

당뇨병 환자에서 당뇨망막병증 중증도에 따른 눈물막의 변화

The Change of Tear Film in Classification of Diabetic Retinopathy

강완석 · 최현태 · 안 민 · 유인천

Wan Seok Kang, MD, Hyun Tae Choi, MD, Min Ahn, MD, In Cheon You, MD

전북대학교 의학전문대학원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University College of Medicine, Jeonju, Korea

Purpose: To determine the relationship between changes in the tear film according to the classification of diabetic retinopathy in patients with diabetes.

Methods: A total of 117 newly detected diabetic patients were included in this study. The classification of diabetic retinopathy was performed based on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). The duration of diabetes and HbA1c were also investigated in patients who had undergone panretinal photocoagulation or insulin treatment. To examine the tear film function, we performed the tear break-up time test, the Schirmer I test, and the diagnostic fluorescein staining test of the ocular surface. The Cochet-Bonnet esthesiometer was also employed to examine the corneal sensitivity.

Results: As the severity of diabetic retinopathy progressed, the degree of ocular surface fluorescein staining increased significantly. There was no relationship between the duration of diabetes and the results of the tear film function test. Patients who had high blood HgA1c levels showed significant increases in tear break-up time and degree of ocular surface fluorescein staining. The patients who had undergone panretinal photocoagulation showed significant differences in tear break-up time and degree of ocular surface fluorescein staining.

Conclusions: The diabetic patients with progressed diabetic retinopathy, uncontrolled blood HgA1c levels and who had previously undergone panretinal photocoagulation should be managed more carefully since those patients are more susceptible to ocular surface disorder with aggravation of tear film function.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(4):486-492

Key Words: Corneal sensitivity, Diabetic retinopathy, Tear film

당뇨병은 망막병증, 말초신경병증, 말초혈관병증, 콩팥병증 등의 주요 합병증을 보이는 대사질환으로 눈에서는 당뇨망막병증, 백내장, 만성 눈꺼풀 염증질환, 안와염증 등의

다양한 질환이 초래될 수 있다.¹

각막에 있어 정상적인 감각의 유지는 각막의 구조와 기능에 매우 중요한 역할을 하며 감각기능이 떨어지면 눈물 분비의 감소와 눈깜빡임이 저하되고 외부의 유해한 자극으로부터 눈이 적절하게 보호받지 못하게 된다.

당뇨병 환자에서 각막에 나타나는 변화로는 각막의 지각 감소, 눈물 분비량의 감소 등으로 각막상피의 약화와 표층 각막염, 반복각막진 무름, 연장된 각막상피의 치유, 신경영양 각막궤양, 건성안, 실모양 각막염, 테스메막의 주름을 유발할 수 있다.²⁻⁶ 그러나 이러한 당뇨병 환자에서 각막변화의 원인은 아직 정확히 알려지지 않았다.

■ Received: 2012. 10. 20. ■ Revised: 2013. 9. 28.

■ Accepted: 2014. 3. 1.

■ Address reprint requests to In Cheon You, MD

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University Hospital, #20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea
Tel: 82-63-250-1996, Fax: 82-63-250-1960
E-mail: you2ic@hanmail.net

* This study was presented as a narration at the 108th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2012.

© 2014 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

현재 당뇨병망막병증 환자의 각막변화에 대한 여러 임상적 지표들에 대해 연구들이 시행되었지만⁷⁻¹³ 당뇨병 환자에서 당뇨병망막병증의 중증도에 따른 눈물막의 변화에 대한 연구는 미비했다. 본 연구는 눈물막의 변화와 당뇨병망막병증의 중증도, 당뇨병의 유병기간, 당뇨병의 혈당조절 정도, 범망막광응고술의 유무, 각막지각도와와의 관계 등에 대해 알아보려고 하였다.

대상과 방법

2012년 1월부터 2012년 7월까지 본원에서 제2형 당뇨병으로 내과에서 진단받고 안과로 의뢰된 환자 117명을 대상으로 검사에 대한 목적을 충분히 설명한 후 병력조사 및 이학적 검사를 시행하였다. 감염각막염, 과거의 안과 수술력, 눈꺼풀 및 속눈썹 질환, 콘택트렌즈 사용, 이전의 안약 사용, 눈물분비에 영향을 주는 임신이나 당뇨병 이외의 전신질환이 있는 경우는 제외하였다.

모든 당뇨병 환자는 당뇨병망막병증의 유무 및 심한 정도를 확인하기 위해 충분히 산동한 후 도상검안경과 90디옵터 렌즈를 이용한 세극등현미경으로 안저검사를 시행하였다. 외안부 검사는 눈꺼풀 경계와 눈꺼풀판 결막, 눈알 결막, 각막에 대해 세극등현미경으로 검사를 시행하였다.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)를 기준으로 당뇨병망막병증을 분류하였고 정상 망막, 가벼운 비증식당뇨망막병증, 중등도 비증식당뇨망막병증, 심한 비증식당뇨망막병증, 증식당뇨망막병증으로 나누었다. 또한 범망막광응고술의 유무와 인슐린 치료의 유무에 대해서도 조사하였다. 이에 따라 당뇨병망막병증의 중증도 분류와 범망막광응고술 유무와 인슐린 치료 유무에 따른 눈물막의 변화에 대해 조사하였다.

당뇨병의 유병기간을 조사하여 유병기간에 따른 눈물막의 변화에 대해 비교하였다. 또한 혈당조절 정도를 알아보

기 위해 당화혈색소(HbA1c)를 측정하여 혈당조절이 잘 안 된 군과 잘된 군에서 눈물막의 변화에 대한 검사를 시행하고 비교하였다. 눈물막의 변화에 대한 검사는 눈물막 안정성의 평가를 위해 눈물막 파괴시간(tear break up time, TBUT), 눈물의 생성을 알아보기 위해 쉬르머 I 검사, 안구 표면의 진단적 형광염색법을 시행하였다. 눈물막 파괴시간은 2% 형광염색액을 하이측 결막구석에 묻히고 여러 번 눈을 깜빡이게 한 후 깜박임을 중지하고 눈을 뜨게 하여 염색된 눈물막에 검은 점, 구멍, 또는 줄의 형태로 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지 시간을 측정하였고, 오차를 줄이기 위해 3회 반복 측정하여 그 평균값을 기록하였다. 쉬르머 I 검사는 점안마취를 하지 않고 표준화된 여과 검사지(Eagle Vision, Memphis TN, USA)를 각막에 닿지 않게 아래 눈꺼풀의 외측 1/3 부분에 5분간 접촉하도록 하였다. 검사 시간 동안 눈을 감고 있게 하였고, 5분 후 검사지를 제거하고 검사지의 젖은 부위의 길이를 재어 밀리미터 단위로 측정하였다. 반사성 눈물을 배제하기 위해 환자가 안통을 느끼거나 측정값이 30 mm 이상인 경우는 검사를 다시 시행하였다. 안구표면의 진단적 염색법은 2% 형광염색용액을 아래 구석결막에 점안하고 넓은 코발트 광원을 이용한 세극등현미경 검사를 시행하였다. 비측 결막, 이측 결막, 각막의 세 구역으로 나누고 염색 강도에 따라 0에서 3까지 점수를 두어 합산하여 각막 미란의 정도를 평가하였다.

각막지각도 측정은 Cochet-Bonnet 각막지각계로 하였으며 5 mm에서 60 mm까지 길이를 변화시킬 수 있는 나일론 실로 이루어져 있다. 검사는 각막 중심을 향해 나일론실이 약간 구부러진다고 느껴질 때까지 수직으로 전진하였다. 3회를 실시하여 이 중 2회 이상 반응이 있을 때까지 검사를 반복하였으며 1회 이하의 반응 시 길이를 5 mm씩 줄여 나갔다. 환자가 눈을 깜빡이거나 얼굴을 돌리거나 어떤 감각을 느낀다고 할 때를 양성으로 하였으며 양성반응을 보인 가장 긴 측정사의 길이(mm)를 각막감각역치로 삼았다.

Table 1. Demographic features and baseline characteristics

	No DR (n = 30)	Mild NPDR (n = 27)	Moderate NPDR (n = 23)	Severe NPDR (n = 22)	PDR (n = 15)	p-value
Sex Male	24 (80.0)	15 (55.6)	11 (47.8)	15 (68.2)	10 (66.7)	0.134
Female	6 (20.0)	12 (44.4)	12 (52.5)	7 (31.8)	5 (33.3)	
Mean ages (years)	43.0 ± 16.8	55.0 ± 13.1	56.1 ± 12.5	60.8 ± 14.3	57.6 ± 9.3	<0.001
Duration of diabetes (years)	5.8 ± 8.1	7.6 ± 6.6	10.4 ± 10.0	15.4 ± 14.2	8.6 ± 8.4	0.010
HbA1c (%)	5.9 ± 0.2	6.4 ± 0.1	7.3 ± 0.1	8.5 ± 0.2	11.4 ± 0.8	<0.001
Previous PRP	0 (0)	0 (0)	6 (26.1)	12 (54.5)	13 (86.7)	<0.001
Insulin treatment	26 (86.7)	18 (66.7)	9 (39.1)	13 (59.1)	7 (46.7)	0.004
Hypertension	10 (33.3)	7 (25.9)	12 (52.2)	13 (59.1)	10 (66.7)	0.030

Values are presented as mean ± SD; Analyzed by Fisher's exact test and ANOVA.

DR = diabetic retinopathy; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; PRP = panretinal photocoagulation.

Table 2. Tear film function tests according to diabetic retinopathy classifications

	No DR	Mild NPDR	Moderate NPDR	Severe NPDR	PDR	<i>p</i> -value*	<i>p</i> -value†
BUT (s)	11.5 ± 2.5	9.8 ± 2.0	9.3 ± 2.4	7.8 ± 2.2	7.1 ± 2.4	<0.001	0.412
Schirmer I test (mm)	16.0 ± 7.6	13.6 ± 6.3	12.9 ± 4.9	13.6 ± 7.0	11.5 ± 2.6	0.188	0.552
Fluorescein stain	0.57 ± 0.68	0.74 ± 0.66	1.22 ± 1.38	2.64 ± 0.95	3.46 ± 1.77	<0.001	<0.001

Values are presented as mean ± SD.

BUT = tear break-up time; DR = diabetic retinopathy; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy.

*Analyzed by ANOVA adjusted for age, DM duration (year) and HbA1c; †Analyzed by ANCOVA adjusted for age, DM duration (year) and HbA1c.

Table 3. Corneal sensitivity according to of diabetic retinopathy classifications

	No DR	Mild NPDR	Moderate NPDR	Severe NPDR	PDR	<i>p</i> -value
Sensitivity threshold (mm)	58.7 ± 1.3	55.1 ± 2.6	52.2 ± 2.1	45.5 ± 3.3	39.7 ± 2.3	0.116

Values are presented as mean ± SD; Analyzed by ANOVA.

DR = diabetic retinopathy; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy.

Table 4. The relationship between tear function tests and other parameters in type 2 diabetes mellitus

		BUT (s)	Schirmer I test (mm)	Fluorescein stain
Duration of diabetes (years)*	R partial	-0.146	-0.113	0.059
	<i>p</i>	0.120	0.229	0.529
HbA1c (%)†	R partial	-0.457	0.080	0.497
	<i>p</i>	<0.001	0.394	<0.001
Previous PRP	Yes (n = 31)	7.3 ± 2.6	11.7 ± 5.8	3.03 ± 1.70
	No (n = 86)	10.2 ± 2.4	14.6 ± 6.4	0.94 ± 0.92
	<i>p</i> by ANCOVA	0.006	0.288	<0.001
Insulin treatment	Yes (n = 73)	9.7 ± 2.8	14.1 ± 7.3	1.34 ± 1.47
	No (n = 44)	8.9 ± 2.5	13.3 ± 4.2	1.75 ± 1.51
	<i>p</i> by ANCOVA	0.788	0.678	0.753

Values are presented as mean ± SD.

BUT = tear break-up time; PRP = pan-retinal photocoagulation.

*ANCOVA adjusted for age, HbA1c; †Age, DM duration (year).

통계학적 분석은 SPSS version 18.0 software package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하여 Fisher's exact test와 ANOVA로 분석한 값을 ANCOVA를 이용하여 보정하였으며 Pearson's partial correlation으로 변수를 통제하여 분석하였다. *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의의가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

제2형 당뇨병으로 진단받은 환자는 117명(남자 75명, 여자 42명), 평균 나이는 53.6 ± 7.5세, 당뇨병의 평균 유병기간은 9.3 ± 5.0년이였다. 당뇨병의 중증도 분류에 따라 당뇨병으로 진단 받았으나 정상 안저소견을 보이는 환자는 30명(남자 24명, 여자 6명)이고 평균 나이는 43.0 ± 16.8세, 평균 유병기간은 5.8 ± 8.1년, 평균 당화혈색소는 5.9 ± 0.2%였다. 가벼운 비증식당뇨망막병증 환자는 27명(남자

15명, 여자 12명)이고 평균 나이는 55.0 ± 13.1세, 평균 유병기간은 7.6 ± 6.6년, 평균 당화혈색소는 6.4 ± 0.1%였다. 중등도 비증식당뇨망막병증 환자는 23명(남자 11명, 여자 12명)이고 평균 나이는 56.1 ± 12.5세, 평균 유병기간은 10.4 ± 10.0년, 평균 당화혈색소는 7.3 ± 0.1%였다. 심한 비증식당뇨망막병증 환자는 22명(남자 15명, 여자 7명)이고 평균 나이는 60.8 ± 14.3세, 평균 유병기간은 15.4 ± 14.2년, 평균 당화혈색소는 8.5 ± 0.2%였다. 증식당뇨망막병증 환자는 15명(남자 10명, 여자 5명)이고, 평균 나이는 57.6 ± 9.3세, 평균 유병기간은 8.6 ± 8.4년, 평균 당화혈색소는 11.4 ± 0.8%였다(Table 1).

당뇨망막병증의 중증도에 따른 눈물막의 변화에 대해서 살펴보면 정상 안저를 가진 당뇨 환자의 눈물막 파괴시간은 11.5 ± 2.5초, 쉬르머 I 검사는 16.0 ± 7.6 mm, 형광염색 정도는 0.57 ± 0.68이었다. 가벼운 비증식당뇨망막병증의 눈물막 파괴시간은 9.8 ± 2.0초, 쉬르머 I 검사는 13.6 ±

6.3 mm, 형광염색정도는 0.74 ± 0.66 이었고, 중등도 비증식당뇨망막병증의 눈물막 파괴시간은 9.3 ± 2.4 초, 쉬르머 I 검사는 12.9 ± 4.9 mm, 형광염색정도는 1.22 ± 1.38 이었고, 심한 비증식당뇨망막병증의 눈물막 파괴시간은 7.8 ± 2.2 초, 쉬르머 I 검사는 13.6 ± 7.0 mm, 형광염색정도는 2.64 ± 0.95 였고, 증식당뇨망막병증의 눈물막 파괴시간은 7.1 ± 2.4 초, 쉬르머 I 검사는 11.5 ± 2.6 mm, 형광염색정도는 3.46 ± 1.77 이었다. 당뇨병망막병증이 진행함에 따라 안구표면의 형광염색정도는 점차 증가하였고 눈물막 파괴시간은 점차 감소하였으나, 각 군간의 환자의 연령, 당뇨유병기간, 당화혈색소로 보정하여 본 결과, 당뇨병망막병증의 중증도가 진행할수록 형광염색정도($p < 0.001$)는 유의하게 증가하였으나 눈물막 파괴시간($p = 0.412$)과 쉬르머 I 검사($p = 0.552$)는 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 2).

당뇨망막병증의 중증도에 따른 각막지각도의 변화를 살펴보면, 당뇨병망막병증이 없는 경우 58.7 ± 1.3 mm, 가벼운 비증식당뇨망막병증 55.1 ± 2.6 mm, 중등도 비증식당뇨망막병증 52.2 ± 2.1 mm, 심한 비증식당뇨망막병증 45.5 ± 3.3 mm, 증식당뇨망막병증 39.7 ± 2.3 mm였다. 당뇨병망막병증 중증도의 진행과 각막지각도의 변화와는 의미 있는 관계가 없었다($p = 0.116$) (Table 3).

당뇨병의 유병기간에 따른 눈물막검사 결과와의 상관관계를 살펴보면, 유병기간과 눈물막검사는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 혈당 조절 정도와 눈물막검사 결과는 당화혈색소가 높은 환자에서 눈물막 파괴시간은 음의 상관관계를 보이며 유의하게 감소하는 경향을 보였으며(R partial = -0.457, $p < 0.001$), 쉬르머 I 검사는 유의한 검사결과를 보이지 않았고(R partial = 0.008, $p = 0.394$), 형광염색정도는 양의 상관관계를 보이며 유의하게 증가하는 경향을 보였다(R partial = 0.497, $p < 0.001$) (Table 4).

범망막광응고술을 받은 환자는 31명이었으며 이 환자들의 눈물막 파괴시간은 7.3 ± 2.6 초, 쉬르머 I 검사는 11.7 ± 5.8 mm, 형광염색정도는 3.03 ± 1.70 이었고, 범망막광응고술을 받지 않은 환자의 눈물막 파괴시간은 10.2 ± 2.4 초, 쉬르머 I 검사는 14.6 ± 6.4 mm, 형광염색정도는 0.94 ± 0.92 였다. 범망막광응고술을 받은 환자는 받지 않은 환자들에 비해 눈물막 파괴시간($p = 0.006$)과 형광염색정도($p < 0.001$)에서 유의성을 보였고, 쉬르머 I 검사($p = 0.288$)는 유의하지 않았다(Table 4). 인슐린 치료를 받은 환자는 73명이었고 눈물막 파괴시간은 9.7 ± 2.8 초, 쉬르머 I 검사는 14.1 ± 7.3 mm, 형광염색정도는 1.34 ± 1.47 이었으며, 인슐린 치료를 받지 않은 환자는 44명이었고 눈물막 파괴시간은 8.9 ± 2.5 초, 쉬르머 I 검사는 13.3 ± 4.2 mm, 형광염색정도는 1.75 ± 1.51 이었다. 인슐린 치료의 유무에 따른 세 검사 모두 유

의한 변화는 없었다(Table 4).

고 찰

당뇨병 환자에서 각막과 결막의 구조적, 대사적, 기능적 이상소견에 대한 다양한 임상적, 경험적 연구가 진행되었다.¹⁴⁻²² 당뇨병의 합병증인 말초신경병증으로 인해 각막의 지각신경이 손상되고 반사적 눈물 분비가 감소되어 각막 상피세포의 회복이 저하되고 각막 표면의 정상적인 구조 유지가 어려워지면서 건성안이 초래된다. 즉, 눈물 분비의 장애로 각막 표면의 구조유지에 장애가 오고 점상표층각막염, 재발각막상피미란, 지연각막상피 결손 등이 임상적으로 흔히 나타나나 아직 확실한 발병기전이나 치료가 정립되어 있지 않다. 또한 인슐린 의존 당뇨병에서 쉬르머 검사 수치의 감소와 결막의 편평상피 화생의 증가가 증명되었다.²³

당뇨망막병증에서 눈물막의 변화에 대해 Dogru et al¹은 눈물막 파괴시간이 당뇨병 환자에서 8.83 ± 0.31 초, 정상인은 12.96 ± 1.39 초였고, 쉬르머 검사는 당뇨병 환자에서 7.40 ± 0.38 mm, 정상인은 13.53 ± 0.50 mm로, 당뇨병 환자에서 눈물막 파괴시간과 쉬르머 검사가 정상인에 비해 유의하게 감소하였다고 하였다. Yu et al⁸은 눈물막 파괴시간이 증식당뇨망막병증 환자에서 7.42 ± 1.95 초, 비증식당뇨망막병증 환자는 10.49 ± 1.70 초, 정상인은 11.11 ± 1.96 초로 측정되었고, 쉬르머 I 검사는 증식당뇨망막병증 환자가 8.63 ± 2.02 mm, 비증식당뇨망막병증 환자는 10.32 ± 2.06 mm, 정상인은 11.91 ± 1.82 mm였으며, 형광염색정도는 증식당뇨망막병증 환자가 1.44 ± 1.35 , 비증식당뇨망막병증 환자는 0.66 ± 0.68 , 정상인은 0.13 ± 0.34 였다고 하였다. 즉 증식당뇨망막병증 환자에서 비증식당뇨망막병증 환자와 정상인에 비해 눈물막 파괴시간과 쉬르머 I 검사가 유의하게 감소하였고 형광염색정도는 유의하게 증가하였으며, 비증식당뇨망막병증 환자는 정상인에 비해 쉬르머 I 검사가 유의하게 감소하였고 형광염색정도는 유의하게 증가하였다고 하였다. 또한 Yu et al⁸은 각막지형도검사를 이용하여 당뇨가 없는 대조군과 비증식당뇨망막병증, 증식당뇨망막병증 환자간의 Surface regularity index (SRI)와 Surface asymmetry index (SAI)를 비교한 연구에서 SRI는 각각 0.26 ± 0.16 , 0.47 ± 0.18 , 0.62 ± 0.23 ($p < 0.01$)으로, SAI는 각각 0.26 ± 0.10 , 0.37 ± 0.12 , 0.49 ± 0.22 ($p < 0.01$)로 증가한다고 하였다.

당뇨망막병증은 비증식당뇨망막병증의 경우 가벼운, 중등도, 심한 비증식당뇨망막병증으로 구분하여 치료가 이루어지고 있으나 아직까지 세분화된 당뇨병망막병증 중증도 분류에 따른 눈물막 변화에 대한 연구는 보고되지 않았다. Yoon

et al²⁴은 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)를 기준으로 당뇨망막병증의 중증도에 따라 정상 대조군, 비증식당뇨망막병증, 증식당뇨망막병증의 세 군으로 나누어 본 결과, 증식당뇨망막병증 환자에서 눈물막과 파괴시간과 쉬르머 I 검사는 감소하였고 안구표면의 형광염색정도는 증가하였는데 결론적으로 당뇨망막병증의 중증도와 당화혈색소가 높은 환자, 말초신경병증이 있는 환자에서 각막염이 증가한다고 하였다. 본 연구에서 역시 ETDRS를 기준으로 정상 망막, 가벼운, 중등도, 심한 비증식당뇨망막병증, 증식당뇨망막병증으로 좀 더 세분화하여 분류하여 눈물막 파괴시간, 쉬르머 I 검사, 진단적 형광염색법을 시행하였고, 각 군간의 환자의 연령, 당뇨유병기간, 당화혈색소를 보정하여 본 결과, 형광염색정도($p<0.001$)는 유의하게 증가하였으나 눈물막 파괴시간과 쉬르머 I 검사는 유의한 변화를 보이지 않았다. 이는 최근의 안구건조증 진단에 있어 안구표면의 형광염색정도 검사의 중요성이 부각되고 있는 것과 일치하며 외래에서 간단히 시행할 수 있으므로 심한 당뇨병 환자일수록 형광염색정도의 정기적인 추적 관찰이 필요하다.

당뇨병의 유병기간과 각막지각도의 연관성에 대해서는 상반된 보고들이 있었으며²⁵⁻²⁸ Dogru et al¹은 각막지각도에 있어 당뇨병 환자는 44.0 ± 1.1 mm로 정상인 59.4 ± 0.6 mm에 비해 유의하게 감소하였다고 하였다. Kim et al⁹은 당뇨망막병증이 심한 경우 각막지각도가 더욱 감소하였다고 하였는데 이는 당뇨병의 합병증인 말초신경병증으로 인해 각막의 지각신경이 손상되어 반사적 눈물 분비가 감소되고 각막상피세포의 회복이 저하되면서 각막표면의 정상적인 구조를 유지하기 어려워짐에 따라 각막상피의 통증 수용체가 이런 환경에 적응하여 통증에 대한 역치가 증가되어 각막지각도가 감소하는 악순환이 생긴다고 하였다. 또한 Wang et al²⁹은 Goto-Kakizaki rat을 이용한 실험에서 말초신경병증이 있는 경우 각막 상피 결손이 회복된 후에도 각막 신경 재분포가 지연되고, 눈물 분비량을 감소시키며, 눈물막의 안정성을 저해하여 각막상피회복의 지연에 영향을 미친다고 하였다. 본 연구 결과에서는 당뇨망막병증의 중증도가 높아질수록 각막지각도는 전반적으로 감소하는 경향을 보였으나, 통계학적인 유의성은 보이지 않았다($p=0.116$) (Table 3).

당뇨망막병증의 중증도는 당뇨병의 유병기간과 혈당 조절 정도에 따라 달라진다.⁹ 이에 당뇨병의 유병기간에 따른 보고로 Ozdemir et al⁷은 당뇨병의 유병기간에 따른 눈물막 파괴시간에서 10년 이하는 9.23 ± 0.92 초, 10년 초과는 8.12 ± 1.01 초로 보고하였고, 쉬르머 I 검사에서 10년 이하는 8.47 ± 0.78 mm, 10년 초과는 7.25 ± 0.41 mm로 보고

하였다. 그러나 당뇨병의 유병기간이 길수록 검사수치가 감소하였으나 유의성은 없었다고 하였다. 본 연구에서 역시 당뇨유병기간과 눈물막검사 결과 간에는 유의한 상관관계를 발견할 수 없었다. 이것은 증식당뇨망막병증 환자들의 유병기간이 짧은 것과 연관이 있을 것으로 생각되는데, 일부 증식당뇨망막병증을 가진 환자들은 전신적인 합병증의 발병으로 처음으로 당뇨병으로 진단되고 3차 병원인 본원으로 전원된 환자들이 다수 포함되어 있었다. 이러한 환자들은 높은 당화혈색소를 가지고 있을 뿐만 아니라, 실제 당뇨 유병기간과 당뇨진단 기간 간의 차이로 인해, 상대적으로 심한 증상에 비해 짧은 유병기간을 갖는 것으로 생각한다.

당뇨병의 여러 합병증들은 당뇨병의 조절 상태에 따라 빈도 및 정도가 달라지므로 당뇨병의 조절 상태를 알기 위하여 당화혈색소를 측정하였다. 당화혈색소는 검사 전 10-12주 정도의 평균 혈당 농도를 반영하는 것으로 장기간의 혈당 조절 상태를 반영하는 것이어서 당뇨병 조절의 지표로 선택하였으며 공복 시 혈당에 비해 당뇨병 조절 상태를 더욱 잘 반영한다.³⁰ Ozdemir et al⁷은 당화혈색소가 7.8% 미만이고 공복시 혈당이 140 mg/dl 미만인 경우 혈당 조절이 잘 되었다고 정의하였고 눈물막 파괴시간이 혈당 조절이 잘 된 군은 10.51 ± 1.14 초, 잘 안된 군은 8.12 ± 1.02 초이며 쉬르머 검사는 잘 된 군은 10.22 ± 0.91 mm, 잘 안된 군은 6.43 ± 0.89 mm로 혈당 조절 정도에 따라 눈물막 파괴시간과 쉬르머 검사 모두 유의한 변화가 있었다. Seifart and Stempel¹¹은 당화혈색소 수치와 건성안의 유병률에 대해 조사하였으며 당화혈색소의 수치가 높을수록 건성안의 유병률이 높다고 하였다. 본 연구에서는 당화혈색소와 눈물막의 검사결과와의 상관관계를 분석해 본 결과 당화혈색소와 눈물막 파괴시간은 유의한 음의 상관관계를, 형광염색정도는 유의한 양의 상관관계를 보였다. 이것은 혈당이 잘 조절되지 않는 환자에서 건성안의 유병률이 증가한다는 기존의 연구를 뒷받침하는 것으로 보인다. 특히 본 연구에서는 비증식당뇨망막병증을 3단계로 세분화된 군으로 나누어 비교하였는데 당뇨망막병증이 증가할수록 의미 있는 건성안의 눈물막 검사결과를 보였다.

범망막광응고술은 눈물기능에 안 좋은 영향을 준다고 하는데 이는 레이저 치료로 인해 긴섬모체신경이 손상되는 것과 당뇨병의 대사조절이 잘 안되어 말초신경병증이 심해지는 것과 연관있다고 하였다.^{31,32} 본 연구에서도 범망막광응고술을 받은 환자군이 받지 않은 환자군에 비해 눈물막 파괴시간($p=0.006$)과 형광염색정도($p<0.001$)에서 유의한 변화가 있었고, 쉬르머 I 검사는 통계적 유의성은 보이지 않았으나($p=0.288$) 감소되어 있는 경향을 보였다.

본 연구의 제한점으로는 당뇨병이 없는 정상 대조군이 없으며 중증의 당뇨병망막병증 환자의 수가 상대적으로 적었고 말초신경병증의 척도로 이용되는 공초점현미경을 이용한 검사를 시행하지 못한 점이 있다. 또한 조사의 대상이 된 환자들을 당뇨 진단 시점을 유병기간으로 잡았으나, 이는 실제 유병기간과는 다를 수 있으며, 적절한 치료를 받지 못하여 당화혈색소 수치가 높은 환자들이 포함되어 있다는 점이다. 이런 부분을 좀 더 세밀하게 조절하여 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 당뇨병망막병증의 중증도가 진행하면, 안구 표면 이상이 호발하는 환경을 제공하여 눈물막 진단검사의 지표인 형광염색정도가 악화될 수 있다. 또한 혈당조절이 잘 되지 않고 범망막광응고술을 받은 환자일수록 눈물기능에 유의한 변화가 발생하므로 안구 표면 관리에 더욱 세심한 주의가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Dogru M, Kaltakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001;108:586-92.
- 2) Saini JS, Khandalavla B. Corneal epithelial fragility in diabetes mellitus. *Can J Ophthalmol* 1995;30:142-6.
- 3) Foulks GN, Thoft RA, Perry HD, Tolentino FI. Factors related to corneal epithelial complications after closed vitrectomy in diabetes. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1076-8.
- 4) Hyndiuk RA, Kazarian EL, Schultz RO, Seideman S. Neurotrophic corneal ulcers in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1977;95:2193-6.
- 5) Sánchez-Thorin JC. The cornea in diabetes mellitus. *Int Ophthalmol Clin* 1998;38:19-36.
- 6) Henkind P, Wise GN. Descemet's wrinkles in diabetes. *Am J Ophthalmol* 1961;52:371-4.
- 7) Ozdemir M, Buyukbese MA, Cetinkaya A, Ozdemir G. Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59:195-9.
- 8) Yu L, Chen X, Qin G, et al. Tear film function in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Ophthalmologica* 2008;222:284-91.
- 9) Kim JS, Hyun GW, Moon NJ, et al. The study for relationship of ocular surface abnormalities, corneal sensitivity and diabetic retinopathy in DM. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:383-9.
- 10) Li HY, Pang GX, Xu ZZ. Tear film function of patients with type 2 diabetes. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2004;26:682-6.
- 11) Seifart U, Strempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994;91:235-9.
- 12) Jin J, Chen LH, Liu XL, et al. Tear film function in non-insulin dependent diabetics. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2003;39:10-3.
- 13) Rahman A, Yahya K, Ahmed T, Sharif-UI-Hasan K. Diagnostic value of tear films tests in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc* 2007; 57:577-81.
- 14) Tabatabay CA, Bumbacher M, Baumgartner B, Leuenberger PM. Reduced number of hemidesmosomes in the corneal epithelium of diabetics with proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226:389-92.
- 15) Azar DT, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Decreased penetration of anchoring fibrils into the diabetic stroma. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1520-3.
- 16) Taylor HR, Kimsey RA. Corneal epithelial basement membrane changes in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:548-53.
- 17) Graham CR Jr, Richards RD, Varma SD. Oxygen consumption by normal and diabetic rat and human corneas. *Ophthalmic Res* 1981; 13:65-71.
- 18) Tsubota K, Chiba K, Shimazaki J. Corneal epithelium in diabetic patients. *Cornea* 1991;10:156-60.
- 19) Shimazaki J, Tsubota K, Yoshida A, et al. Changes of corneal redox state in diabetic animal models. *Cornea* 1995;14:196-201.
- 20) Friend J, Ishii Y, Thoft RA. Corneal epithelial changes in diabetic rats. *Ophthalmic Res* 1982;14:269-78.
- 21) Chang SW, Hsu HC, Hu FR, Chen MS. Corneal autofluorescence and epithelial barrier function in diabetic patients. *Ophthalmic Res* 1995;27:74-9.
- 22) Göbbels M, Spitznas M, Oldendoep J. Impairment of corneal epithelial barrier function in diabetics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227:142-4.
- 23) Goebels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84:19-21.
- 24) Yoon KC, Im SK, Seo MS. Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus. *Korean J Ophthalmol* 2004;18:168-74.
- 25) Nielsen NV. Corneal sensitivity and vibratory perception in diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 1978;56:406-11.
- 26) Resenberg ME, Tervo TM, Immonen IJ, et al. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2915-21.
- 27) Murphy PJ, Patel S, Kong N, et al. Noninvasive assessment of corneal sensitivity in young and elderly diabetic and nondiabetic subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1737-42.
- 28) Rogell GD. Corneal hypesthesia and retinopathy in diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1980;87:229-33.
- 29) Wang F, Gao N, Yin J, Yu FS. Reduced innervation and delayed re-innervation after epithelial wounding in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Am J Pathol* 2012;181:2058-66.
- 30) Schultz RO, Peters MA, Sobocinski K, et al. Diabetic keratopathy as a manifestation of peripheral neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1983;96:368-71.
- 31) Verrotti A, Giuva PT, Morgese G, Chiarelli F. New trends in the etiopathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *J Child Neurol* 2001;16:389-94.
- 32) Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study Cohort. *Diabetes Care* 1999; 22:1479-86.

= 국문초록 =

당뇨병 환자에서 당뇨망막병증 중증도에 따른 눈물막의 변화

목적: 당뇨병 환자에서 당뇨망막병증의 중증도에 따른 눈물막의 변화를 알아보았다.

대상과 방법: 2012년 1월부터 2012년 7월까지 본원에서 제2형 당뇨병으로 진단받은 환자 117명을 대상으로 하여 ETDRS를 기준으로 당뇨망막병증을 분류하고 범망막광응고술과 인슐린 치료의 유무, 당뇨병의 유병기간, 당화혈색소를 측정하였다. 눈물막의 진단검사는 눈물막 파괴시간, 쉬르머 I검사, 안구표면의 진단적 형광염색법을 시행하였고 각막지각도는 Cochet-Bonnet 각막지각계로 측정하였다.

결과: 당뇨망막병증의 중증도가 진행할수록 안구표면의 형광염색정도는 유의하게 증가하였다. 당뇨병의 유병기간, 인슐린 치료유무와 눈물막의 변화 사이에는 큰 연관성을 보이지 않았다. 당화혈색소가 높은 경우에 눈물막 파괴시간은 유의하게 감소하였고 형광염색정도는 유의하게 증가하였다. 범망막광응고술을 받은 환자에서도 눈물막 파괴시간과 형광염색정도에서 유의한 변화를 보였다.

결론: 당뇨병 환자 중 당뇨망막병증 중증도가 진행된 경우, 혈당조절이 잘 안된 경우(당화혈색소가 높은 경우), 범망막광응고술을 받은 환자에서 눈물막 기능이 악화되어 안구표면 이상이 호발하는 환경을 제공하므로 세심한 주의가 필요하다.

〈대한안과학회지 2014;55(4):486-492〉
