

糖化血红蛋白变异指数与糖尿病视网膜病变严重程度的相关性研究

何静, 雷春燕, 张美霞

四川大学华西医院 眼科, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 探讨糖化血红蛋白变异指数(hemoglobin glycation index, HGI)与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)视网膜病变、黄斑水肿严重程度的相关性。**方法** 收集 T2DM 患者 294 例纳入研究,根据国际眼科学会(2022 年)糖尿病视网膜病变诊断标准分为增殖期糖尿病视网膜病变组(proliferative diabetic retinopathy, PDR)、非增殖期糖尿病视网膜病变组(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)、无微血管病变组(no microangiopathy, NC)。其中 DR 严重程度:轻度 NPDR<中度 NPDR<重度 NPDR<PDR。根据国际对糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的分级标准分为累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿组(central involved diabetic macular edema, CI-DME)、未累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿组(non-central involved diabetic macular edema, NCI-DME)、无糖尿病性黄斑水肿组(no macular edema, NDME)。其中 DME 严重程度:NCI-DME<CI-DME。采集一般临床资料,计算并分析 HGI 在各组之间的差异。**结果** NPDR 组、PDR 组 HGI 显著高于 NC 组,且 PDR 组 HGI 高于 NPDR 组。NCI-DME 组、CI-DME 组 HGI 显著高于 NDME 组,且 CI-DME 组 HGI 高于 NCI-DME 组。单因素 Logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程($P<0.01$)、体质量指数($P=0.01$)、舒张压($P=0.04$)、HGI ($P=0.01$)、空腹血糖($P=0.04$)、HbA1c($P=0.01$)与 T2DM 患者发生糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)差异有统计学意义;HGI 与 DR 严重程度差异有统计学意义($P<0.001$)。**结论** HGI 与 DR、DME 的严重程度密切相关。

关键词: 糖化血红蛋白变异指数;糖尿病视网膜病变;黄斑水肿;黄斑中心凹厚度

中图分类号:R774.1;R587.1

文献标志码:A

文章编号:1673-3770(2024)02-0034-07

引用格式:何静,雷春燕,张美霞.糖化血红蛋白变异指数与糖尿病视网膜病变严重程度的相关性研究[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2024,38(2):34-40. HE Jing, LEI Chunyan, ZHANG Meixia. Association of glycosylated hemoglobin variation index with diabetic retinopathy severity[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(2):34-40.

Association of glycosylated hemoglobin variation index with diabetic retinopathy severity

HE Jing, LEI Chunyan, ZHANG Meixia

Department of Ophthalmology, West China School of Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Abstract: Objective This study investigated the correlation between hemoglobin variation index (HGI) and the severity of retinopathy and macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 294 T2DM patients were enrolled. Based on the 2022 International Academy of Ophthalmology diagnostic criteria for diabetic retinopathy (DR), patients were classified into: proliferative DR (PDR), non-PDR (NPDR), and no microangiopathy (NC). DR severity was further categorized as mild NPDR, moderate NPDR, severe NPDR, and PDR. According to the international grading standards for diabetic macular edema (DME), patients were categorized as: central involved DME (CI-DME), non-central involved DME (NCI-DME), and no central involved DME (NDME). DME severity: NCI-DME < CI-DME. General clinical data were collected, and HGI differences between groups were analyzed. **Results** Patients with NPDR and PDR group had significantly higher HGI than those with NC. PDR patients had higher HGI than NPDR patients. Similarly, NCI-DME and CI-DME patients had significantly higher HGI than NDME patients, with CI-DME having the highest HGI. Univariate Logistic regression analysis revealed significant correlations between the presence of DR and T2DM, course of diabetes ($P<0.01$), body mass index ($P=0.01$), diastolic blood pressure ($P=0.04$), HGI ($P=0.01$), fasting plasma glucose ($P=0.04$), and HbA1c ($P=0.01$). Additionally, a significant correlation ($P<0.001$) was found between HGI and DR severity. **Conclusion** HGI is closely associated with the severity of both DR and DME in T2DM patients.

Key words: Glycated hemoglobin variation index; Diabetic retinopathy; Macular edema; Macular fovea thickness

收稿日期:2023-09-22

基金课题:四川省黄斑病临床医学研究中心(2021ZYD0110)

通信作者:张美霞. E-mail:meixiazhang@foxmail.com

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是成年人低视力和致盲的主要原因,降低患者的生活质量^[1-2]。DR、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)程度越严重,视力损害越严重。

DR 的发生发展与长期高血糖相关^[3]。糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)作为评估血糖控制的指标在临床广泛使用。然而越来越多的研究表明 HbA1c 无法完全解释平均血糖浓度^[4-6]。因此糖化血红蛋白变异指数(hemoglobin glycation index, HGI)被提出以评估 HbA1c 生物变异。目前已有研究证实 HGI 是评估糖尿病患者慢性微血管病变的实用生物标志物^[7-9],但缺少关于 HGI 与 DR、DME 严重程度间的研究。

故本研究主要探讨 HGI 与无微血管病变组(no microangiopathy, NC)、轻度非增殖期糖尿病视网膜病变组(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)、中度 NPDR、重度 NPDR、增殖期糖尿病视网膜病变组(proliferative diabetic retinopathy, PDR)以及无糖尿病性黄斑水肿组(no macular edema, NDME)、未累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿组(non-central involved diabetic macular edema, NCI-DME)、累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿组(central involved diabetic macular edema, CI-DME)之间的相关性,以期为预防和治疗 PDR、CI-DME 提供新思路,降低其发生的概率,减缓糖尿病患者视力损伤的速度。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集于 2019 年 1 月至 2023 年 3 月间在四川大学华西医院内分泌科住院治疗的 294 例 T2DM 患者,其中男 181 例、女 113 例;29~83 岁,平均(57.3±11.6)岁。根据国际眼科学会(2022 年)糖尿病视网膜病变诊断标准分为 PDR 19 例、NPDR 72 例、NC 203 例。根据国际对 DME 的分级标准分为 CI-DME 24 例、NCI-DME 41 例、NDME 229 例。

纳入标准:符合世界卫生组织(1999 年)T2DM 诊断标准。

排除标准:除患有孕期糖尿病、1 型糖尿病、贫血、感染、心脑血管急症、癌症、严重肝病、除 DR 外的视网膜血管病变、视神经病变、黄斑病变、自身免疫性或免疫缺陷性疾病史、全身使用激素等可能影响血糖者。

1.2 方法

收集患者糖尿病病程、血压、性别、年龄、身高和体质量、FPG、HbA1c、血脂数据(低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等基线数据,计算体质量指数(body mass index, BMI)。

次日清晨采集患者空腹静脉 5 mL,葡萄糖己糖激酶法测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、高效液相色谱法测定 HbA1c,采用奥林巴斯 5800 全自动生化分析仪测定血脂。

既往的 Pearson 相关性分析认为 HbA1c 与 FPG 之间存在正相关关系。通过线性回归方程,得出结论:HbA1c (%) = 5.286 + 0.437 × FPG (mmol/L), R² = 0.281。HGI = 实际 HbA1c - 预测 HbA1c^[10]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 27.0 软件。通过方差分析计算数据平均值并进行组间差异性分析。HGI 与 DR、DME 的关系用单因素及多因素 Logistic 回归分析评估。HGI 轻、中、重 NPDR 组、PDR 组的关系用有序 Logistic 回归分析评估。检验水准选取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基线资料比较

各组间性别($P = 0.99$)、年龄($P = 0.93$)、TG($P = 0.59$)、LDL-C($P = 0.24$)、HDL-C($P = 0.09$)无统计学意义。与 NC 组比较, NPDR 组病程($P < 0.01$)、BMI($P = 0.01$)、舒张压($P = 0.04$)、Hb1Ac($P = 0.01$)有统计学意义, PDR 组收缩压($P = 0.01$)、FPG($P = 0.04$)有统计学意义。PDR 组与 NPDR 相比收缩压($P = 0.01$)、舒张压($P = 0.02$)有统计学意义。见表 1。

表 1 各组患者基线数据比较
Table 1 Comparison of baseline data across groups

参数	NC	NPDR	PDR
男/例	125	45	11
女/例	78	27	8
年龄/岁	57.44±11.22	57.47±10.84	57.94±13.11
病程/年	7.42±6.84	11.30±5.97 ^①	8.53±7.05

续表

参数	NC	NPDR	PDR
BMI/(kg/m ²)	24.83±3.26	23.36±3.59 ^①	24.35±3.73
收缩压/mmHg	136.74±18.15	132.89±21.16	148.53±21.88 ^{①②}
舒张压/mmHg	86.15±12.21	81.21±11.28 ^①	89.12±14.03 ^②
TG/(mmol/L)	2.52±2.45	2.93±8.23	2.53±2.46
HDL-C/(mmol/L)	1.14±0.29	1.21±0.33	1.23±0.43
LDL-C/(mmol/L)	3.13±1.02	3.29±1.09	3.29±0.84
FPG/(mmol/L)	12.70±5.70	11.48±5.22	8.98±3.80 ^①
HbA1c/%	9.66±2.10	10.31±2.57 ^①	10.56±1.43

①与 NC 组比较, $P < 0.05$ 。②与 NPDR 组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 HGI 与糖尿病视网膜病变的关系

NC 组 HGI 平均值为 -1.177 ± 2.062 、NPDR 组为 0.008 ± 2.642 、PDR 组为 1.346 ± 1.775 , 各组间方差分析均有统计学意义 ($P = 0.01$)。PDR 组、NPDR 组 HGI 显著高于 NC 组 ($P < 0.05$), 且 PDR 组 HGI 高于 NPDR 组 ($P = 0.01$)。

进行影响 DR 的单因素二分类 Logistic 回归分

析, T2DM 患者发生 DR 的影响因素有病程、BMI、舒张压、HGI、FPG、HbA1c (见表 2)。排除混杂因素的多因素二分类 Logistic 回归分析结果显示, 发生 DR 的影响因素是 HGI、病程 (因 HbA1c 与 HGI 之间存在线性关系, 故多因素分析中不再纳入)。见表 3。

表 2 影响 DR 的单因素二分类 Logistic 回归分析

Table 2 Univariate binary Logistic regression analysis of factors associated with DR

参数	β	OR	P	95% CI
性别	0.002	1.002	0.995	0.603~1.665
年龄/岁	0.001	1.001	0.929	0.978~1.024
病程/年	0.071	1.074	<0.001	1.032~1.116
BMI/(kg/m ²)	-0.119	0.888	0.008	0.813~0.970
收缩压/mmHg	-0.002	0.998	0.801	0.985~1.012
舒张压/mmHg	-0.023	0.977	0.043	0.955~0.999
TG/(mmol/L)	-0.005	0.995	0.681	0.969~1.021
HDL-C/(mmol/L)	0.748	2.114	0.095	0.878~5.087
LDL-C/(mmol/L)	0.151	1.163	0.235	0.906~1.492
FPG/(mmol/L)	-0.061	0.940	0.014	0.895~0.988
HbA1c/%	0.146	1.157	0.012	1.032~1.297
HGI/%	0.306	1.358	<0.001	11.198~1.538

表 3 影响 DR 的多因素二分类 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate binary Logistic regression analysis of factors associated with DR

参数	β	OR	P	95% CI
HGI/%	0.373	1.453	<0.001	1.222~1.727
病程/年	0.078	1.081	0.001	1.032~1.133
舒张压/mmHg	-0.014	0.986	0.317	0.959~1.014
BMI/(kg/m ²)	-0.085	0.919	0.078	0.836~1.010
FPG/(mmol/L)	0.043	1.004	0.225	0.974~1.120

注: 多因素 Logistic 回归模型校正了病程、BMI、舒张压、FPG。

2.3 HGI 与糖尿病视网膜病变严重程度的关系

为了进一步验证 HGI 与 DR 严重程度的关系, 将 NPDR 组再次分为轻度 NPDR 组 36 例、中度 NPDR 组 12 例、重度 NPDR 组 24 例。将轻、中、重

NPDR 组、PDR 组进行有序回归分析, HGI 是 DR 严重程度的影响因素 (因 HbA1c 与 HGI 之间存在线性关系, 故多因素分析中不再纳入)。见表 4、表 5。

表 4 影响 DR 严重程度的单因素有序分类 Logistic 回归分析

Table 4 Ordinal Logistic regression analysis of single factors associated with DR severity

参数	β	Wald χ^2	<i>P</i>	95%CI
HGI/%	0.401	19.116	<0.001	0.221~0.581
HbA1c/%	0.220	6.739	0.009	0.054~0.387
LDL-C/(mmol/L)	-0.015	0.006	0.941	-0.399~0.370
HDL-C/(mmol/L)	0.111	0.033	0.857	-1.096~1.318
TG/(mmol/L)	-0.033	0.662	0.416	-0.114~0.047
BMI/(kg/m ²)	0.016	0.074	0.786	-0.099~0.130
年龄/岁	0.001	0.003	0.955	-0.034~0.036
病程/年	-0.014	0.178	0.673	-0.076~0.049
收缩压/mmHg	0.021	5.119	0.024	0.003~0.040
舒张压/mmHg	0.042	5.945	0.015	0.008~0.176
降糖措施				
口服	-0.348	0.622	0.575	-1.567~0.870
口服+皮下注射	0.018	0.676	0.978	-1.306~1.343
皮下注射(参照组)	1.000			
性别				
男	-0.066	0.029	0.866	-0.833~0.701
女(参照组)	1.000			

表 5 影响 DR 严重程度的多因素有序分类 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of factors associated with DR severity

参数	β	Wald χ^2	<i>P</i>	95%CI
截距 1 [DR 程度=轻]	3.516	4.912	0.027	0.407~6.626
截距 2 [DR 程度=中]	4.237	6.981	0.008	1.094~7.380
截距 3 [DR 程度=重]	5.904	12.432	<0.001	2.622~9.186
HGI/%	0.390	17.202	<0.001	0.206~0.575
收缩压/mmHg	0.014	1.228	0.268	-0.011~0.039
舒张压/mmHg	0.025	1.212	0.271	-0.020~0.070

2.4 HGI 与黄斑水肿类型的关系

NDME 组、NCI-DME 组、CI-DME 组的 HGI 平均值分别为 -1.062 ± 2.202 、 -0.182 ± 2.019 、 1.576 ± 2.462 。NCI-DME 组、CI-DME 组 HGI 显著高于 NDME 组 ($P=0.01$)，且 CI-DME 组 HGI

高于 NCI-DME 组 ($P=0.01$)。将 NDME 组、NCI-DME 组、CI-DME 组进行有序回归分析，HGI、病程与黄斑水肿严重程度具有相关性(因 HbA1c 与 HGI 之间存在线性关系，故多因素分析中不再纳入)。见表 6、表 7。

表 6 影响黄斑水肿严重程度的单因素有序分类 Logistic 回归分析

Table 6 Ordinal Logistic regression analysis of single factors associated with macular edema severity

参数	β	Wald χ^2	<i>P</i>	95%CI
HGI/%	-0.259	15.622	<0.001	-0.387~-0.131
HbA1c/%	-0.193	8.903	0.003	-0.319~-0.066
LDL-C/(mmol/L)	-0.204	2.208	0.137	-0.472~0.065
HDL-C/(mmol/L)	-0.794	2.837	0.092	-1.718~0.130
TG/(mmol/L)	0.096	1.407	0.236	-0.063~0.254
BMI/(kg/m ²)	0.111	4.948	0.026	0.013~0.208
年龄/岁	0.000	0.000	0.993	-0.026~0.026
病程/年	-0.053	6.494	0.011	-0.094~-0.012
收缩压/mmHg	0.003	0.142	0.706	-0.012~0.018
舒张压/mmHg	0.023	3.050	0.081	-0.003~0.048

续表

参数	β	Wald χ^2	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
降糖措施				
口服	-0.373	0.704	0.402	-1.243~0.498
口服+皮下注射	-0.395	0.676	0.609	-1.388~0.598
皮下注射(参照组)	1.000			
性别				
男	-0.192	0.437	0.509	-0.763~0.378
女(参照组)	1.000			

表 7 影响黄斑水肿严重程度的多因素有序分类 Logistic 回归分析

Table 7 Multivariate Logistic regression analysis of factors associated with macular edema severity

参数	β	Wald χ^2	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
截距 1 [黄斑类型=一般]	-0.184	0.021	0.884	-2.662~2.293
截距 2 [黄斑类型=严重]	0.332	0.069	0.793	-2.143~2.807
HGI/%	-0.198	7.360	0.007	-0.340~-0.055
BMI/(kg/m ²)	0.088	2.931	0.087	-0.013~0.189
病程/年	-0.052	4.946	0.026	-0.097~-0.006

2.5 HGI 与黄斑中心凹厚度的关系

除混杂因素后进行多因素分析,HGI 是黄斑中心凹厚度的影响因素,见表 9。

对黄斑中心凹厚度进行单因素线性回归分析,

HGI、BMI、病程、舒张压是其影响因素,见表 8。排

表 8 影响黄斑中心凹厚度的单因素线性回归分析

Table 8 Univariate linear regression analysis of factors associated with macular fovea thickness

参数	β	标准误	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
HGI/%	6.030	1.800	<0.001	2.486~9.573
HbA1c/%	1.993	1.922	0.301	-1.789~5.775
LDL-C/(mmol/L)	-0.787	4.046	0.846	-8.752~7.178
HDL-C/(mmol/L)	3.708	15.014	0.805	-25.873~33.288
TG/(mmol/L)	-0.135	0.320	0.674	-0.766~0.496
BMI/(kg/m ²)	-2.650	1.285	0.040	-5.181~-0.120
年龄/岁	0.569	0.397	0.153	-0.213~1.350
病程/年	1.323	0.654	0.044	0.036~2.610
收缩压/mmHg	-0.044	0.231	0.848	-0.499~0.410
舒张压/mmHg	-0.867	0.361	0.017	-1.578~-0.157
降糖措施	-3.385	5.795	0.560	-14.790~8.019
性别	8.958	8.708	1.029	-8.180~26.097

表 9 影响黄斑中心凹厚度的多因素线性回归分析

Table 9 Multivariate linear regression analysis of factors associated with macular foveal thickness

参数	β	标准误	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
HGI/%	4.957	1.962	0.012	1.092~8.822
BMI/(kg/m ²)	-1.752	1.300	0.179	-4.312~0.809
病程/年	1.159	0.644	0.073	-0.111~2.428
舒张压/mmHg	-0.498	0.371	0.180	-1.229~0.232

3 讨论

视网膜病变是影响 T2DM 患者视力的主要原因。本研究所得出的 DR、NPDR、PDR 患病率与全球近年流行病学调查结果接近,分别是 30.95%、24.49%、6.46%^[11]。

既往研究证实高 HbA1c 水平与 DR 的发生相关^[12]。HbA1c 可能会受到多种因素的影响,包括遗传因素、不同种族间 HbA1c 率或红细胞存活率差异等^[13-14]。所以有研究提出以评估 HbA1c 变异的指标来更客观地反映机体内葡萄糖的代谢状态,即 HGI^[7]。目前已有一些研究证实 HGI 与 T2DM 患

者发生 DR 具有相关性,甚至是独立危险因素^[15]。陈晓正等^[10]发现 HGI 能预测 DR 的发病风险,且比 HbA1c 对 T2DM 微血管病变的预测价值更大 ($OR=5.136, 95\%CI:3.105\sim 11.279, P<0.01$)。

但目前国内外鲜有研究证实 HGI 与 DR、DME 严重程度的关系。故本研究通过回归分析,探究 HGI 与糖尿病视网膜病变及其严重程度、黄斑中心凹厚度、黄斑水肿类型的关系,发现 HGI、病程与 DR 具有相关性;HGI 与 DR 严重程度具有相关性;HGI、病程与黄斑水肿严重程度具有相关性;HGI 与黄斑中心凹厚度具有相关性。HGI 越高,DR、DME 严重的概率越大,黄斑中心凹厚度越大。探究其原因,与持续高血糖及氧化应激的共同作用相关。

HGI 水平可以反映血红蛋白糖基化反应的程度,其与糖尿病患者体内糖基化终末产物水平呈正相关,持续血糖浓度升高会通过晚期糖基化终末产物途径增强体内氧化应激反应程度,进而造成交感神经兴奋性增加,引发神经细胞损伤,最终引发微血管病变。

HbA1c 变异通过“代谢记忆”效应,如氧化应激机制等,增加微血管并发症的风险。活性氧作为信号放大器,会启动蛋白激酶 c 等,从而导致血管通透性增加、微血管异常、新生血管形成以及细胞凋亡一系列反应,损害视网膜色素上皮细胞,导致 DR、DME 的发生发展^[16-20]。

持续高血糖会破坏体内平衡调节,使 VEGF 和 TGF- β 1 表达增加、诱导周细胞的凋亡和血-视网膜屏障的破坏、激活人视网膜色素上皮细胞株 (ARPE-19) 的细胞自噬,引起血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, ECs) 改变^[21-23],促进视网膜内皮细胞再增殖和新生血管生成。

持续高血糖会引起 ECs 改变,其中一种特殊模式被称为内皮-间充质转化 (endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT),内皮细胞从正常内皮表型向间充质样表型转化,从而失去正常内皮的功能^[19,24]。此外,通过获得内皮细胞外基质蛋白和间充质蛋白的异常表达,进一步破坏血管内皮。

持续高血糖会引起氧化应激的增加和各种途径的异常激活,导致基因调控的改变,创造有利于 EndMT 的环境,促进新生血管形成^[25]。

基于以上机制,HGI 高的糖尿病患者形成新生血管的风险高,DR、DME 越严重的可能性大。

综上所述,我们发现 HGI 可作为评估 DR、DME 发生发展的有效指标,为 T2DM 患者控制血糖提供指导。然而,由于本研究为单中心横断面研究,我们

无法清楚地确定 HGI 与 DR、DME 之间的因果关系。未来我们需要进行更多的多中心研究、前瞻性研究,以确定 HGI 在 DR、DME 的早期诊断和治疗方案中的有效应用。

参考文献:

- [1] Fenwick EK, Bansback N, Gan ATL, et al. Validation of a novel diabetic retinopathy utility index using discrete choice experiments [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(2): 188-193. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-313899
- [2] Wang HY, Fang JW, Chen FG, et al. Metabolomic profile of diabetic retinopathy: a GC-TOFMS-based approach using vitreous and aqueous humor [J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(1): 41-51. doi:10.1007/s00592-019-01363-0
- [3] López-Contreras AK, Martínez-Ruiz MG, Olvera-Montaña C, et al. Importance of the use of oxidative stress biomarkers and inflammatory profile in aqueous and vitreous humor in diabetic retinopathy [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(9): 891. doi:10.3390/antiox9090891
- [4] Hsia DS, Rasouli N, Pittas AG, et al. Implications of the hemoglobin glycation index on the diagnosis of prediabetes and diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): e130-e138. doi:10.1210/clinem/dgaa029
- [5] Wang SB, Gu LF, Chen JW, et al. Association of hemoglobin glycation index and glycation gap with cardiovascular disease among US adults [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 190: 109990. doi:10.1016/j.diabres.2022.109990
- [6] Wang ZW, Liu YH, Xie J, et al. Association between hemoglobin glycation index and subclinical myocardial injury in the general population free from cardiovascular disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(2): 469-478. doi:10.1016/j.numecd.2021.10.018
- [7] Hempe JM, Hsia DS. Variation in the hemoglobin glycation index [J]. *J Diabetes Complications*, 2022, 36(7): 108223. doi:10.1016/j.jdiacomp.2022.108223
- [8] Klein KR, Franek E, Marso S, et al. Hemoglobin glycation index, calculated from a single fasting glucose value, as a prediction tool for severe hypoglycemia and major adverse cardiovascular events in DEVOTE [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(2): e002339. doi:10.1136/bmjdr-2021-002339
- [9] Ibarra-Salce R, Pozos-Varela FJ, Martínez-Zavala N, et al. Correlation between hemoglobin glycation index measured by continuous glucose monitoring with complications in type 1 diabetes [J]. *Endocr Pract*, 2023, 29(3): 162-167. doi:10.1016/j.sprac.2023.01.001 [PubMed]
- [10] 陈晓正, 李珍梅, 林慧卿, 等. 糖化血红蛋白变异指数与糖尿病视网膜病变的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(3): 188-192. doi:10.3969/j.issn.1006-

- 6187.2018.03.002
 CHEN Xiaozheng, LI Zhenmei, LIN Huiqing, et al. Relationship between glycated hemoglobin variability index and risk of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2018, 26(3): 188-192. doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2018.03.002
- [11] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(11): 1580-1591. doi:10.1016/j.ophtha.2021.04.027
- [12] 唐婷, 赵勋, 李金萍. 糖尿病性视网膜病变患者空腹血糖、糖化血红蛋白及血清 C 肽水平与眼底病变严重程度相关性分析[J]. *糖尿病新世界*, 2023, 26(9): 173-177. doi:10.16658/j.cnki.1672-4062.2023.09.173
 TANG Ting, ZHAO Xun, LI Jinping. Correlation analysis of fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin and serum C-peptide levels with the severity of fundus lesions in patients with diabetic retinopathy[J]. *Diabetes New World*, 2023, 26(9): 173-177. doi:10.16658/j.cnki.1672-4062.2023.09.173
- [13] Li PP, Zhang P, Guan DW, et al. Changes in racial and ethnic disparities in glucose-lowering drug utilization and glycated haemoglobin A1c in US adults with diabetes: 2005-2018[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(2): 516-525. doi:10.1111/dom.14894
- [14] Xie SS, Luo XT, Dong MH, et al. Association between hemoglobin glycation index and metabolic syndrome in middle-aged and older people[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 1471-1479. doi:10.2147/DMSO.S406660
- [15] 胡佳琪, 周倩倩, 徐慧君, 等. HbA1c 变异性对糖尿病视网膜病变的影响及其截断值的判定[J]. *眼科新进展*, 2020, 40(10): 967-971. doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0217
 HU Jiaqi, ZHOU Qianqian, XU Huijun, et al. Effect of HbA1c variability on diabetic retinopathy and its cut-off value for early diabetic retinopathy diagnosis[J]. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2020, 40(10): 967-971. doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0217
- [16] Sanz-González SM, García-Medina JJ, Zanón-Moreno V, et al. Clinical and molecular-genetic insights into the role of oxidative stress in diabetic retinopathy: antioxidant strategies and future avenues [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(11): 1101. doi:10.3390/antiox9111101
- [17] Hsueh YJ, Chen YN, Tsao YT, et al. The pathomechanism, antioxidant biomarkers, and treatment of oxidative stress-related eye diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1255. doi:10.3390/ijms23031255
- [18] Checa J, Aran JM. Reactive oxygen species: drivers of physiological and pathological processes[J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 1057-1073. doi:10.2147/JIR.S275595
- [19] Li M, Tian MM, Wang YL, et al. Updates on RPE cell damage in diabetic retinopathy (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(4): 185. doi:10.3892/mmr.2023.13072
- [20] Tabatabaei-Malazy O, Peimani M, Mohseni S, et al. Therapeutic effects of dietary antioxidative supplements on the management of type 2 diabetes and its complications; umbrella review of observational/trials meta-analysis studies [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2022, 21(2): 1833-1859. doi:10.1007/s40200-022-01069-1
- [21] Yang J, Liu ZS. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 816400. doi:10.3389/fendo.2022.816400
- [22] 王娇娇, 李苗, 宋宗明. 糖尿病视网膜病变的机制和细胞模型研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(5): 93-99. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.203
 WANG Jiaojiao, LI Miao, SONG Zongming. Progress in diabetic retinopathy mechanisms and cellular models [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(5): 93-99. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.203
- [23] Yumnamcha T, Guerra M, Singh LP, et al. Metabolic dysregulation and neurovascular dysfunction in diabetic retinopathy[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(12): 1244. doi:10.3390/antiox9121244
- [24] Cao X, Xue LD, Di Y, et al. MSC-derived exosomal lncRNA SNHG7 suppresses endothelial-mesenchymal transition and tube formation in diabetic retinopathy via miR-34a-5p/XBP1 axis [J]. *Life Sci*, 2021, 272: 119232. doi:10.1016/j.lfs.2021.119232
- [25] Wang E, Feng B, Chakrabarti S. MicroRNA 9 is a regulator of endothelial to mesenchymal transition in diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(7): 13. doi:10.1167/iovs.64.7.13