

·指南解读·

美国糖尿病学会 2017 年糖尿病视网膜病变立场声明解读

张新媛 肖新华

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)诊断与治疗的观念,在 2002 年美国糖尿病学会(ADA)发布指南以后的 15 年间有了突破性进展^[1],表现在如下几个方面:(1)常规、广泛应用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)作为评估视网膜病理改变及评估视网膜厚度的有效手段;(2)眼底照相机揭示眼底更大范围的微血管病变;(3)抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)不仅作为治疗水肿累及黄斑中心凹的一线选择,目前也推荐治疗增殖期 DR (proliferative DR, PDR);(4)慢性高血糖不仅导致视网膜血管病变,同时也导致视网膜神经元的损伤,两者为视力下降的共同原因。另外,随着内科药物以及诊疗设备的进步,患者在糖尿病的综合治疗方面获益更多。本次声明由密西根大学 Kellogg 眼科中心的 Thomas Gardner 教授组织,邀请 8 位著名眼科教授如 John Hopkins 医学中心、Wilmer 眼科研究所的 Sharon D. Solomon 教授以及美国国立眼科研究所 Emily Chew 教授等,于 2017 年 3 月发表了最新的 DR 诊断及治疗的立场声明^[2],其内容同时适用于医师及患者。

一、流行病学

DR 为 1 型和 2 型糖尿病所致的高度特异性微血管并发症,其患病率与糖尿病病程及血糖控制情况强相关。基于全球 35 个研究中心于 1980 至 2008 年开展的流行病学研究的 Meta 分析表明,DR 与 PDR 的患病率分别为 35.4% 和 7.5%^[3]。此外,糖尿病也是白内障、青光眼等其他眼部疾病患病的易

感因素。除糖尿病病程以外,DR 发生发展的危险因素还包括慢性高血糖^[4-5]、周围神经病变^[6]、高血压^[7]、血脂异常^[8]。大型人群队列研究发现,严格控制血糖可以预防和减缓 DR 的发生与发展;控制血压也证实可以减缓 2 型糖尿病所致 DR 的发生,但在研究中发现严格控制收缩压在 120 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 以下与目标收缩压控制在 140 mmHg 以下,对 DR 的进程影响没有明显差异,在减缓 DR 进程方面没有明显获益^[9-10]。使用非诺贝特严格控制血脂可以减缓 DR 进程,特别是基线诊断为轻度非增殖性 DR 的患者(non-proliferative DR, NPDR)^[8]。

妊娠及青春期可加速 DR 发展^[11-12]。近期研究未完全证实白内障摘除术可加速 DR 的发生与发展,特别是近年来抗 VEGF 药物对于糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)以及 PDR 已成为常规治疗,因此白内障摘除术是否对 DR 的进程有影响还未得到循证医学证据支持^[13]。

DR 的分期仍沿用 2002 年美国 ADA 的分期标准(表 1)。

二、善用循证资源,特别是来自于人群队列研究、长期随访的循证研究

长期随访队列研究如著名的威斯康森 DR 流行病学研究(Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy, WESDR)^[14],自 1997 年开始入组 1 型糖尿病患者,随访时间长达 25 年,第一个证实糖尿病病程是 DR 发生发展的危险因素。

糖尿病并发症控制研究(the Diabetes Control and Complications, DCCT)以及英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)均证实严格的血糖控制可使糖尿病患者在 DR 并发症的防控方面长期获益(代谢记忆现象)。最近糖尿病心血管并发症防控研究(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD)也证实强化血糖控制,可减少 10 年病程的 2 型糖尿

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.07.003

基金项目:国家自然科学基金(81570850);国家科技部国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究(2016YFC1305604)

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所(张新媛);中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院内分泌科(肖新华)

通信作者:张新媛, Email: mmzxy2010@163.com;肖新华, Email: xiaoxh2014@vip.163.com

病患者 DR 进展的风险^[9]。

UKPDS 证实严格控制血压可减少 37% 的微血管并发症发生,包括 DR 以及临床有意义的糖尿病黄斑水肿 (significant diabetic macular edema, SDME) (血压从 154 mmHg 降到 144 mmHg)^[15]。但 ACCORD 研究并未发现控制收缩压在 120 mmHg 以下与目标收缩压控制在 140 mmHg 以下在 DR 防控方面的差异^[9]。

非诺贝特干预及降低糖尿病并发症研究 (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, FIELD)、ACCORD 研究证实严格控制血脂对糖尿病心血管发病风险无明显影响,但可以阻止 DR 病程,明显降低糖尿病视网膜膜早期干预研究 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, EDTRS) 分级的严重程度,也可降低 DME 的发生与发展。但需真实世界研究提供更多证据。指南建议眼科医生与内分泌医生共同决定是否将其作为治疗 DR 的药物 (在获批适应证的前提下)。

DCCT、UKPDS 以及 ACCORD 研究都证实,严格控制血糖、血压及血脂并不能完全阻止 DR 的发生,但可降低 DR 的发生与发展风险。呼吁眼科与内科医师协同治疗 DR。

三、指南强调:注重眼底筛查

1. 筛查时机与策略:取决于是否存在 DR 的风险因素,以及发病及进展的速度 (表 2)。

诊断 1 型糖尿病的最初 3~5 年内很少发生

DR,即使青春期前即诊断为 1 型糖尿病的患者,其发生威胁视力的 DR 几率也很低,所以 1 型糖尿病患者确诊的 5 年内需要散瞳进行眼底检查。

1/5 的患者在诊断 2 型糖尿病时可发现 DR。2 型糖尿病发病隐匿,患者在诊断时可能已经有很长病史,所以一旦诊断为 2 型糖尿病即应到眼科散瞳查眼底。在初筛以后的随诊中,无论 1 型或 2 型糖尿病并发生轻度 DR 或无 DR 患者,每年都应进行筛查以排除 DR 的发生。一旦 DR 出现进展,筛查频率应增加。

妊娠可加速 1 型或 2 型糖尿病 DR 的进程。如在孕期诊断为妊娠期糖尿病,孕期通常不需进行眼底筛查,因为妊娠期糖尿病导致 DR 的几率很低。但是,如果妊娠前已经诊断为糖尿病,无论 1 型还是 2 型糖尿病患者,妊娠的前 3 个月要进行第一次眼底检查,根据病情确定随访的时间间隔。过快、严格的血糖控制可能会加速已存在的 DR 病程进展。

定期随访、早期及时治疗,可以控制 98% 的视力丧失。发现 DR 时应推荐患者至眼科进行详细的检查,包括裂隙灯检查、90D/78D、间接检眼镜检查,必要时进行 OCT 以及眼底荧光血管造影检查。

2. 眼底照相在诊断 DR 中的作用:具体作用在指南中有明确建议 (表 3)。

四、抗 VEGF 玻璃体注药时代以及激光光凝术

1. 局灶性激光光凝已成为治疗有临床意义的糖尿病性黄斑水肿的有效手段。当水肿位于黄斑 500 μm 之内就应进行激光光凝。ETDRS 研究表

表 1 糖尿病视网膜病变 (DR) 分期标准

分期	描述
轻度 NPDR	微小动脉瘤,通常发生在疾病早期,可导致液体渗漏
中度 NPDR	随病程进展,供氧视网膜血管可发生水肿及变形,并且失去供血能力,导致特征性视网膜微血管病变,并加重或促进黄斑水肿生成
重度 NPDR	血管阻塞范围扩大,导致视网膜无灌注区扩大。这些区域可释放促视网膜新生血管生成生长因子,导致视网膜新生血管的生成
PDR	由视网膜释放的生长因子可促使新生血管在视网膜内表面及玻璃体内增殖,沿视网膜内表面生长并进入玻璃体。眼内渗出增多。新生血管相对脆弱,更易发生渗出及出血。随着瘢痕组织收缩可引起视网膜与下层组织的分离,视网膜脱离可引起永久视力损伤

注:PDR:增殖期 DR;NPDR:非增殖期 DR

表 2 针对 1、2 型及妊娠糖尿病患者进行眼底筛查时间节点的建议

• 1 型糖尿病成年患者在糖尿病发病 5 年内,应通过眼科医师或验光师进行散瞳和全面的眼科检查 (B) • 2 型糖尿病患者糖尿病确诊时,应通过眼科医师或验光师进行散瞳、全面的眼科检查 (B) • 糖尿病患者可以考虑每 2 年进行一次眼科检查。如果已出现 DR,1 型或 2 型糖尿病患者至少每年一次由眼科医师或验光师散瞳眼底检查。对于 DR 正在进展或已威胁视力的患者,应该考虑增加检查频次 (B) • 对于备孕或已经怀孕的 1 型或 2 型糖尿病患者,应该告知妊娠期间 DR 有发生/进展的风险 (B) • 1 型或 2 型糖尿病患者备孕时或妊娠早期应该进行眼科检查,且在妊娠各期和产后根据 DR 病变的程度决定 1 年内监测 DR 的频次 (B) • 虽然眼底照相可以作为筛查工具,但不能代替全面的眼科检查。因此,糖尿病患者至少在发病初始及之后定期进行全面的眼科检查,时间间隔由眼科医师推荐 (E)

注:B、E 循证医学证据分别为 B 级及 E 级;DR:糖尿病视网膜病变

明:对于有意义的黄斑水肿,激光治疗是防止其导致视力丧失的必要治疗手段。目前,干预的窗口期并非是有意义的黄斑水肿,而是黄斑水肿影响黄斑中心凹及其 1 mm 之内,这时应进行必要的干预。累及黄斑中心凹的黄斑水肿,抗 VEGF 治疗是目前标准的一线治疗,比单独激光治疗或联合激光治疗都有效^[16-17]。目前,市场已通过美国食品药品监督管理局认证的治疗黄斑水肿的抗 VEGF 药物有:雷珠单抗、贝伐单抗及阿柏西普。糖尿病视网膜病变临床网络(The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, DRCR.net)研究证实,对于视力较好的患者(>0.5),三者对于提高患者视力的作用差异无统计学意义;但是对于视力稍差的患者(<0.4),阿柏西普对于提高患者视力有明显优势。联合不同药物或缓释玻璃体内药物、改变用药方式如口服或点药,均在临床观察之中。目前有 3 项 RCT 研究对玻璃体腔注射激素治疗累及黄斑的黄斑水肿进行观察,缓释地塞米松以及醋酸氟轻松都已经被美国食品药品监督管理局批准。患者治疗的最终目的是为了保护现有或提高视力,应用激素会导致白内障、青光眼并发症的增加,因此,此类药物不推荐作为黄斑水肿的一线用药(表 4)。

2. 如何处理 PDR: PDR 是影响视力的主要原因。初次检查的结果非常有意义。检查的特征性病变为是否有视盘新生血管、视盘新生血管是否≥1/4 象限、视盘新生血管是否伴玻璃体出血、玻璃体出血是否伴视网膜新生血管>1.5 视盘直径。

早期筛查十分必要。2 型糖尿病患者,诊断为

高风险 PDR 时,早期全视网膜光凝(panretinal photocoagulation, PRP)非常重要。激光治疗已公认为达到或尚未达到高风险 DR 时的有效治疗手段。虽然 PRP 已经成为治疗 PDR 的金标准,但是大量临床观察发现,抗 VEGF 治疗不仅可以迅速消退视网膜新生血管,在治疗黄斑水肿的观察中发现,抗 VEGF 治疗还可以显著消退视盘新生血管。DRCR.net 研究比较了玻璃体内注射雷珠单抗与 PRP 治疗 PDR 发现,在随访 2 年时,虽无统计学意义,但抗 VEGF 治疗组平均视力要好于 PRP 组。另外 PRP 组视野丧失,玻璃体切除手术率等均比抗 VEGF 治疗发生率高。另外,相较于类珠单抗组,接受 PRP 治疗组 28%(类珠单抗:9%)的眼在 2 年内发生糖尿病黄斑水肿几率要高。至少 2 年内,玻璃体内注射抗 VEGF 治疗可以作为 PRP 治疗外的有效手段。但是,应用时需要考虑随访周期需要缩短、治疗费用以及患者的选择等因素,因其都是除安全性、有效性之外需要慎重考虑的。一个成功的 PRP 术通常随访时间少,但是玻璃体注药却需要多次随访、多次治疗以达到缓解 PDR 进展的目的。PRP 的花费小于雷珠单抗治疗,眼内炎出现的几率也很低。但是,当黄斑水肿存在时,抗 VEGF 对黄斑水肿及 PDR 均具有治疗作用(表 3-5)。

五、关于 DR 的随访及治疗的费用问题

对于传统的激光治疗和筛查来说,费用问题无需考虑过多。目前主要面临的是远程会诊问题,远程医疗是否需要增加频率、能否为眼科医师提供帮助尚在讨论中。虽然目前尚未达成共识,但是至少

表 3 糖尿病视网膜病变(DR)的诊断及筛查中恰当应用眼底照相的建议

●眼底照相推荐用于当地医院缺乏有资质的眼科医师时,为眼部筛查的有效措施 ●眼底照相可以筛出具有临床意义的 DR,应由有经验的眼科医师读片 ●眼底照相可提高 DR 的诊疗效率,可使专家们进行复杂性疾病的诊断及治疗 ●眼底照相可以减少进一步的检查费用以及治疗费用,可用于患者的随访,不论眼底检查是否发现病变,眼底随诊都非常必要 ●眼底照相不能代替门诊检查,门诊复查非常必要。当照片质量差或已经发现 DR,门诊随访十分必要 ●眼底照相是一项简便常用的眼科检查,应在初诊时进行,或由眼科医师推荐照相频率 ●眼底检查的结果应记录在病历中,并在必要时交给有经验的眼科医师查阅。优化的血糖、血压以及血脂控制,定期的眼底检查,对于减少糖尿病患者 DR 的发生非常必要。另外,对于已经出现糖尿病黄斑水肿和 PDR 的患者,应增加随访频率

注:PDR:增殖期糖尿病视网膜病变

表 4 糖尿病视网膜病变(DR)的干预策略建议

●如眼底诊为:黄斑水肿,重度 NPDR, PDR,应及时转诊给具有 DR 管理和治疗经验的眼科医师(A) ●激光光凝术治疗可降低高危 PDR 患者和部分重度 NPDR 患者的视力丧失风险(A) ●累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿(发生在黄斑中心凹下且可能威胁视力),是玻璃体内注射抗血管内皮生长因子的治疗指征(A) ●阿司匹林不会增加视网膜出血风险,因此,出现视网膜病变不是使用阿司匹林用于心血管保护的禁忌证(A)
--

注:A:循证医学证据 A 级;NPDR:非增殖期 DR;PDR:增殖期 DR

表 5 关于不同分期的糖尿病视网膜病变(DR)的转诊及治疗的建议

指征	转诊至眼科医师	随访	眼内治疗推荐 ^a
无 DR	1 年内	每 1~2 年	无
轻度 NPDR	1 年内	每年	无
中度 NPDR	3~6 个月内	每 6~9 个月	无
重度 NPDR	立即	每 3~6 个月	2 型糖尿病患者可以考虑早期 PRP
PDR	立即	每 3 个月	PRP 或者玻璃体内注射抗 VEGF 治疗,尤其是存在高危特征时
无 DME	1 年内	每 1~2 年	无
非 CIDME	3~6 个月内	每 6 个月	无,但要密切观察是否进展至 CIDME
CIDME	立即	每 1~4 个月	对于大多数患者,玻璃体内抗 VEGF 为一线治疗。使用抗 VEGF 治疗后仍持续有 CIDME,考虑黄斑激光治疗作为辅助治疗。对于某些患者,玻璃体内皮质类固醇治疗可作为另一种选择

注:NPDR:非增殖期糖尿病视网膜病变;PDR:增殖期糖尿病视网膜病变;DME:糖尿病性黄斑水肿;CIDME:累及黄斑中心凹的糖尿病性黄斑水肿;PRP:全视网膜激光凝固术;VEGF:血管内皮生长因子;^a除了优化血糖、血脂和血压控制外,还应教育患者定期随访的重要性,不管是否存在视觉症状

对于医师与患者比例差距悬殊地区,远程医疗是一个有效手段。

抗 VEGF 治疗费用问题是一个焦点,已经证实眼部多次抗 VEGF 治疗远比激光治疗黄斑水肿有效,但能否将其作为首选,仍需进行更多药物经济学相关研究。

参 考 文 献

- [1] Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002[J]. Diabetes Care, 2002, 25 Suppl 1: S1-147.
- [2] Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2017, 40(3): 412-418. DOI: 10.2337/dci16-2641.
- [3] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 556-564. DOI: 10.2337/dci11-1909.
- [4] Harris Nwanyanwu K, Talwar N, Gardner TW, et al. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy[J]. Diabetes Care, 2013, 36(6): 1562-1568. DOI: 10.2337/dci12-0790.
- [5] Klein R, Lee KE, Gangnon RE, et al. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy[J]. Ophthalmology, 2010, 117(1): 63-70. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.06.051.
- [6] Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, et al. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM[J]. Am J Kidney Dis, 1998, 31(6): 947-953.
- [7] Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies[J]. Ophthalmology, 2005, 112(5): 799-805.
- [8] Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in

persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study[J]. Ophthalmology, 2014, 121(12): 2443-2451. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.019.

- [9] Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2010, 363(3): 233-244. DOI: 10.1056/NEJMoa1001288.
- [10] Do DV, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy[J]. Sao Paulo Med J, 2015, 133(3): 278-279. DOI: 10.1590/1516-3180.20151333T1.
- [11] Group CT. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial[J]. Diabetes Care, 2000, 23(8): 1084-1091.
- [12] Goldstein DE, Blinder KJ, Ide CH, et al. Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus: results of a 12-year longitudinal study[J]. Ophthalmology, 1993, 100(8): 1125-1131.
- [13] Rashid S, Young LH. Progression of diabetic retinopathy and maculopathy after phacoemulsification surgery[J]. Int Ophthalmol Clin, 2010, 50(1): 155-166. DOI: 10.1097/IIO.0b013e3181c555cf.
- [14] Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes[J]. Ophthalmology, 2008, 115(11): 1859-1168. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.08.023.
- [15] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. [J]. BMJ, 1998, 317(7160): 703-713.
- [16] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema[J]. Ophthalmology, 2010, 117(6): 1064-1077.e35. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.031.
- [17] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE[J]. Ophthalmology, 2012, 119(4): 789-801. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.

(收稿日期: 2017-06-07)

(本文编辑: 杨颖)