

2018 年糖尿病健康促進機構品管調查結果報告

—視網膜病變與黃斑部水腫

詹喬雅¹ 莊世旻¹ 歐弘毅² 王治元³ 劉松臻¹

¹ 馬偕紀念醫院 內分泌暨新陳代謝科

² 國立成功大學醫學院附設醫院 內分泌新陳代謝科

³ 台灣大學附設醫院 新陳代謝暨內分泌科

摘要

糖尿病視網膜病變 (diabetic retinopathy, DR) 是勞動成年人視力喪失的主要原因。超過三分之一的成年糖尿病病人患有糖尿病視網膜病變，其中三分之一更有高風險進展為可能威脅視力的病變，包括嚴重的非增殖性視網膜病變 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)、增殖性視網膜病變 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 或糖尿病黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME)。本研究之招募對象為 2018 年期間年滿 18 歲參加糖尿病健康促進機構 (Diabetes Health Promotion Institutions, DHPI) 連續收案 5,855 名第 2 型糖尿病病人。排除資訊不完整及不符合條件的對象後，最終符合所有標準的受試者分別有 5,100 名及 5,105 名納入視網膜病變及黃斑部水腫的分析。同時蒐集了各項資訊包含收案的醫院層級、年齡、性別、身高、體重、血壓、教育程度、空腹血糖、糖化血色素 (A1C)、腎功能、總膽固醇，低密度膽固醇，三酸甘油脂、高密度膽固醇 (HDL-C)、胰島素的使用比例，口服血糖藥，高血壓藥，抗血小板藥物的使用比例、糖尿病病程、是否加入糖尿病共同照護網、接受衛教次數、血糖自我監測頻率、低血糖頻率、運動時間、併發症及抽菸狀況。我們發現來自台灣南部和東部地區的人群中有 DR 和 DME 的比例較高，該結果可能與醫療保健系統的區域差異有關。我們也注意到年紀較大、高血壓、高血糖以及肌酐酸數值較高的人群中 DR 和 DME 的比例也明顯較高，這和過去幾項大型研究的結果相符。而 DR 和 DME 的比例在有運動和接受衛教的組別中則明顯較低。此外，我們使用了 DN4 作為疼痛評分，並發現了其與 DR 和 DME 之間的正相關，這是過去未曾研究過的領域。我們的研究再現了許多已知的 DR 和 DME 風險因子，同時也顯現了一些尚未被確立或未經研究過的風險因子。由於本研究的橫斷面性質，因此需要進一步的前瞻性研究來證實之中發現的各種相關性。

關鍵詞：第二型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus)
糖尿病視網膜病變 (Diabetic retinopathy)
糖尿病黃斑部水腫 (Diabetic macular edema)

引 言

糖尿病視網膜病變 (diabetic retinopathy, DR) 是勞動成年人視力喪失的主要原因¹。一個從 1990 年到 2015 年，來自 98 個國家/地區的超過 3 百萬名參與者提供的數據顯示，糖尿病視網膜病變在視力損害，失明和重度視力障礙的最常見原因中排名第五²。

盛行率方面一項針對全球 1980 年至 2008 年的 35 項研究整合分析中，糖尿病病人視網膜病變的盛行率為 34.6%³。於 2014 年至 2016 年在中國一個包含 16,305 名病人進行的多醫院橫斷面研究，顯示糖尿病病人視網膜病變的患病率為 27.9%⁴。台灣目前尚無全國性調查糖尿病視網膜的患病率，但是從健保資料庫分析從 2000 年至 2009 年，估算視網膜病變患病率從 6.17% 上升到 8.91%⁵。由於糖尿病患病率的增加、人口老齡化以及糖尿病病人預期壽命的增加，這些估計值預計會進一步上升。直至 2009 年國民健康保險 (NHI) 制度覆蓋了台灣 2300 萬人口的 99.6%，但是實際視網膜病變盛行率實際上是被低估。超過三分之一的成年糖尿病病人患有糖尿病視網膜病變，其中三分之一更有高風險進展為可能威脅視力的病變，包括嚴重的非增殖性視網膜病變 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)、增殖性視網膜病變 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 或糖尿病黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME)⁶。糖尿病黃斑部水腫定義為黃斑部中央凹 (fovea center) 視網膜滲出液的積聚，合併微動脈瘤以及出血。臨床有意義黃斑部水腫 (Clinically Significant Macular Edema, CSME) 則是更嚴重的黃斑部水腫。由於黃斑部水腫發生率遠低於視網膜病變，且缺乏明確一致的定義標準，因此較難獲得實際黃斑部水腫的盛行率。另外，針對糖尿病病人的視網膜病變或黃斑部病變有很多危險因子^{7,8}，但是大部分研究幾乎是以西方白種人為主，亞洲資料較少，台灣本土資料更是缺乏，對於糖尿病視網膜疾病或黃斑部病變的危險因子相關性是否與其他族群有差異，需要進一步的證據說明。因此，我們將使用 2018

年糖尿病健康促進機構品管調查結果評估糖尿病視網膜病變和黃斑部水腫盛行率，以及分析糖尿病視網膜疾病與各項危險因子的相關性，以期針對我國糖尿病病人的視網膜病變風險因子進行預防，為國人達到更完善的糖尿病照護。

方 法

本研究之招募對象為 2018 年期間年滿 18 歲參加糖尿病健康促進機構 (Diabetes Health Promotion Institutions, DHPI) 連續收案 5,855 名第 2 型糖尿病病人。我們排除未滿 18 歲、第 1 型糖尿病、其他型糖尿病患或若未取得視網膜病變以及黃斑部水腫相關資訊，也將被排除，最終符合所有標準的受試者分別有 5,100 名及 5,105 名納入視網膜病變及黃斑部水腫的分析。所有參與者的基本資料包括：收案的醫院層級、年齡、性別、身高、體重、血壓、教育程度、空腹血糖、糖化血色素 (A1C)、腎功能、總膽固醇、低密度膽固醇、三酸甘油酯、高密度膽固醇 (HDL-C)、胰島素的使用比例，口服血糖藥、高血壓藥、抗血小板藥物的使用比例、糖尿病病程、是否加入糖尿病共同照護網、接受衛教次數、血糖自我監測頻率、低血糖頻率、運動時間、併發症及抽菸狀況。相關問卷訪談包括填寫生活品質問卷、簡易疼痛量表 (DN4) 及台灣糖尿病人飲食品質分數問卷。首年加入之個案，於第 2-5 年起計畫每年追蹤一次，追蹤項目以資料收集表的部分內容及新增存亡項目為主，若超過 10 個月未回診者，以電話追蹤個案。

由於此研究的目標為了解第 2 型糖尿病成人罹患眼病變的危險因子，以針對目標族群做探討。我們的眼病變包含視網膜病變以及黃斑部水腫，大部分由研究人員向病人詢問取得病史資料。最後納入分析的病人，我們將分別探討罹患視網膜病變以及黃斑部水腫的各風險因子相關性，並各自呈現統計結果，再綜合討論。

統計分析方法

受試者資料如為連續數據以平均值 \pm 標準差 (Mean \pm SD) 或中位數 (四分位數距, IQR) 表示, 並以 One-way ANOVA 或 Wilcoxon rank sum test 檢定; 如為類別變項以樣本 (n) 和百分比 (%) 呈現, 並經過 Pearson's Chi square test 或 Fisher's exact test 進行檢定。Logistic regression 用於估計非增殖性糖尿病視網膜病變 (NPDR) 或黃斑部水腫的 odds ratio (OR) 和 95% 信賴區間 (CI), 多變量分析則以 Multinomial logistic regression models 檢定, 校正的變數則以向後選取法 (backward selection method) 來選擇適合的變數。所有統計量 p 值都是雙尾的, $p < 0.05$ 被認為具有統計學意義。所有統計分析均使用 SAS 統計軟體第 9.4 版本 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 進行資料統計分析。

結果

參加本研究的病人基本資料如表一。在全部納入分析的病人當中, 以來自北部地區 (44.6%) 和醫學中心 (53.7%) 為最多, 病人的年齡中位數為 64 (IQR 56-70) 歲, 女性占 49.1%。當中 93.9% 的糖尿病病人有參加糖尿病試辦計畫, 收案的糖尿病病人特徵, 平均血壓為 132/75 mmHg, 44.7% 的病人 A1C 達標 ($< 7\%$), 96.3% 有在使用糖尿病相關藥物, 27.6% 的病人使用胰島素治療。正在服用降血壓藥物者有 55.2%, 服用降血脂藥物者 73.3%, 使用抗血小板藥物者有 18.0%。

在這 5,100 位病人當中, 789 位糖尿病病人 (15.5%) 有過視網膜病變。在有視網膜病變的組別中病人年齡較大 (66 vs 63 歲, $p < 0.01$)、有較高的收縮壓 (SBP) (133 mmHg vs 132 mmHg, $p < 0.01$) 和肌肝酸 (Cr) 指數 (1 vs 0.9 mg/dL, $p < 0.01$) 但有較低的舒張壓 (DBP) (74 vs 75 mmHg, $p < 0.01$) 以及總膽固醇 (TC) (151 vs 155 mg/dL, $p = 0.026$) 和低密度脂蛋白 (LDL) (83 vs 86 mg/dL, $p = 0.034$)。此外, 有視網膜病變的病人有較高的比率不識字 (5.5% vs 4.5%)、僅有小學畢業教育程度 (35.3% vs 28.7%, $p < 0.01$) 以及參

與糖尿病試辦計畫 (95.6% vs 93.5%, $p = 0.03$), 而在運動方面, 運動頻率最低 (一周零次) 和時數最短 (0-10 分鐘) 的項目皆可見有視網膜病變的病人多於沒有的病人, 分別為 50.8% vs 44.5% ($p = 0.007$)、53.5% vs 45.8% ($p < 0.001$)。最後, 於表一還可見有視網膜病變的病人接受糖尿病藥物治療的比率 (94.4% vs 96.6%, $p = 0.003$)、參加護理衛教 1 次 (6.5% vs 9.0%) 和 4 次 (49.0% vs 53.1%) 以及疼痛評分零分 (76.8% vs 86.2%, $p < 0.001$) 的比率皆較沒有視網膜病變的組別低 (表 1)。

在我們的研究中, 有 144 位糖尿病病人 (2.8%) 有黃斑部水腫。相較沒有黃斑部水腫患的病人, 在黃斑部水腫的組別中病人年齡較大 (66.5 vs 64 歲, $p < 0.01$)、有較高的收縮壓 (134 mmHg vs 132 mmHg, $p = 0.037$)、和肌肝酸 (Cr) 指數 (1 vs 0.9 mg/dL, $p < 0.01$), 血糖未達標 (A1C $\geq 7\%$) 的比例 (65.3% vs 55.0%, $p = 0.014$) 也較高。黃斑部水腫病人於南部 (45.1% vs 29.5%) 和東部 (10.4% vs 5.5%) 醫院比例較北部 (30.6% vs 44.8%) 和中部 (13.9% vs 20.2%) 醫院高 ($p < 0.01$)。而於醫學中心 (68.1% vs 53.3%) 就診的黃斑部水腫比例也較在區域醫院、地區醫院和診所高 ($p = 0.06$)。此外, 黃斑部水腫的病人有較高比例未服用高血壓藥物 (72.2% vs 54.6%, $p < 0.001$) 或是胰島素治療 (51.4% vs 26.9%, $p < 0.001$), 但有較高比例使用口服糖尿病藥物 (15.3% vs 6.3%, $p < 0.001$), 有更高比例沒參加過護理衛教 (15.3% vs 5.8%, $p < 0.001$) 或營養衛教 (31.3% vs 14.7%, $p < 0.001$) (表一)。

表二呈現糖尿病視網膜病變的有無和各項風險因子關聯性, 使用單變量分析及多變量分析後的估計勝算比 (OR)。在單變量分析中, 醫院地區醫院層級、病人年齡、性別、受教育程度、是否參與糖尿病試辦計畫、收縮壓、舒張壓、A1C、肌酸酐、是否使用任何糖尿病藥物、抗血小板藥物、高血壓藥物、相關護理衛教、運動情況和疼痛評分均與視網膜病變有顯著關係。經向後選取法篩選多變量分析當中, 控制有關的風險因子如醫院區域、醫院級別、是否參與試辦計畫、A1C、是否使用任何糖尿

表一：比較有無視網膜病變與有無黃斑部水腫的臨床特徵

Variables	Total (n=5,100)	NPDR		Total (n=5,105)	DME	
		Yes (n=789)	No (n=4,311)		Yes (n=144)	No (n=4,961)
Hospital information						
Area						
North	2275 (44.6)	270 (34.2) ⁺⁺⁺	2005 (46.5) ⁺⁺⁺	2270 (44.5)	44 (30.6) ⁺⁺⁺	2226 (44.8) ⁺⁺⁺
Central	1013 (19.9)	172 (21.8) ⁺⁺⁺	841 (19.5) ⁺⁺⁺	1021 (20.0)	20 (13.9) ⁺⁺⁺	1001 (20.2) ⁺⁺⁺
South	1525 (29.9)	285 (36.1) ⁺⁺⁺	1240 (28.8) ⁺⁺⁺	1527 (29.9)	65 (45.1) ⁺⁺⁺	1462 (29.5) ⁺⁺⁺
East	287 (5.6)	62 (7.9) ⁺⁺⁺	225 (5.2) ⁺⁺⁺	287 (5.6)	15 (10.4) ⁺⁺⁺	272 (5.5) ⁺⁺⁺
Hospital level						
medical centers	2737 (53.7)	533 (67.6) ⁺⁺⁺	2204 (51.1) ⁺⁺⁺	2738 (53.6)	98 (68.1) ⁺⁺	2640 (53.3) ⁺⁺
Regional hospital	1285 (25.2)	157 (19.9) ⁺⁺⁺	1128 (26.2) ⁺⁺⁺	1283 (25.1)	26 (18.0) ⁺⁺	1257 (25.3) ⁺⁺
District hospital	114 (2.2)	14 (1.8) ⁺⁺⁺	100 (2.3) ⁺⁺⁺	118 (2.3)	2 (1.4) ⁺⁺	116 (2.3) ⁺⁺
Clinic	964 (18.9)	85 (10.8) ⁺⁺⁺	879 (20.4) ⁺⁺⁺	966 (18.9)	18 (12.5) ⁺⁺	948 (19.1) ⁺⁺
Demography						
Age	64.0 (56.0-70.0)	66.0 (58.0-71.0) ⁺⁺⁺	63.0 (56.0-70.0) ⁺⁺⁺	64.0 (56.0-70.0)	66.5 (60.5-72.0) ⁺⁺⁺	64 (56.0-70.0) ⁺⁺⁺
Sex						
Male	2596 (50.9)	407 (51.6)	2189 (50.8)	2591 (50.8)	76 (52.8)	2515 (50.7)
Educational level						
Illiteracy	236 (4.7)	43 (5.5) ⁺⁺⁺	193 (4.5) ⁺⁺⁺	240 (4.7)	10 (7.0)	230 (4.7)
Elementary school	1507 (29.7)	277 (35.3) ⁺⁺⁺	1230 (28.7) ⁺⁺⁺	1513 (29.8)	47 (32.9)	1466 (29.7)
Junior high school	806 (15.9)	122 (15.6) ⁺⁺⁺	684 (16.0) ⁺⁺⁺	808 (15.9)	31 (21.6)	777 (15.8)
Senior high school	1343 (26.5)	191 (24.4) ⁺⁺⁺	1152 (26.9) ⁺⁺⁺	1335 (26.3)	31 (21.7)	1304 (26.4)
College and above	1175 (23.2)	151 (19.3) ⁺⁺⁺	1024 (23.9) ⁺⁺⁺	1178 (23.2)	24 (16.8)	1154 (23.4)
Participate DSCN	4784 (93.9)	754 (95.6) ⁺	4030 (93.5) ⁺	4796 (94.0)	133 (92.4)	4663 (94.1)
Cigarette smoking						
Non-smoker	3735 (73.3)	569 (72.2)	3166 (73.5)	3744 (73.4)	102 (70.8)	3642 (73.4)
Former smoker	711 (14.0)	125 (15.9)	586 (13.6)	707 (13.9)	28 (19.5)	679 (13.7)
Current smoker	652 (12.8)	94 (11.9)	558 (12.9)	653 (12.8)	14 (9.7)	639 (12.9)
BMI (kg/m ²)						
<18.5	52 (1.0)	9 (1.1)	43 (1.0)	51 (1.0)	0 (0.0)	51 (1.0)
18.5-24	1545 (30.3)	241 (30.5)	1304 (30.3)	1547 (30.3)	44 (30.6)	1503 (30.3)
24-27	1541 (30.2)	235 (29.8)	1306 (30.3)	1545 (30.3)	38 (26.4)	1507 (30.4)
≥ 27	1960 (38.5)	304 (38.5)	1656 (38.4)	1960 (38.4)	62 (43.0)	1898 (38.3)
SBP (mmHg)	132.0 (121.0-142.0)	133.0 ⁺⁺⁺ (123.0-144.5.0)	132.0 ⁺⁺⁺ (121.0-142.0)	132.0 (121.0-142.0)	134.0 ⁺ (125.0-145.0)	132.0 ⁺ (121.0-142.0)
DBP (mmHg)	75.0 (68.0-82.0)	74.0 (66.0-81.0) ⁺⁺⁺	75.0 (69.0-82.0) ⁺⁺⁺	75.0 (68.0-82.0)	74.0 (68.0-82.0)	75.0 (68.0-82.0)
Laboratory measurement						
A1C (%)<7	2278 (44.7)	256 (32.5) ⁺⁺⁺	2022 (46.9) ⁺⁺⁺	2282 (44.7)	50 (34.7) ⁺	2232 (45.0) ⁺
A1C (%)≥ 7	2820 (55.3)	532 (67.5) ⁺⁺⁺	2288 (53.1) ⁺⁺⁺	2821 (55.3)	94 (65.3) ⁺	2727 (55.0) ⁺
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.7-1.1)	1.0 (0.8-1.3) ⁺⁺⁺	0.9 (0.7-1.1) ⁺⁺⁺	0.9 (0.7-1.1)	1.0 (0.8-1.4) ⁺⁺⁺	0.9 (0.7-1.1) ⁺⁺⁺
TC (mg/dL)	154.0 (135.0-175.0)	151.0 (133.0-174.0) ⁺	155.0 (136.0-176.0) ⁺	154.0 (135.0-175.0)	152.0 (133.0-177.0)	155.0 (136.0-175.0)
TG (mg/dL)	115.0 (82.0-166.0)	111.0 (80.0-162.0)	116.0 (82.0-167.0)	115.0 (82.0-166.0)	121.5 (86.0-178.0)	114.0 (81.0-165.0)
HDL - C (mg/dL)	46.0 (38.0-54.9)	45.0 (38.0-55.0)	46.0 (39.0-54.0)	46.0 (38.0-54.2)	44.0 (37.0-54.0)	46.0 (39.0-54.8)

Variables	Total (n=5,100)	NPDR		Total (n=5,105)	DME	
		Yes (n=789)	No (n=4,311)		Yes (n=144)	No (n=4,961)
LDL – C (mg/dL)	85.0 (69.0-102.0)	83.0 (68.0-99.0) ⁺	86.0 (69.0-103.0) ⁺	85.0 (69.0-102.0)	82.5 (69.0-100.0)	85.0 (69.0-102.0)
Medication use for diabetes (any)						
Any	4888 (96.3)	742 (94.4) ⁺⁺	4146 (96.6) ⁺⁺	4892 (96.3)	6 (4.2)	184 (3.7)
Antiplatelet drugs	915 (18.0)	173 (21.9) ⁺⁺	742 (17.2) ⁺⁺	908 (17.8)	114 (79.2)	4078 (82.3)
Hypertension drugs	2811 (55.2)	513 (65.0) ⁺⁺⁺	2298 (53.3) ⁺⁺⁺	2810 (55.1)	40 (27.8) ⁺⁺⁺	2252 (45.4) ⁺⁺⁺
Hyperlipidemia drugs	3734 (73.3)	582 (73.8)	3152 (73.2)	3735 (73.2)	31 (21.5)	1336 (26.9)
Diabetes oral drugs	4761 (93.4)	721 (91.4) ⁺	4040 (93.7) ⁺	4768 (93.4)	22 (15.3) ⁺⁺⁺	314 (6.3) ⁺⁺⁺
Insulin	1403 (27.6)	346 (44.1) ⁺⁺⁺	1057 (24.6) ⁺⁺⁺	1402 (27.6)	70 (48.6) ⁺⁺⁺	3616 (73.1) ⁺⁺⁺
Health education						
Nursing (times)						
0	316 (6.2)	57 (7.2) ⁺⁺	259 (6.0) ⁺⁺	308 (6.0)	22 (15.3) ⁺⁺⁺	286 (5.8) ⁺⁺⁺
1	440 (8.6)	51 (6.5) ⁺⁺	389 (9.0) ⁺⁺	443 (8.7)	12 (8.3) ⁺⁺⁺	431 (8.7) ⁺⁺⁺
2	433 (8.5)	79 (10.0) ⁺⁺	354 (8.3) ⁺⁺	431 (8.5)	15 (10.4) ⁺⁺⁺	416 (8.4) ⁺⁺⁺
3	539 (10.6)	86 (10.9) ⁺⁺	453 (10.5) ⁺⁺	544 (10.7)	7 (4.9) ⁺⁺⁺	537 (10.8) ⁺⁺⁺
4	2677 (52.5)	387 (49.0) ⁺⁺	2290 (53.1) ⁺⁺	2685 (52.6)	67 (46.5) ⁺⁺⁺	2618 (52.8) ⁺⁺⁺
5 ⁺	693 (13.6)	129 (16.3) ⁺⁺	564 (13.1) ⁺⁺	692 (13.6)	21 (14.6) ⁺⁺⁺	671 (13.5) ⁺⁺⁺
Nutrition (times)						
0	776 (15.2)	119 (15.1)	657 (15.2)	777 (15.2)	45 (31.3) ⁺⁺⁺	732 (14.7) ⁺⁺⁺
1	743 (14.6)	117 (14.8)	626 (14.5)	738 (14.5)	19 (13.2) ⁺⁺⁺	719 (14.5) ⁺⁺⁺
2	508 (10.0)	73 (9.3)	435 (10.2)	507 (9.9)	12 (8.3) ⁺⁺⁺	495 (10.0) ⁺⁺⁺
3	430 (8.4)	66 (8.4)	364 (8.4)	429 (8.4)	5 (3.5) ⁺⁺⁺	424 (8.6) ⁺⁺⁺
4	2155 (42.3)	325 (41.2)	1830 (42.5)	2162 (42.4)	50 (34.7) ⁺⁺⁺	2112 (42.6) ⁺⁺⁺
5 ⁺	486 (9.5)	89 (11.3)	397 (9.2)	490 (9.6)	13 (9.0) ⁺⁺⁺	477 (9.6) ⁺⁺⁺
Exercise situation ^a						
Frequency (days/week)						
0	2316 (45.5)	401 (50.8) ⁺⁺	1915 (44.5) ⁺⁺	2313 (45.3)	73 (50.7)	2240 (45.2)
1-3	894 (17.5)	135 (17.1) ⁺⁺	759 (17.6) ⁺⁺	894 (17.5)	20 (13.9)	874 (17.6)
4-6	625 (12.3)	82 (10.4) ⁺⁺	543 (12.6) ⁺⁺	631 (12.4)	20 (13.9)	611 (12.3)
7	1261 (24.7)	171 (21.7) ⁺⁺	1090 (25.3) ⁺⁺	1263 (24.8)	31 (21.5)	1232 (24.9)
Duration (minutes)						
0-10	2398 (47.0)	422 (53.5) ⁺⁺⁺	1976 (45.8) ⁺⁺⁺	2397 (47.0)	75 (52.1)	2322 (46.8)
11-30	1219 (23.9)	177 (22.4) ⁺⁺⁺	1042 (24.2) ⁺⁺⁺	1221 (23.9)	30 (20.8)	1191 (24.0)
31-60	1117 (21.9)	147 (18.6) ⁺⁺⁺	970 (22.5) ⁺⁺⁺	1121 (22.0)	31 (21.5)	1090 (22.0)
60 ⁺	365 (7.2)	43 (5.4) ⁺⁺⁺	322 (7.5) ⁺⁺⁺	365 (7.2)	8 (5.6)	357 (7.2)
Douleur Neuropathique 4 score						
0	4321 (84.7)	606 (76.8) ⁺⁺⁺	3715 (86.2) ⁺⁺⁺	4323 (84.7)	100 (69.4) ⁺⁺⁺	4223 (85.1) ⁺⁺⁺
1	374 (7.3)	73 (9.3) ⁺⁺⁺	301 (7.0) ⁺⁺⁺	372 (7.3)	11 (7.6) ⁺⁺⁺	361 (7.3) ⁺⁺⁺
2	190 (3.7)	46 (5.8) ⁺⁺⁺	144 (3.3) ⁺⁺⁺	196 (3.8)	11 (7.6) ⁺⁺⁺	185 (3.7) ⁺⁺⁺
3	101 (2.0)	28 (3.5) ⁺⁺⁺	73 (1.7) ⁺⁺⁺	98 (1.9)	8 (5.6) ⁺⁺⁺	90 (1.8) ⁺⁺⁺
4 ⁺	114 (2.2)	36 (4.6) ⁺⁺⁺	78 (1.8) ⁺⁺⁺	116 (2.3)	14 (9.8) ⁺⁺⁺	102 (2.1) ⁺⁺⁺

Continuous data without normal distribution are presented as median (IQR) and performed as Wilcoxon rank sum test; Categorical data are presented as n (%) and performed by the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. NPDR, non-proliferative diabetic retinopathy; DSCN, the Diabetes Shared Care Network; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein. ⁺: *p* value <0.05; ⁺⁺: *p* value <0.01; ⁺⁺⁺: *p* value <0.001

^a Moderate or vigorous physical activity.

表二：單變量和多變量分析糖尿病視網膜病變與相關因子之間的關聯

Variables	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	aOR (95% CI)	<i>p</i> -value
Hospital information				
Area				
North	Reference		Reference	
Central	1.52 (1.23-1.87)	<0.001	1.51 (1.19-1.93)	<0.001
South	1.71 (1.42-2.05)	<0.001	1.63 (1.32-2.01)	<0.001
East	2.05 (1.50-2.79)	<0.001	1.78 (1.26-2.52)	0.001
Hospital level				
Academic medical centers	Reference		Reference	
Regional hospital	0.58 (0.48-0.70)	<0.001	0.58 (0.46-0.72)	<0.001
District hospital	0.58 (0.33-1.02)	0.059	0.45 (0.24-0.83)	0.011
Clinic	0.40 (0.31-0.51)	<0.001	0.35 (0.27-0.46)	<0.001
Demography				
Age	1.02 (1.01-1.02)	<0.001		
Sex				
Male	1.03 (0.89-1.20)	0.677		
Female	Reference			
Educational level				
Illiteracy	Reference			
Elementary school	1.01 (0.71-1.44)	0.953		
Junior high school	0.80 (0.55-1.17)	0.254		
Senior high school	0.74 (0.52-1.07)	0.112		
College and above	0.66 (0.46-0.96)	0.030		
Participate DSCN	1.48 (1.04-2.13)	0.031	1.86 (1.21-2.86)	0.004
Cigarette smoking				
Non-smoker	Reference			
Former smoker	1.19 (0.96-1.47)	0.114		
Current smoker	0.94 (0.74-1.19)	0.591		
BMI (kg/m ²)				
<18.5	1.13 (0.54-2.35)	0.739		
18.5-24	Reference			
24-27	0.97 (0.80-1.18)	0.788		
≥ 27	0.99 (0.83-1.19)	0.943		
SBP	1.01 (1.00-1.01)	<0.001		
DBP	0.99 (0.98-0.99)	<0.001		
Laboratory measurement				
A1C (≥ 7% vs <7%)	1.84 (1.56-2.16)	<0.001	1.48 (1.23-1.79)	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.20 (1.12-1.29)	<0.001		
TC (mg/dL)	1.00 (1.00-1.00)	0.116		
TG (mg/dL)	1.00 (1.00-1.00)	0.762		
HDL – C (mg/dL)	1.00 (0.99-1.00)	0.363		
LDL – C (mg/dL)	1.00 (1.00-1.00)	0.142		

Variables	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	aOR (95% CI)	<i>p</i> -value
Medication use for diabetes (any)	0.59 (0.42-0.83)	0.003	0.55 (0.37-0.83)	0.005
Antiplatelet drugs	1.35 (1.12-1.63)	0.002		
Hypertension drugs	1.63 (1.39-1.90)	<0.001	1.56 (1.30-1.86)	<0.001
Hyperlipidemia drugs	1.03 (0.87-1.22)	0.728		
Diabetes oral drugs	0.71 (0.54-0.93)	0.015		
Insulin	2.42 (2.07-2.84)	<0.001	2.12 (1.77-2.55)	<0.001
Health education				
Nursing (times)				
0	Reference			
1	0.60 (0.40-0.90)	0.013		
2	1.01 (0.70-1.48)	0.942		
3	0.86 (0.60-1.25)	0.431		
4	0.77 (0.57-1.04)	0.091		
5 ⁺	1.04 (0.74-1.47)	0.826		
Nutrition (times)				
0	Reference			
1	1.03 (0.78-1.36)	0.825		
2	0.93 (0.68-1.27)	0.635		
3	1.00 (0.72-1.39)	0.995		
4	0.98 (0.78-1.23)	0.866		
5 ⁺	1.24 (0.92-1.67)	0.166		
Exercise situation ^a				
Frequency (days/week)				
0	Reference		Reference	
1-3	0.85 (0.69-1.05)	0.132	0.97 (0.77-1.24)	0.823
4-6	0.72 (0.56-0.93)	0.012	0.76 (0.57-1.01)	0.060
7	0.75 (0.62-0.91)	0.004	0.76 (0.61-0.94)	0.013
Duration (minutes)				
0-10	Reference			
11-30	0.80 (0.66-0.96)	0.019		
31-60	0.71 (0.58-0.87)	<0.001		
60 ⁺	0.63 (0.45-0.87)	0.006		
Douleur Neuropathique 4 score				
0	Reference		Reference	
1	1.49 (1.14-1.95)	0.004	1.44 (1.07-1.94)	0.017
2	1.96 (1.39-2.76)	<0.001	1.67 (1.13-2.48)	0.010
3	2.35 (1.51-3.67)	<0.001	1.84 (1.12-3.03)	0.017
4 ⁺	2.83 (1.89-4.24)	<0.001	2.54 (1.61-4.01)	<0.001

NPDR, non-proliferative diabetic retinopathy; DSCN, the Diabetes Shared Care Network; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

There were 4,320 patients enrolled in multivariate analysis.

^a Moderate or vigorous physical activity.

病藥物、高血壓藥物、胰島素、運動頻率、周邊神經病變、疼痛評分仍有顯著相關聯。使用模型校正過後的勝算比，則可以注意到，如果以醫學中心的糖尿病病人有視網膜病變做為參考值，地區醫院的糖尿病病人和診所的糖尿病病人則有較低的比例視網膜病變 (OR : 0.58 ; 95% CI : 0.46-0.72) 和 (OR : 0.35 ; 95% CI : 0.27-0.46)。有參加糖尿病試辦計畫 (OR : 1.86 ; 95% CI : 1.21-2.86)、血糖控制未達標 (OR : 1.48 ; 95% CI : 1.23-1.79)、接受高血壓藥物治療 (OR : 1.56 ; 95% CI : 1.30-1.86) 的病人和胰島素治療 (aOR : 2.12 ; 95% CI : 1.77-2.55) 具有更高的視網膜病變風險。而使用任何與糖尿病治療相關藥物的病人發生視網膜病變的風險較低 (OR : 0.55 ; 95% CI : 0.37-0.83)。運動頻率和疼痛評分也與視網膜病變有顯著關係。每週進行 7 次中等或劇烈身體活動的病人罹患視網膜病變的風險低於不運動的病人 (OR : 0.76 ; 95% CI : 0.61-0.94)。隨著疼痛評分的增加，視網膜病變的風險也增加 (OR : 1.44 至 2.54)。

表三則呈現不同危險因子與黃斑部水腫的風險的相關性。在單變量分析中，醫院區域、醫院級別、年齡、收縮壓、A1C、肌酸酐、SBP、高血壓藥、口服糖尿病藥物、是否施打胰島素、參與護理和營養衛教次數、疼痛評分與黃斑部水腫皆有顯著關係。經向後選取法篩選，與多變量分析校正後，醫院區域、高血壓藥物、口服糖尿病藥物、是否施打胰島素、參與營養衛教次數、疼痛評分、運動頻率、周邊神經病變、疼痛評分和黃斑部水腫有顯著相關。而在干擾因子校正過後，接受高血壓藥物 (OR : 1.80 ; 95% CI : 1.21-2.86) 和胰島素治療 (OR : 2.50 ; 95% CI : 1.72-3.66) 的病人具有更高的黃斑部水腫勝算比。而使用口服糖尿病藥物的病人發生黃斑部水腫的勝算比較低 (OR : 0.55 ; 95% CI : 0.32-0.94)，參與營養衛教次數、運動頻率和疼痛評分也與黃斑部水腫有顯著關係，每週進行 7 次中等或劇烈身體活動的病人罹患黃斑部水腫的風險低於不運動的病人 (OR : 0.54 ; 95% CI : 0.33-0.89)。隨著疼痛評

分 (DN4) 達到 3 分 (OR : 3.01) 或 4 分 (OR : 5.15)，黃斑部水腫的風險也增加。

討 論

糖尿病視網膜病變和黃斑部水腫有許多共同的危險因子。在本研究顯示糖尿病視網膜病變和黃斑部水腫在台灣盛行率與相關的衍生危險因子。視網膜病變相關危險因子包含不同地區和醫院層級、A1C、是否使用糖尿病藥物、高血壓藥物、運動頻率、周邊神經病變和疼痛評分等。而黃斑部水腫的相關風險因子如 A1C、參與試辦計畫運動狀況、護理及營養衛教狀況、醫院級別、使用糖尿病藥物、高血壓藥物、胰島素使用、運動頻率、周邊神經病變和疼痛評分等。

在我們的調查中，5,100 名病人的糖尿病視網膜病變患病率則為 15.5%，低於目前已發表的數據。可能的原因有血糖控制的進步，根據以前統合分析的研究得知糖尿病病人發生視網膜病變的比例似乎有所下降，主要可歸功於糖尿病控制的改善⁹。此外我們研究中也發現北部地區的視網膜病變比率低於其他地區但原因不明，而本研究的病人 44.6% 來自北部地區。但是在黃斑部水腫過去研究的盛行率約落在 1.4-12.8% 之間¹⁰。而我們觀察的病人中，黃斑部水腫比例為 2.8% (n=144)，以台灣南部的病人比例較高。各地區在視網膜病變和黃斑部水腫盛行率的差異原因非常複雜，我們推測可能原因是醫療保健系統 (健保的給付，醫療的可近性，專科醫師容額，醫療資源的分布) 和社會經濟因素 (個人收入和城鄉差距) 的差異有關¹⁰，無法根據本研究做出結論。

糖尿病視網膜病變和黃斑部水腫有許多共同的危險因子，例如年紀、高血壓、高血糖以及高肌酸酐 (Cr) 指數，而這些危險因子也都呈現在我們的數據¹⁰。其中，高血糖在許多著名的隨機對照試驗中皆顯示為糖尿病大血管及小血管併發症的關鍵危險因子，研究已發現控制好血糖不僅可以延緩糖尿病併發症的發生，還可以阻止糖尿病併發症的進展^{11,12}。在我們的觀察研究中，沒有視網膜病變的組別中

表三：單變量和多變量分析黃斑部水腫與相關因子之間的關聯

Variables	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	aOR (95% CI)	<i>p</i> -value
Hospital information				
Area				
North	Reference		Reference	
Central	1.01 (0.59-1.72)	0.969	1.20 (0.66-2.17)	0.560
South	2.25 (1.53-3.32)	< 0.001	2.39 (1.55-3.69)	< 0.001
East	2.79 (1.53-5.08)	< 0.001	2.77 (1.36-5.63)	0.005
Hospital level				
Academic medical centers	Reference			
Regional hospital	0.56 (0.36-0.86)	0.009		
District hospital	0.46 (0.11-1.91)	0.287		
Clinic	0.51 (0.31-0.85)	0.010		
Demography				
Age	1.03 (1.01-1.04)	< 0.001		
Sex				
Male	1.09 (0.78-1.51)	0.622		
Female	Reference			
Educational level				
Illiteracy	Reference			
Elementary school	0.74 (0.37-1.48)	0.391		
Junior high school	0.92 (0.44-1.90)	0.817		
Senior high school	0.55 (0.26-1.13)	0.103		
College and above	0.48 (0.23-1.01)	0.054		
Participate DSCN	0.76 (0.41-1.43)	0.401		
Cigarette smoking				
Non-smoker	Reference			
Former smoker	1.47 (0.96-2.25)	0.075		
Current smoker	0.78 (0.44-1.38)	0.394		
BMI (kg/m ²)				
<18.5	NA	-		
18.5-24	Reference			
24-27	0.86 (0.55-1.34)	0.506		
≥ 27	1.12 (0.75-1.65)	0.584		
SBP (mmHg)	1.01 (1.00-1.02)	0.033		
DBP (mmHg)	1.00 (0.98-1.01)	0.810		
Laboratory measurement				
A1C (≥ 7% vs <7%)	1.54 (1.09-2.18)	0.015		
Creatinine (mg/dL)	1.12 (1.03-1.21)	0.008		
TC (mg/dL)	1.00 (0.99-1.00)	0.811		
TG (mg/dL)	1.00 (1.00-1.00)	0.794		
HDL - C (mg/dL)	0.99 (0.98-1.01)	0.431		
LDL - C (mg/dL)	1.00 (1.00-1.01)	0.578		

Variables	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	aOR (95% CI)	<i>p</i> -value
Medication use for diabetes (any)	0.88 (0.39-2.03)	0.770		
Antiplatelet drugs	1.22 (0.81-1.84)	0.336		
Hypertension drugs	2.16 (1.50-3.13)	< 0.001	1.80 (1.21-2.68)	0.004
Hyperlipidemia drugs	1.34 (0.90-2.01)	0.149		
Diabetes oral drugs	0.37 (0.23-0.60)	< 0.001	0.55 (0.32-0.94)	0.027
Insulin	2.88 (2.06-4.02)	< 0.001	2.50 (1.72-3.66)	< 0.001
Health education				
Nursing (times)				
0	Reference			
1	0.36 (0.18-0.74)	0.006		
2	0.47 (0.24-0.92)	0.027		
3	0.17 (0.07-0.40)	< 0.001		
4	0.33 (0.20-0.55)	< 0.001		
5 ⁺	0.41 (0.22-0.75)	0.004		
Nutrition (times)				
0	Reference		Reference	
1	0.43 (0.25-0.74)	0.002	0.50 (0.26-0.94)	0.033
2	0.39 (0.21-0.75)	0.005	0.49 (0.24-0.99)	0.047
3	0.19 (0.08-0.49)	< 0.001	0.19 (0.07-0.49)	< 0.001
4	0.39 (0.26-0.58)	< 0.001	0.35 (0.22-0.57)	< 0.001
5 ⁺	0.44 (0.24-0.83)	0.011	0.37 (0.19-0.74)	0.005
Exercise situation^a				
Frequency (days/week)				
0	Reference		Reference	
1-3	0.70 (0.43-1.16)	0.167	0.81 (0.47-1.39)	0.438
4-6	1.00 (0.61-1.66)	0.986	1.26 (0.74-2.13)	0.397
7	0.77 (0.50-1.18)	0.234	0.54 (0.33-0.89)	0.015
Duration (minutes)				
0-10	Reference			
11-30	0.78 (0.51-1.20)	0.256		
31-60	0.88 (0.58-1.35)	0.557		
60 ⁺	0.69 (0.33-1.45)	0.332		
Douleur Neuropathique 4 score				
0	Reference		Reference	
1	1.29 (0.68-2.42)	0.434	1.02 (0.50-2.07)	0.959
2	2.51 (1.32-4.76)	0.005	1.94 (0.96-3.91)	0.066
3	3.75 (1.77-7.95)	< 0.001	3.01 (1.36-6.67)	0.007
4 ⁺	5.80 (3.20-10.49)	< 0.001	5.15 (2.71-9.78)	< 0.001

DSCN, the Diabetes Shared Care Network; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein. There were 4,329 patients enrolled in multivariate analysis.

NA: not available, means no event occurred.

^a Moderate or vigorous physical activity.

有較高比例的病人血糖控制達標 ($A1C < 7\%$)。 $A1C \geq 7\%$ 病人相對 $A1C < 7\%$ 病人顯著增加相關視網膜病變風險 (OR: 1.48, 95% CI: 1.23-1.79, $p < 0.001$)。過去研究已知良好的血糖控制有助於降低糖尿病併發症的發生率, $A1C$ 每降低 1%, 可降低 37% 小血管併發症風險¹³。在幾項著名大型研究 (UKPDS、ACCORD、ADVANCE) 中發現 $A1C < 6.5\%$ 甚至 $< 6\%$ 有較低的小血管併發症發生率和糖尿病視網膜病變惡化機率^{11,14} 另外, 高血糖同樣也是黃斑部水腫的危險因子¹⁵, 也呈現在我們的研究中。我們發現, 較高 $A1C$ 數值也較顯著增加黃斑部水腫風險 (OR: 1.54, 95% CI: 1.09-2.18, $p = 0.015$)。

多項流行病學研究已將高血壓確定為視網膜病變和黃斑部水腫的危險因子¹⁵。在 UKPDS 中, 第 2 型糖尿病病人嚴格控制血壓 (目標血壓 $< 150/85$ mmHg) 可將小血管疾病風險降低 37%, 糖尿病視網膜病變進展率降低 34%¹⁶。我們的研究發現不管是視網膜病變或是黃斑部水腫的組別, 相較正常組別有較高收縮壓但較低舒張壓的特性 (收縮壓 134 vs. 132 mmHg 和舒張壓 74 vs. 75 mmHg), 雖然收縮壓增加與視網膜病變和黃斑部水腫風險增加有關, 不過控制相關共變數後風險的相關性即不顯著。目前證據得出結論積極血壓控制對降低視網膜病變發病率有一定助益¹⁷。因此, 建議積極血壓控制目的是減少視網膜病變的風險和減緩進展。

血脂異常作為糖尿病視網膜病變或黃斑部水腫危險因素的證據仍有爭議, 我們的研究中看不出血脂異常以及糖尿病視網膜病變和黃斑部水腫的相關性。第 2 型糖尿病病人的高血脂可能比血糖上升來得早發生¹⁸, 而治療高血脂已被廣泛認為是預防糖尿病病人動脈粥狀硬化心血管疾病的一種方法¹⁹。一些研究發現血脂異常與糖尿病視網膜病變發病率增加有關, 但某些研究則認為它們不相關²⁰。

腎病變是另一重要的糖尿病小血管併發症, 與視網膜病變和黃斑部水腫都密切相關¹⁰, 因為許多影響視網膜微血管系統的病理過程也可能是糖尿病腎病的病因。在韓國的一

項橫斷面研究中, 與未患視網膜病變的病人相比, 患有視網膜病變的病人明顯糖尿病腎病的 OR 為 2.11 (95% CI: 1.04-4.26)²¹。然而在我們研究是使用肌酸酐數值做為腎功能參考指標, 而缺少蛋白尿方面的資料如單次尿中白蛋白肌酸酐比值 (Urine albumin-creatinine ratio), 不過在我們的調查顯示有視網膜病變或黃斑部水腫的病人皆有較高的肌酸酐, 視網膜病變的嚴重程度增加與慢性腎臟病的嚴重程度增加和估計的腎小球濾過率降低有關²²。

90% 的糖尿病病人有參加糖尿病試辦計畫, 其中提供年度視網膜檢查服務, 因此有較高機率篩選出視網膜病變。另外, 我們也統計了病人參加護理及營養衛教的次數, 雖然在視網膜病變的研究中未發現顯著統計意義, 但在黃斑部水腫研究則看出, 有參與護理或營養衛教的病人, 即便只有一次, 也比從來沒參加過的病人有較低的黃斑部水腫比例, 因為本研究是橫斷式的調查, 無法釐清護理或營養衛教、衛教的次數與視網膜病變或黃斑部水腫風險的相關性, 需要將來進一步的研究來證實糖尿病衛教對視網膜病變與黃斑部水腫的影響。

正如前文所述, 血糖控制是影響糖尿病視網膜病變發生和惡化的主要因子之一, 而適量的運動有助於血糖控制²³。一項前瞻性研究也發現, 缺乏運動可能與視網膜病變有關²⁴。我們的研究則觀察到運動與視網膜病變呈現負相關, 但只有在頻率達到大於等於每週 4 天以及時間超過 10 分鐘才具有統計學意義。有些人擔心運動可能會導致玻璃體出血並降低本就相對低的組織氧濃度, 從而導致視網膜病變惡化。因此我們建議糖尿病病人, 尤其是較嚴重的視網膜病變病人, 慎選運動種類, 避免會用到「努責現象」(Valsalva maneuver) 的動作²⁵。

在藥物治療與眼病變的方面, 由於心血管疾病與其相關的危險因子皆為糖尿病視網膜病變的危險因子, 相關藥物的使用例如抗血小板用藥, 高血壓藥物和血脂藥, 在我們的研究中也是在視網膜病變組別更為普遍。在我們的研究中, 使用抗血小板藥物與增加糖尿病視網膜病變或黃斑部水腫的風險無關。雖然局部的缺

血會導致眼睛的病變，因此抗血小板藥物被視為可能可以預防視網膜病變的一種方法，但也有增加玻璃體出血風險的疑慮。在一篇系統性文獻回顧 (systemic review) 指出抗血小板藥物對視網膜病變病人沒有不良影響，可以安全使用²⁶。在我們的調查中，使用高血脂藥物與視網膜病變無相關。雖然血脂藥使用也並非糖尿病視網膜病變的標準治療，然而一項研究發現，Statin 類藥物可降低第 2 型糖尿病病人發生黃斑部水腫以及減緩視網膜病變的進展²⁷。Fenofibrate 是另一種可預防糖尿病視網膜病變的藥物。一項多國隨機對照試驗 FIELD，得出一個重要的結論，就是在第 2 型糖尿病病人中使用 Fenofibrate 可以減少需要以雷射治療視網膜病變的比例，而此結果和血脂濃度無關²⁸。然而，FIELD 並未排除 statin 的干擾，在後來的 ACCORD Eye 研究則證實，fenofibrate 是減緩糖尿病視網膜病變的獨立保護因子¹¹。

我們研究呈現高血壓藥使用與視網膜病變風險增加有關 (OR:1.56, 95% CI: 1.30-1.86, $p<0.001$)，也與增加黃斑部水腫的風險增加有關 (OR: 1.80, 95% CI: 1.21-2.68, $p=0.004$)，由於視網膜病變和糖尿病腎病都是相關的小血管併發症，針對腎素-血管緊張素-醛固酮系統 (RAAS) 的抗高血壓藥物現在是糖尿病腎病變病人控制高血壓的一線治療方法，除了降壓作用的額外還有改善蛋白尿的效果²⁹，但是對於視網膜病變風險是否降低目前有爭議。我們推測高血壓藥物與視網膜病變和黃斑部水腫風險增加有關可能是這些眼病變病人患腎病變比例較高所致。糖尿病病人的高血壓控制應側重於預防或限制其他血管併發症的進展，尤其是腎病變，以及降低死亡率，目前沒有足夠的證據表明使用高血壓藥物可以專門用於預防或治療視網膜病變。

另外，我們觀察到視網膜病變組別有較多胰島素使用，但較少服用糖尿病口服藥物，胰島素使用增加相關視網膜病變風險 (OR: 2.12, 95% CI: 1.77-2.55, $p<0.001$)，也與增加黃斑部水腫的風險有關 (OR: 2.50, 95% CI: 1.72-3.66, $p<0.001$)，推測原因有三：1. 可能仍

和病人血糖控制程度有關，胰島素的使用往往暗示病人血糖控制較差而無法單靠口服藥物達標。2. 使用胰島素快速血糖控制在短期內會增加糖尿病視網膜病變進展的風險。3. 外源性胰島素可以與缺血性視網膜表達的血管內皮生長因子協同作用，從而引發血管增生和糖尿病視網膜病變的惡化³⁰。

糖尿病周邊神經病變也是重要的小血管併發症，而糖尿病視網膜病變與其有著密切的相關性³¹。SN-DREAMS 研究發現糖尿病病人的神經病變與視力障礙之間存在關聯性³²，但周邊神經病變和黃斑部水腫的相關性則鮮有提及。Douleur Neuropathique 4 (DN4) 是一種有效檢測疼痛性周邊神經病變的工具。當 DN4 分數大等於 4 分時，檢驗的敏感性和特異性分別可達 83% 和 90%³²。在我們的研究中發現 DN4 大於等於 1 分時，有視網膜病變的組別都明顯多於沒有的組別，而 DN4 大於等於 3 分時，黃斑部水腫比例也明顯上升。這是一個令人振奮的結果，因為 DN4 可以簡單地通過回答幾個問題來完成，而不受地點或設備的限制，也許未來可以成為簡單有效的視網膜病變篩檢工具。然而這仍待未來更多進一步的研究。

我們的研究存在一些侷限性。首先，由於本研究為橫斷面研究，無法針對特定因子做出因果推斷。其次，以肌酸酐數值取代微量白蛋白尿無法完整代表腎病變。再者，缺乏詳細用藥資訊，例如使用何種降血脂藥物攸關視網膜病變，因此若能取得藥物種類更能幫助闡明研究結果。另外，無法得知各地區和醫院層級病人實際血糖控制情形，故只能以推論方式解釋研究結果。最後，本研究所觀察到的各風險因子和疾病的關聯性，有待更嚴謹的前瞻性研究證實。

結 論

我們研究提供 2018 年台灣地區糖尿病病人的視網膜病變和黃斑部水腫的盛行率。同時更廣泛性的從不同面向的因素包括醫院級別、藥物、護理及營養衛教狀況、運動頻率、周邊神經病變來分析糖尿病視網膜病變與黃斑水腫與

各種危險因素的相關性。儘管是橫斷式調查缺乏因果關係來證實這些因子是否影響預後，但是這些相關性值得持續追蹤和調查，希望未來能用前瞻性世代研究來證明。

Reference

- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735):124-36.
- Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5(12):e1221-34.
- Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32(12):2307-13.
- Zhang G, Chen H, Chen W, Zhang M. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in China: a multi-hospital-based cross-sectional study. *Br J Ophthalmol* 2017;101(12):1591-5.
- Huang YY, Lin KD, Jiang YD, et al. Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in Taiwan: an analysis of the nationwide data for 2000-2009. *J Formos Med Assoc* 2012;111(11):637-44.
- Yau JWY, Rogers, Kawasaki SR, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556-64.
- Chen DJ, Kuo JC, Wright AJ, et al. Determining Risk Factors That Affect Progression in Patients with Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol* 2021;2021:6064525.
- Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77(2):170-5.
- Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32(12):2307-13.
- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015;2:17.
- 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. *Ophthalmology* 2014; 121(12):2443-51.
- Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med* 2008;25 Suppl 2:20-4.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
- Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44(2):156-63.
- Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2012;12(4):346-54.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
- Do DV, Han G, Abariga SA, Sleilati G, Vedula SS, Hawkins BS. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;3(3):CD006127.
- Anderson SG, Dunn WB, Banerjee M, et al. Evidence that multiple defects in lipid regulation occur before hyperglycemia during the prodrome of type-2 diabetes. *PLoS One* 2014;9(9):e103217.
- Gosavi A, Flaker G, Gardner D. Lipid management reduces cardiovascular complications in individuals with diabetes and prediabetes. *Prev Cardiol* 2006;9(2):102-7.
- Wong TY, Klein R, Islam FMA, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):446-55.
- Lee WJ, Sobrin L, Lee MJ, Kang MH, Seong M, Cho H. The relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in a population-based study in Korea (KNHANES V-2, 3). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6547-53.
- Grunwald JE, Alexander J, Ying GS, et al. Retinopathy and chronic kidney disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Arch Ophthalmol* 2012;130(9):1136-44.
- Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33(12):e147-67.
- Rasmidatta S, Khunsuk-Mengrai K, Warunyuwong C. Risk factors of diabetic retinopathy in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai* 1998;81(3):169-74.
- Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132(5):760-76.
- Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31(3):779-93.
- Chung YR, Park SW, Choi SY, et al. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):4.
- Keech AC, P Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9600):1687-97.
- Remuzzi G, Perico N, Macia M, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;99:S57-65.
- Jingi AM, Tankeu AT, Ateba NA, Noubiap JJ. Mechanism of worsening diabetic retinopathy with rapid lowering of blood glucose: the synergistic hypothesis. *BMC Endocr Disord*

2017;17(1):63.

31. Rasheed R, Pillai GS, Kumar H, Shajan AT, Radhakrishnan N, Ravindran GC. Relationship between diabetic retinopathy and diabetic peripheral neuropathy - Neurodegenerative and microvascular changes. *Indian J Ophthalmol*

2021;69(11):3370-5.

32. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127(3):199-203.

2018 Quality Survey of Diabetes Health Promotion Institutes in Taiwan-Diabetic Retinopathy and DiaBetic Macular Edema

Chiao-Ya Chan¹, Shih-Ming Chuang¹, Horng-Yih Ou², Chih-Yuan Wang³, Sun-Chen Liu¹

¹*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Mackay Memorial Hospital, Taipei, Department of Medicine, Mackay Medical College, New Taipei City, Taiwan*

²*Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan*

³*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan*

Diabetic retinopathy (DR) was major cause of blindness in working-age patient. More than one-third adults with diabetes have suffered from diabetic retinopathy, one third of them have high risk of developing vision-threatening DR, including as severe non-proliferative DR (NPDR), proliferative DR (PDR) or progression to diabetic macular edema (DME). There were 5,855 patients enrolled in the Diabetes Health Promotion Institute (DHPI) in 2018 and 5,720 patients with Type 2 diabetes and more than 18 years old were included in our study. We compared hospital information, demographic, laboratory measurement, medication use, health education, exercise situation, and Douleur Neuropathique 4 score between those with and without DR and also those with and without DME. Higher proportion of DR and DME were noted in people from north and east part of Taiwan. The result might be related to the regional difference of health care system. Besides, like the existing worldwide study, we also noted significantly higher proportion of DR and DME in those with older age, higher blood pressure, blood sugar, creatinine level. Exercise and receiving health education were noted with lower proportion of DR and DME. Moreover, we found a positive correlation between DN4 score and DR and DME. Our study showed many known risk factors of DR and DME. Besides, some risk factors that were unclear to DR and DME were also noted in our study. Since our study was a cross-sectional study and further rigorous prospective study is required to confirm the correlation found in it.