

甲基乙二醛与糖尿病视网膜病变相关性分析

Analysis of the Correlation between Methylglyoxal and Diabetic Retinopathy

董肖肖¹ 任春蕊² 刘建凤^{1*} 王臣廷¹

Xiaoxiao Dong¹ Chunrui Ren² Jianfeng Liu^{1*} Chenting Wang¹

1. 沧州市人民医院内分泌代谢科 中国·河北 沧州 061000

2. 承德医学院研究生学院 中国·河北 承德 067000

1. Endocrine Metabolism Department of Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China

2. Graduate School of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: **目的:** 探讨甲基乙二醛 (MG) 检测在糖尿病视网膜病变 (DR) 中的诊断价值。**方法:** 选取 2018 年 12 月至 2019 年 12 月于沧州市人民医院内分泌科住院治疗的 T2DM 患者 66 例, 同期健康体检中心正常人群 26 例, 分为正常对照组 (NC, n = 26)、单纯 T2DM 组 (DM, n = 43) 及合并 DR 组 (DN, n = 23), 比较三组一般资料及生化指标。**结果:** NC 组、DM 组、DR 组血清 MG 水平呈逐渐升高趋势 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示, DR 与血清 MG 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示, MG 水平是 DR 的危险因素。**结论:** 血清 MG 水平与 DR 严重程度相关, 是 DR 发生的独立影响因素。

Abstract: Objective: To investigate the diagnostic value of methylglyoxal (MG) in diabetic retinopathy (DR). **Methods:** A total of 66 T2DM patients hospitalized in the Endocrinology Department of Cangzhou People's Hospital from December 2018 to December 2019 were selected, and 26 normal people in the health examination center during the same period. They were divided into normal control group (NC, n = 26), T2DM group (DM, n = 43) and combined DR Group (DN, n = 23). The general data and biochemical parameters of the three groups were compared. **Results:** The serum MG level in NC group, DM group and DR Group was gradually increased ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that diabetic retinopathy was positively correlated with serum MG levels ($P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that MG level was a risk factor for DR. **Conclusion:** Serum MG level is related to the severity of DR and is an independent factor affecting the occurrence of DR.

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 甲基乙二醛

Keywords: type 2 diabetes; diabetic retinopathy; methylglyoxal

DOI: 10.12346/pmr.v5i3.8524

1 引言

糖尿病视网膜病变 (DR) 是糖尿病患者常见微血管并发症之一, 也是成年人获得性失明的主要原因^[1]。甲基乙二醛 (MG) 是一种有毒副产物, 主要通过人体内糖酵解产生, 它属于羰基化合物, 具有较高活性。MG 经过非酶催化过程产生, 并作为磷酸二羟丙酮和甘油醛-3-磷酸的中间体^[2], 与蛋白质残基发生不可逆的交联反应, 这会使蛋白质的理化功能发生变化, 并使一部分蛋白质被降解, 最终形成晚期糖

基化终末产物 (AGEs)^[3,4]。高血糖条件下积累的 AGEs 被认为在 DR 的发病机制中起重要作用, AGEs 的沉积对视网膜血管造成损害, 包括线粒体肿胀、基底膜增厚和周细胞丧失等一系列病理生理过程, AGEs 还会通过影响 VEGF 受体的表达, 影响视网膜功能, 并通过 RAGE 的作用干扰细胞内信号传导, 引发细胞凋亡, 从而导致视网膜神经和血管损伤^[5]。论文探究血清 MG 检测在 DR 中的诊断意义, 旨在为临床 DR 的诊治及预防提供新思路。

【作者简介】董肖肖 (1993-), 女, 中国河北沧州人, 硕士, 主治医师, 从事内分泌代谢病研究。

【通讯作者】刘建凤 (1972-), 女, 中国河北沧州人, 硕士, 主任医师, 从事内分泌代谢病研究。

2 对象与方法

2.1 研究对象

选取2018年12月至2019年12月沧州市人民医院内分泌科住院治疗的2型糖尿病(T2DM)患者66例,均符合1999年WHO T2DM诊断标准,并选取同期的健康管理中心健康体检者为正常对照组(NC)26例。纳入标准:患者精神状态良好,愿意接受详细眼底检查。排除标准:近3个月有糖尿病急性并发症;患有严重的肝肾功能损害;患有1型糖尿病或其他特殊类型糖尿病;由于屈光间质不清无法窥清眼底(如白内障、玻璃体混浊等);患有非糖尿病性眼底病变(如后葡萄膜炎、病理性近视、视网膜色素变性等);处于妊娠或哺乳期;最近有过量食用蜂蜜、饮料、咖啡和含有食品添加剂食物等会对研究结果产生影响的食物。将所有患者分为正常对照组(NC, n = 26)、单纯T2DM组(DM, n = 43)及合并DR组(DN, n = 23)。本研究的实施得到了医院伦理委员会批准,并且所有研究对象均签署了同意书。

2.2 研究方法

我们收集了不同组参与者的年龄、性别、身高、体重、BMI、生化指标等信息。使用ELISA法(上海润裕生物科技)检测参与者血清MG水平。为了检查双眼情况,请眼科专家协助,在排除禁忌症后,应用复方托吡卡胺滴眼液进行散瞳,并结合裂隙灯显微镜配合前置镜检查后部玻璃体和眼底情况,需关注一系列因素,包括视乳头边界的清晰程度、颜色正常与否、是否充血水肿,动静脉走行、比例是否正常,以及视网膜平伏情况等,还观察了有无视网膜裂孔、毛细血管瘤样膨出、出血、硬性渗出、静脉串珠改变和视网膜微血管异常,有无视网膜和视盘新生血管、视网膜前出血、后部

玻璃体积血和牵拉性视网膜脱离等情况。

3 统计学处理

应用SPSS 26.0进行分析,计量资料符合正态分布用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,不符合正态分布用中位数(四分位数间距) $[M(QR)]$ 表示。单因素方差分析(one-way ANOVA)用于多组间两两比较, Pearson 相关分析 MG 水平和其他指标的相关性,二元 Logistic 回归分析 DR 的影响因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 结果

4.1 各组一般生化资料比较

NC组与DM组比较,年龄、性别、BMI、HDL-C、ALT、Cr构成无统计学差异($P > 0.05$),HbA1c、TC、TG、LDL-C差异有统计学意义($P < 0.05$)。DM组与DR组比较,年龄、性别、BMI、HbA1c、TG、LDL-C、HDL-C、ALT、Cr等无统计学差异($P > 0.05$),两组TC、Cr差异存在统计学意义($P < 0.05$)(见表1)。

4.2 各组血清MG水平比较

NC组MG水平比DM组低、DM组MG水平比DR组低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)(见表2)。

4.3 血清MG水平与生化指标之间的关系

MG水平与HbA1c、TG、Cr呈正相关($P < 0.05$),与年龄、性别、BMI、TC、LDL-C、HDL-C、ALT均不相关($P > 0.05$)(见表3)。

4.4 Logistic回归分析DR的影响因素

以DR为因变量,以MG、HbA1c、TG、Cr为自变量,Logistic回归分析显示MG是DR的危险因素(见表4)。

表1 三组一般资料比较

组别	例数 n	年龄(岁)	性别(男%)	BMI(kg/m ²)	HbA1c(%)	TC(mmol/L)
NC组	26	52.27 \pm 10.75	53.8	24.74 \pm 3.05	5.41 \pm 0.35	4.45 \pm 0.43
DM组	43	51.67 \pm 9.96	51.2	26.34 \pm 3.30	8.81 \pm 0.18 ^a	5.28 \pm 0.65 ^a
DR组	23	55.30 \pm 10.79	47.8	25.72 \pm 3.77	9.51 \pm 0.15	4.75 \pm 0.91 ^b
组别	例数 n	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	ALT(U/L)	Cr(μ mol/L)
NC组	26	1.41 \pm 0.20	2.00 \pm 0.37	1.20 \pm 0.23	21.58 \pm 7.33	66.73 \pm 5.79
DM组	43	2.17 \pm 0.58 ^a	2.49 \pm 0.77 ^a	1.28 \pm 0.30	22.72 \pm 7.14	68.12 \pm 6.35
DR组	23	2.22 \pm 0.66	2.22 \pm 0.66	1.18 \pm 0.24	24.87 \pm 5.83	83.26 \pm 17.68 ^b

注: NC组 vs DM组, ^a $P < 0.05$; DM组 vs DR组, ^b $P < 0.05$ 。

表2 血清MG水平两两比较

组别	例数	MG($\bar{x}\pm s, \mu$ g/L)
NC组	26	65.92 \pm 19.85
DM组	43	91.23 \pm 9.71 ^a
DR组	23	121.31 \pm 13.04 ^b

表3 MG水平与临床生化指标的关系

指标	r值	P值
HbA1c	0.620	<0.05
TG	0.298	<0.05
Cr	0.497	<0.05

表 4 DR 相关 Logistic 回归分析

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>OR</i> 值	95%CI	<i>P</i> 值
MG	0.384	0.142	1.468	1.111-1.938	0.007
HbA1c	0.619	0.612	1.857	0.559-6.166	0.312
TG	0.253	1.265	1.288	0.108-15.355	0.841
Cr	0.077	0.093	1.080	0.900-1.295	0.410

5 讨论

T2DM 患病率逐年增高,已成为全球性公共卫生问题^[6]。DR 是 T2DM 常见并发症之一,早期 DR 可能没有明显临床症状,但随病程延长,患者可进展为视力受损、活动受限,且随着 T2DM 患者增多,DR 已逐渐成为中国及世界老年人群致盲的主要原因,严重降低了国民生活质量^[7]。MG 是一种极为活跃的二羰基化合物,主要产生于糖酵解过程中,被普遍视为最具有有效糖化作用的物质之一。近年来,许多研究者表明 MG 与多种疾病的发生和发展密切相关,MG 与糖尿病及其并发症存在关联。

高血糖会增强蛋白质、脂质和核酸的非酶糖基化,导致 AGEs 的形成,AGEs 与 AGEs 受体 (RAGEs) 相互作用,是糖尿病及其并发症产生的一个重要致病介质^[8]。MG 可以使 AGEs 与 RAGEs 相互作用,触发与诱导促炎细胞因子和 / 或氧化应激相关的细胞信号通路^[9],损伤和破坏胰岛细胞而引发糖尿病。胰岛素抵抗指数与 AGEs 及总羰基水平存在显著性关联^[10,11]。本研究得出 DM 组血清 MG 水平显著高于 NC 组,提示在糖尿病患者中 MG 水平会有升高趋势。

既往 Kowluru 和 Mishra 等人研究发现,MG 除了增强生物分子糖基化外,基质金属蛋白酶 (MMPs) 的活性在 DR 进展中也起着关键作用^[12]。Schlotterer 等人发现全身和玻璃体内给药 MG 都会诱导视网膜微血管发生糖尿病样变化^[13]。所以,MG 水平的升高参与了 DR 的发病机制,我们发现与无视网膜病变的糖尿病患者相比,DR 患者的血清中 MG 水平较高。

Erika Kamiya 等人研究发现,通过给大鼠玻璃体内注射 MG 后视网膜血管病理变化的时间过程信息,证实了在糖尿病情况下 MG 水平升高,其可通过 AGE-RAGE 途径直接诱导毛细血管内皮细胞变性,并间接通过损害周细胞维持内皮细胞的功能,导致 DR 进展^[14]。Pearson 相关分析显示,随着患者糖化血红蛋白升高,MG 逐渐升高,且对 DR 组患者进行分析发现,MG 可为 DR 发生的独立影响因素。

综上,DR 患者中较单纯 T2DM 患者可能存在 MG 水平的升高,MG 可作为预测 DR 的潜在生物标志物。但由于纳入样本量较少,且 MG 半衰期约 10min,不同的实验方法及流程可能导致循环中的 MG 水平的报道差异很大,后期仍

需大量实验加以证实 MG 水平对于 DM 及 DR 的潜在意义及价值。

参考文献

- [1] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2012 Mar, 35(3): 556-64.
- [2] 王尧,边艳新.甲基乙二醛与糖尿病及其并发症发病机制的研究现状[J].*中国医药指南*,2021,19(17):14-16+24.
- [3] Vander Jagt DL, Hunsaker LA, Vander Jagt TJ. Inactivation of glutathione reductase by 4-hydroxynonenal and other endogenous aldehydes[J]. *Biochem Pharmacol*, 1997 Apr 25, 53(8): 1133-40.
- [4] Dukic-Stefanovic S, Schinzel R, Riederer P. AGEs in brain ageing: AGE-inhibitors as neuroprotective and anti-dementia drugs?[J]. *Biogerontology*, 2001, 2(1): 19-34.
- [5] Liu BF, Miyata S, Kojima H. Low phagocytic activity of resident peritoneal macrophages in diabetic mice: relevance to the formation of advanced glycation end products[J]. *Diabetes*, 1999 Oct, 48(10): 2074-82.
- [6] 王曼丽,贾竹敏,付留俊,等.2型糖尿病患者并发糖尿病视网膜病变的影响因素分析[J].*临床内科杂志*,2022,39(1):47-49.
- [7] Pires R, Avila S, Jelinek HF. Beyond Lesion-Based Diabetic Retinopathy: A Direct Approach for Referral[J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2017 Jan, 21(1): 193-200.
- [8] Singh VP, Bali A, Singh N. Advanced glycation end products and diabetic complications[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2014 Feb, 18(1): 1-14.
- [9] Chen LJ, Yu J, Wang HJ. Involvement of Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(2): 705-717.
- [10] Tan KC, Shiu SW, Wong Y. Serum advanced glycation end products (AGEs) are associated with insulin resistance[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011 Jul, 27(5): 488-92.
- [11] Sarkar P, Kar K, Mondal MC. Elevated level of carbonyl compounds correlates with insulin resistance in type 2 diabetes[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2010 Dec, 39(12): 909.
- [12] Kowluru RA, Mishra M. Regulation of Matrix Metalloproteinase in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017(148): 67-85.
- [13] Schlotterer A, Kolibabka M, Lin J, Acunman K. Methylglyoxal induces retinopathy-type lesions in the absence of hyperglycemia: studies in a rat model[J]. *FASEB J*, 2019 Mar, 33(3): 4141-4153.
- [14] Kamiya E, Morita A, Mori A. The process of methylglyoxal-induced retinal capillary endothelial cell degeneration in rats[J]. *Microvasc Res*, 2023(146): 104455.