

· 论 著 ·

2 型糖尿病神经病变相关因素的患病危险性分析

屠亚芬¹, 金 延¹, 汤正义²

[摘要] 目的 分析与2型糖尿病有关的多种因素与周围神经病变的相关性,探讨这些因素对发生神经病变危险度。方法 连续收集病房与门诊2型糖尿病患者378例,正常对照31例,检查神经传导和心脏植物神经功能,结合患者一般情况与生理生化指标,统计分析这些资料的内在关系。结果 2型糖尿病神经病变与年龄、病程、身高、体重指数、吸烟、葡萄糖及胰岛素曲线下面积、空腹与餐后2 h、3 h的血糖和其同步的血浆胰岛素水平有一定的相关性;发生神经病变危险度较高的因素有年龄、HbA_{1c}、餐后3 h血糖、吸烟、病程、舒张压,而胰岛素曲线下面积有保护作用(相对危险度为0.9935)。结论 2型糖尿病患者应积极控制血糖、血压与戒烟,要严格控制餐后血糖,并适当提早用胰岛素降糖。

[关键词] 糖尿病神经病变;糖尿病,2型;神经传导速度

[中图分类号] R58711

[文献标识码] A

[文章编号] 1726-7587(2008)02-0097-04

Analysis of factors associated with neuropathy in type 2 diabetes mellitus and their related risk

TU Ya2fen, JIN Yan, TANG Zheng2yi. Medical Department, Shanghai Power Hospital, Shanghai 200052, China

[Abstract] Objective Many diabetic related factors were analyzed to reveal their association and risk to diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. Methods 378 cases of type 2 diabetic patients were collected continuously at outpatient and ward department, and 31 normal controls were grouped with matched sex and age. The patients were examined clinically to get their materials including physiological and biochemical marks, nerve conductive velocity, and cardiac autonomic nerve function. Results The neuropathic changes were associated with age, diabetic period, body height, BMI, smoking, GAUC, IAUC, plasma glucose and insulin concentration of 2 hours and 3 hour after meal. The high risk factors to diabetic neuropathy were age, HbA_{1c}, plasma glucose level of 3 hour after meal, smoking, diabetic period, diastolic blood pressure. On contrast, the IAUC had protective effect to neuropathy (associated risk was 0.9935). Conclusion Patients with type 2 diabetes mellitus should strictly control their plasma glucose (especially postmeal glucose), blood pressure, give up smoking, and apply insulin early and properly.

[Key words] diabetic neuropathy; diabetes mellitus, type 2; nerve conductive velocity

糖尿病神经病变与血糖、血管因素关系密切,与糖尿病的其他因素,如血脂、体重、吸烟等的关系,文献论述在逐渐增多^[1]。有关糖尿病神经病变危险因素,糖代谢方面通过1型糖尿病的相关因素分析,较好地反映糖尿病因素对神经病变的影响,2型糖尿病有些特点与1型糖尿病有差别,如年龄、血管等因素,这些对糖尿病神经病变的影响程度有的已经有一些研究,有些如内源性胰岛素还有待于进一

步证实明确^[2]。另外,不同的人群由于基因背景、生活方式不一样,可能也会有差别。本文收集2型糖尿病患者的糖尿病、心血管病变等有关资料,研究糖尿病神经病变发生情况以及它们之间的关系、危险性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 2型糖尿病组 收集2005年内我院内分泌代谢病房与门诊明确为2型糖尿病,同时能排除神经系统其他疾病的患者378例。从中抽取与正常对照组的年龄和性别相匹配的2型糖尿病患者301例。其中年龄最大65岁,最小25岁,平均(51.197 ±

作者单位: 1 200052 上海,上海电力医院内科

2 200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌科

8176)岁。

11112 正常对照组 选择性别、年龄匹配的31例,经询问病史、体检与有关实验室检查排除糖尿病、高血压、神经系统疾病。男18例,女13例,年龄最大65岁,最小25岁,平均(48194 ±8112)岁。

112 方法

11211 2型糖尿病患者神经病变检查 (1)临床常规问诊,轻触、针刺、温度检查;测定并记录身高、体重、记录糖尿病病程、吸烟史(每天超过10支, >10年)、糖尿病家族史、糖尿病治疗情况。(2)周围神经传导速度(nerve conductive velocity, NCV)检查:采用Neuropak 2型数据电位诱发仪(日本Nihon Kohden公司),由专人在固定20℃环境下,测试左右正中神经、尺神经、胫神经的运动(Motor, M)纤维,正中神经、腓神经的感觉(Sensory, S)纤维神经传导速度;测定值用米/秒(m/s)表示。(3)心脏自主功能检查(cardiac autonomic nerve function, CANF)用Cardiofax2Q型心电图机(日本Nihon Kohden公司),依照Ewing法^[3]测基础心率、立卧位心率差、30/15比、深呼吸心率差、Valva动作比、基础血压、立卧位血压收缩压差。

11212 2型糖尿病相关指标测定 (1)糖代谢有关指标检测:测定入组前1周内空腹血糖、胰岛素或C肽,服100g馒头后1、2、3h血糖与胰岛素或C肽(试验日停用降糖药物)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})。(2)血脂检测:测定血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、HDL-C、LDL-C、ApoA、ApoB、Lp(a)。以上指标均由医院化验室常规测定,不定期使用复管、检查内标,以判断检查准确性。

11213 数据处理 (1)馒头餐测定的血糖、胰岛素曲线下面积(GAUC、IAUC)计算采用(空腹血糖+餐后1h血糖)/2+(餐后1h血糖+餐后2h血糖)/2+(餐后2h血糖+餐后3h血糖)/2^[4],单位分别为(mmol·h)/L, (μu·h)/L。胰岛素敏感指数采用空腹胰岛素乘以空腹血糖值的倒数^[5]。(2)神经病变检查中,依据有无症状,体格或简单器械检查结果,分为正常、临界(无或稍有症状,检查结果

中有一项异常或两项低于正常)、异常(有两项检查明显异常,往往伴有症状)。(3)神经传导速度以正常组匹配的均数±标准差(珉±s)为正常范围,区分NCV正常、临界(仅1支神经速度下降)、减慢(2支或2支以上神经速度下降)^[6]。判断心脏自主神经功能主要使用30/15比、深呼吸心率差、Valva动作比3项指标判断,正常:所有指标均正常或1项临界;临界:1项异常或2项临界;异常:2项或3项异常。(4)各组患者的检测定量资料用均值±标准差(珉±s)表示,用t检验、t检验、方差分析,计数资料用²检验、KW秩和检验以及相关配对非参数检验如Wilcoxon检验、Friedman检验,相关和偏相关分析用逐步Logistic多元回归。分析软件采用SPSS(Ver 11.0)。

2 结果

211 2型糖尿病匹配组中神经病变患病情况 临床常规检查明确有异常为36121%;利用神经电生理检查,综合MNCV、SNCV,异常率可达73142%;心脏自主神经异常,经仔细检查,有异常改变也高达41180%;电生理检查与心脏自主神经检查综合,本组患者的神经病变异常率为73142%。另外有20%~33%患者神经病变检查在临界范围。

本文资料为配对资料,多组间采用非参数配对Friedman检验,²=2531361, P=01000,各检查方法发现神经病变的几率有统计学差别;相互间采用Wilcoxon检验,各检查方法组间均有统计学意义;组间的各种检查结果相互关系,r在01749~01874,如SNCV对CANF的相关系数为01842,所有相关检验P值均<01000,说明彼此有良好的相关性。

212 有关因素与2型糖尿病神经病变发病的相关性分析 对导致2型糖尿病神经病变可能的危险因素,作相关和偏相关分析,发现年龄、病程、身高、体重指数、吸烟、GAUC、IAUC、空腹与餐后2、3h的血糖和其同步的血浆胰岛素水平与糖尿病神经病变指标异常程度相关。其中与MNCV、SNCV相关的一些指标见表1。

表1 NCV与糖尿病神经病变相关因素的相关偏相关分析

指标	MNCV						SNCV			
	正中左	正中右	尺左	尺右	胫左	胫右	腓肠左	腓肠右	正中左	正中右
年龄	-0.084	-0.082	-0.024	-0.086	-0.04	0.07	-0.15	-0.132 ³	-0.13 ³	-0.17
病程	-0.2	-0.3	-0.3	-0.2	-0.2	-0.1	-0.007	-0.04	-0.02 ³	-0.03
体重	0.19	0.25	0.15	0.13 ³	0.13 ³	0.06 ³	0.1	0.01	0.11 ³	0.14 ³
BMI	0.12 ³	0.11 ³	0.1 ³	0.13	0.12 ³	0.1 ³	0.05	0.06	0.1	0.04
GAUC	-0.024	-0.31	-0.22	-0.39 ³	-0.48	-0.34 ³	-0.27	-0.36 ³	-0.18	-0.18
PG ₀	-0.26	-0.32	-0.35	-0.5	-0.52	-0.38 ³	-0.38	-0.19	-0.34	-0.12
PG ₁₂₀	-0.25	-0.27	-0.2	-0.35 ³	-0.4 ³	-0.33	-0.34	-0.36	-0.24	-0.29
PG ₁₈₀	-0.28	-0.39 ³	-0.26	-0.46	-0.45 ³	-0.36	-0.33	-0.28	-0.1	-0.25
PIAUC	0.3	0.52 ³	0.43 ³	0.35 ³	0.62	0.29	0.05	0.47	0.1	0.2
PI ₀	0.04	0.45 ³	0.18	0.14	0.32	0.04	-0.13	0.16	0.02	0.06
PI ₁₂₀	0.27	0.5 ³	0.4 ³	0.31	0.61	0.3	-0.02	0.46	0.05	0.15
PI ₁₈₀	0.1	0.44	0.26	0.14	0.47	0.21	-0.22	0.35 ³	0.02	-0.02

注：³ P < 0.105, P < 0.101, < 0.001; BMI: 体重指数; GAUC: 葡萄糖耐量试验曲线下面积; P: 血浆; G: 葡萄糖, 0、120、180代表时间

213 有关因素与2型糖尿病神经病变发病的危险性分析 将患者一般情况和代谢指标,与CANF、NCV异常作Logistic多元回归分析,经统计有意义的相对危险因素见表2~4,其中,IAUC相对危险度<1,对神经病变有相对保护作用。

表2 运动神经传导速度异常的多元回归分析

指标	回归系数	标准差	P值	相对危险度
年龄	0.0593	0.0213	0.0054	1.0611
HbA _{1c}	0.3714	0.1654	0.0250	1.4498
IAUC	-0.0065	0.0027	0.015	0.9935
常数	-2.8542	1.4315	0.0462	

表3 感觉神经传导速度异常的多元回归分析

指标	回归系数	标准差	P值	相对危险度
年龄	0.0792	0.0253	0.0018	1.0824
身高	0.1219	0.0396	0.0009	1.1296
餐后3h血糖	0.0130	0.0064	0.044	1.0544
吸烟	-0.8285	0.3636	0.0227	2.2900
常数	-24.6934	6.9035	0.0003	

表4 心脏自主神经病变的多元回归分析

指标	回归系数	标准差	P值	相对危险度
病程	0.0130	0.0070	0.0432	1.0131
舒张压	0.0785	0.0328	0.0166	1.0816
常数	-5.5863	2.5397	0.0278	

3 讨论

糖尿病神经病变临床表现呈多样性,无特征性症状或体征,给诊断带来一定的困难,尤其是早期或亚临床的诊断^[7],需要借助仪器等手段。现在有关仪器检查方法众多,本文采用临床结合神经电生理检查包括神经传导速度和心脏自主神经功能检查,基本能够在糖尿病早期就发现有异常,这些是糖尿病神经病变的经典检查诊断方法^[8],能够反映糖尿病神经病变的存在与严重性。本文2型糖尿病患者神经病变异常率为73.42%,考虑选择患者群的关系,实际总体糖尿病患者的神经病变患病情况可能要低于这个数字。

通过相关偏相关分析,在所分析的30多个有关指标中,与2型糖尿病神经病变有关的,有年龄、病程、身高、体重指数、吸烟、GAUC、IAUC、空腹与餐后

2、3 h 的血糖和其同步的血浆胰岛素水平。这些结果反映影响 2 型糖尿病神经病变发病的因素众多, 需要多方面加以严格控制。

与 2 型糖尿病神经病变有关的这些因素中, 导致神经病变发病危险性高的有年龄、病程、HbA_{1c}、餐后血糖等, 这些结果与临床情况和文献相符^[9], 反映年龄越大, 病程越长, 血糖控制越差, 糖尿病神经病变发病的危险度越高。危险性相对高的两个指标分别是 HbA_{1c} 和吸烟, 前者再次明确反映血糖的变化与神经病变的发生关系, 强调血糖控制的重要性, 后者说明糖尿病患者需要戒烟, 同时也提示糖尿病患者需要健康良好的生活方式。

在发病危险性分析中, 糖尿病患者体内胰岛素的分泌量也是糖尿病神经病变患病危险因素之一。患者体内有胰岛素分泌对机体在发生神经病变方面, 有弱保护作用。它的机制较复杂, 可能它本身与年龄、病程、血糖控制情况有关, 对病程较长的患者是一种病情和糖尿病控制水平的综合反映; 借鉴 1 型糖尿病控制与并发症试验 (DCCT) 与胰腺移植的 1 型糖尿病患者神经病变改善结果^[10,11], 胰岛素严格控制血糖后, 糖尿病神经病变的改善不仅仅是血糖改善的关系, 可能还与内源性、外源性胰岛素增加有关。

另外, 在我们分析的指标中, 还有一项文献未提到的是身高, 它也与神经病变指标有一定的关系, 有待进一步观察。

结合文献分析与本文分析结果, 对糖尿病神经病变的治疗和预防, 应在控制血糖, 尤其是餐后血糖方面引起注意; 胰岛素水平对神经病变的保护作用, 2 型糖尿病患者在血糖控制欠佳时及时考虑应用胰

岛素治疗, 对已有神经病变的患者, 优先考虑胰岛素治疗; 戒烟与控制体重也是减少神经病变发生的因素。

[参考文献]

- 1 Tesfaye S, Tandan R, Bastyr EJ, et al, Factors that impact symptomatic diabetic peripheral neuropathy in placebo administered patients from two 12 year clinical trials. *Diabetes Care*, 2007, 30: 2626 - 2632.
- 2 凌丹芸, 汤正义, 张炜, 等. 2 型糖尿病中导致心血管自主神经病变的主要危险因素及其对预后的影响. *中华内科杂志*, 2006, 45: 815 - 819.
- 3 Ewing DJ, Martyn CN, Martyn N, et al. The value of cardiovascular autonomic function test: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 1985, 8: 498.
- 4 邝安堃. 糖尿病在中国. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1989, 180.
- 5 李光伟, 潘孝仁, Lillioja S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. *中华内科杂志*, 1993, 32: 656 - 660.
- 6 汤正义, 李向利, 张炜, 等. 2 型糖尿病神经病变的发病情况与有关因素相关性分析. *中华内科杂志*, 2003, 42: 868.
- 7 Said G. Diabetic Neuropathy. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3(6): 331 - 340.
- 8 Vinik AI, Erbas T, Park T, et al. Methods for evaluation of peripheral neurovascular dysfunction. *Diabetes Technol Ther*, 2001, 3: 29 - 50.
- 9 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 - 1486.
- 10 The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progressive of neuropathy. *Ann Intern Med*, 1995, 122: 561 - 568.
- 11 Solder G. Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation. *Diabetes*, 1992, 41(8): 946 - 951.

(收稿日期: 2008 - 02 - 12) (编辑: 江 枫)