FCP、PCP 取其自然对数; TG 取以 10 为底数的对数. 与先证者组相比, \*\* $P < 0.01$ , \* $P < 0.05$ ; 与一级亲属组相比,  $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ .

表 3 先证者伴 DR 和不伴 DR 者临床资料和生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 3 Comparison of clinical data and biochemical indexes between probands with and without DR ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	先证者不伴 DR 组 ( $n=8$ )	先证者伴 DR 组 ( $n=11$ )	<i>P</i>
性别 (男 / 女, $n$ )	2/6	3/8	0.912
吸烟 (有 / 无, $n$ )	2/6	4/7	0.599
年龄 (岁)	45.00 $\pm$ 8.52	58.09 $\pm$ 7.71	0.003
病程 (年)	1.69 $\pm$ 1.33	4.55 $\pm$ 3.01	0.023
SBP (mmHg)	112.00 $\pm$ 11.11	123.18 $\pm$ 18.89	0.155
DBP (mmHg)	78.50 $\pm$ 12.73	79.18 $\pm$ 9.17	0.427
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.45 $\pm$ 2.46	23.20 $\pm$ 3.80	0.893
WC (m)	0.86 $\pm$ 0.05	0.85 $\pm$ 0.10	0.971
WHR	0.88 $\pm$ 0.05	0.90 $\pm$ 0.04	0.267
HbA1c (%)	8.89 $\pm$ 2.10	9.45 $\pm$ 2.82	0.638
FPG (mmol/L)	5.75 $\pm$ 1.40	7.10 $\pm$ 2.33	0.165
PPG (mmol/L)	10.14 $\pm$ 3.95	13.71 $\pm$ 4.31	0.083
PI (pmol/L)	2.50 $\pm$ 0.21	2.46 $\pm$ 0.14	0.625
TI (pmol/L)	3.71 $\pm$ 0.10	3.69 $\pm$ 0.07	0.451
TC (mmol/L)	4.57 $\pm$ 0.90	4.50 $\pm$ 0.66	0.828
TG (mmol/L)	0.08 $\pm$ 0.26	0.13 $\pm$ 0.17	0.630
HDL-C (mmol/L)	1.42 $\pm$ 0.67	1.24 $\pm$ 0.53	0.525
LDL-C (mmol/L)	2.58 $\pm$ 0.89	2.61 $\pm$ 0.68	0.918
Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)	2.31 $\pm$ 0.11	2.34 $\pm$ 0.17	0.580
HOMA-IR	0.49 $\pm$ 0.77	0.77 $\pm$ 1.05	0.524
HOMA- $\beta$	4.33 $\pm$ 1.11	3.85 $\pm$ 1.17	0.383
ISI	-3.601 $\pm$ 0.772	-3.887 $\pm$ 1.054	0.524
FCP	0.05 $\pm$ 0.28	0.56 $\pm$ 0.64	0.036
PCP	1.07 $\pm$ 0.57	1.73 $\pm$ 0.60	0.026

注: ISI、HOMA-IR、HOMAB、FCP、PCP 取其自然对数; TG 取以 10 为底数的对数. 由表 3 可见: 与不伴 DR 者相比, 先证者伴 DR 者年龄 ( $P < 0.01$ )、糖尿病病程、FCP 和 PCP ( $P < 0.05$ ) 高于不伴 DR 组, 具有统计学意义.

表 4 先证者中 DR 相关危险因素的 Logistic 回归分析

Tab. 4 The results of binary logistic regression analysis of the related risk factors for DR in the T2DM probands

自变量	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%CI 值
年龄 (岁)	0.305	0.194	2.476	1	0.116	1.357	0.928 ~ 1.986
病程 (a)	0.771	0.576	1.791	1	0.181	2.163	0.699 ~ 6.691
常量	-17.245	10.777	2.561	1	0.110	0	

先证者的 T2DM 同胞 DR 相关危险因素的 Logistic 回归分析见表 6. 以先证者的 T2DM 同胞是否伴 DR 者为因变量, HbA1c、Ca<sup>2+</sup> 和 PCP 为自变量行二元 Logistic 回归分析. 最后出现在方程式的是 Ca<sup>2+</sup>, 提示 Ca<sup>2+</sup> 是先证者同胞中 DR 发生的独立保护因子.

### 3 讨论

糖尿病视网膜病变 (DR) 是导致糖尿病患者

失明的主要原因之一. 糖代谢紊乱是目前公认的 DR 发生发展的重要危险因素. 早期 DCCT 和 UKPDS 等研究曾报到高血糖与 DR 的相关关系<sup>[4,5]</sup>. 且大量的研究也证明, 血糖水平是评价 DR 的重要指标. 目前, 临床上应用的血糖观测指标包括空腹血糖、餐后 2 h 血糖和糖化血红蛋白. 国外对 2 型糖尿病与 DR 的研究提示<sup>[6]</sup>空腹血糖的波动是 DR 的独立危险因素. 在糖化血红蛋白水平几乎正常的糖尿病人群中, 餐后 2 h 血糖是 DR 的独立危险因素<sup>[7]</sup>. 也有研究提示<sup>[8]</sup>糖化血红蛋白是 DR 的

表5 先证者同胞临床资料和生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 5 Comparison of clinical data and biochemical indexes among groups with different siblings ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	先证者的NGT同胞 (26例)	先证者的IGR同胞 (11例)	先证者的T2DM同胞不伴DR者 (5例)	先证者的T2DM同胞伴DR者 (11例)
性别 (男 / 女, 例)	9/17	2/9	3/2	4/7
吸烟 (有 / 无, 例)	9/17	2/9	3/2	5/6
年龄 (岁)	51.04 ± 9.66	51.55 ± 8.37	47.20 ± 9.52	56.09 ± 3.99
糖尿病病程 (年)	-	-	1.40 ± 1.34	4.55 ± 3.21
SBP (mmHg)	108.77 ± 13.17	120.55 ± 22.46*	127.60 ± 16.99*	114.27 ± 12.14
DBP (mmHg)	75.15 ± 8.56	75.09 ± 10.24	87.80 ± 13.97*▲	78.00 ± 10.42
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.32 ± 2.94	24.68 ± 2.76	26.14 ± 1.29	25.37 ± 3.93
WC (m)	0.84 ± 0.08	0.83 ± 0.10	0.95 ± 0.04*▲	0.90 ± 0.08▲
WHR	0.88 ± 0.09	0.85 ± 0.07	0.92 ± 0.04	0.90 ± 0.04
HbA1c (%)	5.80 ± 0.67	7.75 ± 1.20**	6.92 ± 0.56*	8.17 ± 1.25**◆
FPG (mmol/L)	4.84 ± 0.50	5.49 ± 0.70	7.08 ± 1.27**	6.80 ± 3.26**
PPG (mmol/L)	5.15 ± 1.07	9.73 ± 1.01**	12.12 ± 3.24**	11.73 ± 5.02**
PI (pmol/L)	2.43 ± 0.19	2.45 ± 0.15	2.46 ± 0.13	2.46 ± 0.11
TI (pmol/L)	3.68 ± 0.08	3.69 ± 0.07	3.70 ± 0.07	3.68 ± 0.05
TC (mmol/L)	5.05 ± 0.67	5.10 ± 1.25	4.70 ± 0.67	4.89 ± 1.19
TG (mmol/L)	0.30 ± 0.20	0.32 ± 0.45	0.41 ± 0.49	0.18 ± 0.25
HDL-C (mmol/L)	1.61 ± 0.79	1.64 ± 0.97	1.30 ± 0.72	1.20 ± 0.28
LDL-C (mmol/L)	2.65 ± 1.00	2.64 ± 1.03	2.65 ± 0.74	2.86 ± 0.99
Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)	2.36 ± 0.11	2.34 ± 0.10	2.37 ± 0.14	2.86 ± 0.07**◆
HOMA-IR	0.76 ± 0.58	0.83 ± 0.84	0.61 ± 0.49	0.19 ± 0.47*▲
HOMA-β	5.07 ± 0.70	4.61 ± 1.09	3.55 ± 0.71**▲	3.56 ± 0.74**▲▲
ISI	-3.876 ± 0.580	-3.947 ± 0.841	-3.719 ± 0.495	-3.303 ± 0.473*▲
FCP	0.62 ± 0.51	0.56 ± 0.39	0.22 ± 0.28	0.51 ± 0.39
PCP	1.75 ± 0.45	1.59 ± 0.27	1.27 ± 0.23*	1.73 ± 0.44◆

注: ISI、HOMA-IR、HOMAB、FCP、PCP取其自然对数; TG取以10为底数的对数. 与先证者的NGT同胞组相比, \*\* $P < 0.01$ , \* $P < 0.05$ ; 与先证者的IGR同胞组相比, ▲▲ $P < 0.01$ , ▲ $P < 0.05$ ; 与先证者的T2DM同胞不伴DR相比, ◆ $P < 0.05$ .

表6 先证者的T2DM同胞DR相关危险因素的Logistic回归分析

Tab. 6 The results of binary logistic regression analysis of the related risk factors for DR in the T2DM siblings of probands

自变量	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%CI 值
Ca <sup>2+</sup>	-12.503	7.068	3.129	1	0.077	0	0 ~ 3.861
常量	29.610	16.356	3.278	1	0.070	7.238E12	

发生的相对危险因子. 日本对糖尿病患者随访10 a研究<sup>[9]</sup>表明, 平均糖化血红蛋白是DR发生、发展的危险因素. 国内伍春荣<sup>[10]</sup>等在进行DR的各因子分析发现血糖与DR相关, 与增殖性视网膜病变(PDR)的相关性无统计学意义. 云南省研究<sup>[11]</sup>曾指出FPG、PPG和HbA1c单次的测定值与DR无显著相关. 以上的研究结果是基于在糖尿病个体中的研究. 本研究针对家系人群, 发现先证者中DR的发生与血糖因素无关, 其原因可能与笔者选取的人群有关, 其次可能是空腹血糖和餐后2 h血

糖仅反映单次的血糖水平, 糖化血红蛋白的测定易受血样和实验室标准的影响; 样本量未达到足够大. 更重要的是, DR的发生发展是长期的过程, 故长期大样本的随访观察性研究有待进一步完善.

随着病程的延长, 糖尿病并发症的发生率呈增高的趋势. 美国调查提示糖尿病发病10 a后有60%的患者出现DR, 15 a后高达80%<sup>[12]</sup>. 法国研究者对T2DM患者的调查发现<sup>[13]</sup>, 随患者病程延长而DR患病率明显增加. 此外, 有研究<sup>[14, 15]</sup>提示40岁以前患糖尿病的人群中DR发病率(33.3%)是

40 岁以后 (15.6%) 的 2 倍. 本研究对先证者进行分析发现, 与不伴 DR 者相比, 先证者伴 DR 者年龄、糖尿病病程具有统计学意义. 为进一步说明糖尿病病程及年龄与 DR 发生有关, 笔者应用 Logistic 回归分析提示年龄和病程是先证者 DR 发生的独立危险因素, 这与上述的研究一致. 此外, 血压也是 DR 发生的一个危险因素. 高灌注使毛细血管内压增高, 导致视网膜毛细血管液体渗出增加, 引起视网膜水肿渗出, 眼内压升高导致血流速度明显减少, 血管自身调节反应降低参与了糖尿病视网膜病变的发生发展.

Ca<sup>2+</sup> 广泛存在于细胞内、外液, 是调节细胞生长和信号传递等生理过程的重要物质基础, 也是多种受体激动后信号传递过程的中心环节. 在对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的研究<sup>[16]</sup>发现, 随糖尿病病程的延长视网膜组织内 Ca<sup>2+</sup> 浓度增加, 视网膜细胞凋亡程度逐渐加重, 提示视网膜中 Ca<sup>2+</sup> 含量异常可能是糖尿病大鼠发生 DR 的病理基础之一.

也有研究<sup>[17]</sup>显示, 在高糖组、高胰岛素组、高糖高胰岛素组培养的视网膜 Müller 细胞较正常对照组细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高; 而细胞外高钙条件下各组 Müller 细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度明显降低, 提示细胞外高钙状态可能对 DR 视网膜 Müller 细胞存在保护作用. 但 Ca<sup>2+</sup> 对 DR 的保护作用仅仅基于一些动物实验. 在本研究中, 与先证者的 T2DM 同胞不伴 DR 者比较, T2DM 同胞伴 DR 者 HbA1c、Ca<sup>2+</sup> 和 PCP 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 行回归分析提示 Ca<sup>2+</sup> 是 DR 发生的独立保护因子, 在进一步行 Ca<sup>2+</sup> 与各指标行 Pearson 相关分析显示 Ca<sup>2+</sup> 与各指标间均无相关性. 笔者既往的研究<sup>[18]</sup>曾发现 Ca<sup>2+</sup>  $\geq 2.25$  mmol/L 对 T2DM 的发生具有保护性作用. 其具体的机制有待进一步研究.

#### [参考文献]

[1] LESLIE R D, PYKE D A. Diabetic retinopathy in identical twins[J]. *Diabetes*, 1982, 31(1): 19 - 21.  
 [2] 王劲松, 周玲, 成金罗, 等. 2型糖尿病家系的遗传异质性研究[J]. *中国公共卫生*, 2004, 20(9): 1 029 - 1 030.  
 [3] 全国眼底协作组. 糖尿病视网膜病变分期标准[J]. *中华眼科杂志*, 1985, 21(6): 113.  
 [4] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of Intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*,

1993, 329(30): 977-986.  
 [5] STRATTON I M, KOHNER E M, ALDINGTON S J, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis [J]. *Diabetologia*, 2001, 44(2): 156 - 163.  
 [6] TAKAO T, IDE T, YANAGISAWA H, et al. The effect of fasting plasma glucose variability on the risk of retinopathy in type 2 diabetic patients: retrospective long-term follow-up [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 89(3): 296 - 302.  
 [7] AIZAWA T, KATAKURA M, NAKA M, et al. Postprandial hyperglycemia is an independent risk for retinopathy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus, especially in those with near-normal glycosylated hemoglobin [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2010, 58(7): 1 408 - 1 409.  
 [8] GUILLAUSSEAU P J, MASSIN P, CHARLES M A, et al. Glycaemic control and development of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a long itudinal study [J]. *Diabetic Med*, 1998, 15(2): 151 - 155.  
 [9] NAKAGAMI T, KAWAHARA R, HORI S, et al. Glycemic control and prevention of retinopathy in Japanese NIDDM patients. A 10-year followup study [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(4): 621 - 622.  
 [10] 伍春荣, 马志中, 胡莲娜, 等. 糖尿病视网膜病变相关因素的因子分析[J]. *国际眼科杂志*, 2007, 7(4): 1 056 - 1 059.  
 [11] 李蕾, 薛元明, 康亚萍, 等. 2型糖尿病患者DR患病率及其相关危险因素 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(5): 338 - 339.  
 [12] NAKAJIMA M, COONEY M J, TU A H, et al. Normalization of retinal vascular permeability in experimental diabetes with genistein [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(9): 2 110 - 2 114.  
 [13] GRIMALDI A, GRANG V, ALLANIC H, et al. Epidemiological analysis of patients with type 2 diabetes in France [J]. *J Diabetes Complications*, 2000, 14(5): 242 - 249.  
 [14] RAMAN R, VAITHEESWARAN K, VINITA K, et al. Is prevalence of retinopathy related to the age of onset of diabetes ophthalmic res, 2010, 45(1): 36 - 41.  
 [15] CHATZIRALLI I P, SERGENTANIS T N, KERYTTOPO - ULOS P, et al. Risk factors associated with diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *BMC Res Notes*, 2010, 3: 153.  
 [16] 杜娟, 何剑峰, 李向荣, 等. 糖尿病大鼠视网膜细胞凋亡和钙镁离子含量变化的实验研究 [J]. *华夏医学*, 2004, 17(4): 475 - 477.  
 [17] 李芳, 宋鄂, 董宇, 等. 高浓度葡萄糖和高浓度胰岛素对体外培养视网膜Müller细胞内[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>的影响[J]. *中外健康文摘*, 2011, 8(39): 19 - 21.  
 [18] 苏炳驰. 维生素D受体基因多态性与2型糖尿病及其糖尿病并发症的相关性研究 [D]. 昆明: 昆明医学院, 2011.

(2014-06-12 收稿)