

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.020

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.020

2型糖尿病患者摄盐量与糖尿病周围神经病变的相关性

朱文博, 匡洪宇, 韩爽, 刘念娇, 梁苾菲, 左姣, 秦文

(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 目的: 探究摄盐量(24 h尿钠)与糖尿病周围神经病变(diabetes peripheral neuropathy, DPN)的相关性。方法: 选取1 368例中国北方常住2型糖尿病患者为研究对象, 通过测量24 h尿钠来评估其摄盐量。采用秩和检验和logistic回归分析的方法来研究摄盐量与DPN的关系。结果: 24 h尿钠和糖尿病病程是DPN的危险因素(均 $P < 0.05$); 舒张压 ≥ 80 mmHg和空腹C肽(特指C肽 > 3.3 组)是DPN的保护性因素(OR=0.778, 95%CI 0.609~0.993; OR=0.657, 95%CI 0.435~0.990)。24 h尿钠123.84~206.81 mmol和24 h尿钠 > 206.81 mmol组别罹患DPN的风险分别为24 h尿钠 < 123.84 mmol组别的1.607倍(OR=1.607, 95%CI 1.213~2.129)倍和1.506倍(OR=1.506, 95%CI 1.135~1.998)。结论: 摄盐量(24 h尿钠)是DPN的危险因素。

[关键词] 2型糖尿病; 摄盐量; 糖尿病周围神经病变; 24 h尿钠

Correlation between salt intake and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

ZHU Wenbo, KUANG Hongyu, HAN Shuang, LIU Nianjiao, LIANG Yifei, ZUO Jiao, QIN Wen

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract **Objective:** To explore the correlation between salt intake (24 h urine sodium) and peripheral neuropathy (DPN) of diabetes. **Methods:** A total of 1 368 type 2 diabetic patients were enrolled into this study. Sodium intake was detected by measuring 24 h urinary sodium. Rank sum test and logistic regression was used to analyze the correlation between salt intake and diabetes peripheral neuropathy. **Results:** 24 h urinary sodium (salt intake) and duration of diabetes were risk factors for diabetes peripheral neuropathy ($P < 0.05$), and diastolic blood pressure (DBP) ≥ 80 mmHg and fasting C-peptide (specifically C-peptide > 3.3 group) were protective factors for DPN (OR=0.778, 95%CI 0.609~0.993; OR=0.657, 95%CI 0.435~0.990). The risk of diabetes peripheral neuropathy in the group with 24 h urinary sodium 123.84~206.81 mmol and the group with 24 h urinary sodium > 206.81 mmol was 1.607 (OR=1.607, 95%CI 1.213~2.129) and 1.506 (OR=1.506, 95%CI 1.135~1.998) times of that in the

收稿日期 (Date of reception): 2019-02-02

通信作者 (Corresponding author): 匡洪宇, Email: ydyneifenmier@163.com

group with 24 h urinary sodium <123.84 mmol, respectively. **Conclusion:** Salt intake is a risk factor for peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients.

Keywords type 2 diabetes mellitus; salt intake; diabetes peripheral neuropathy; 24 h urinary sodium

糖尿病周围神经病变(diabetes peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病微血管病变中的一种^[1],是影响糖尿病患者生活质量及致残的常见病因。高达50%的2型糖尿病患者最终会发生神经病变^[2]。因此早期诊断、早期预防以及探寻可变的影响因素显得尤为重要。DPN被认为是多因素作用的结果,代谢紊乱、神经营养缺乏、遗传易感性等可能为其发病机制。

人体中的钠主要通过饮食摄取,摄入过量的钠会引起多种疾病如高血压等^[3]。反之,减少摄盐量可能对减少高血压的发生,缓解胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝的产生,减慢糖尿病并发症的形成具有潜在的作用^[4-5]。同时有研究^[6]表明:控制盐的摄入可能会预防或减缓糖尿病微血管疾病的发展速度。过量的钠摄入会导致高血压和糖尿病微血管病变的发生发展,且血压与DPN具有相关性^[7-8]。

目前评估摄盐量有许多种方法,24 h尿钠被认为是评估摄盐量的金标准^[9]。2012年WHO推荐的摄盐量为5 g/d,2016年《中国居民膳食指南》推荐摄盐量为6 g/d^[10]。

一项关于187个国家摄盐量调查的数据结果^[11]显示:1990至2010年亚洲摄盐量最高。一项2000年与2009至2011年关于中国多个省份居民的摄盐量对比的调查^[12]结果显示:北方有较高的摄盐量。中国北方地区居民摄盐量较高,因此本研究选取1 368例中国北方常住2型糖尿病患者为研究对象,研究2型糖尿病患者摄盐量(24 h尿钠)与DPN的相关性,为糖尿病患者的生活饮食提供科学指导。

1 对象与方法

1.1 对象

统计1 999例长期居住在中国北部的2型糖尿病患者,最后纳入本项研究1 368例。2型糖尿病的诊断参照1999年WHO诊断标准,DPN临床诊断标准参照2017年《中国2型糖尿病防治指南》:有糖尿病远端对称性多发性神经病变的症状及1项体征为阳性,或无症状但有2项以上(含2项)

体征为阳性^[13]。排除标准:1)1型糖尿病、妊娠期糖尿病、其他特殊类型糖尿病;2)合并严重和急性的并发症包括糖尿病合并酮症、高渗性非酮症、胃肠道功能紊乱、感染、发热伴大量出汗、进食障碍等;3)排除其他神经病变,如慢性炎性反应性神经病变,单神经病变,脱髓鞘性神经病变,甲状腺功能减退导致的神经病变;4)其他疾病如颈椎腰椎疾病(椎间盘突出、椎管狭窄、神经根压迫)、缺血性卒中、格林-巴利综合征等;5)药物尤其是激素、化疗药物等引起的神经毒性作用;6)合并原发性醛固酮增多症、库欣综合征、阿迪森病、肾脏疾病等影响尿钠的疾病;7)神经查体前有使用神经营养药物及补钠的病史;8)留尿期间有使用利尿剂、SGLT-2等影响尿量和尿钠的药物。

将入组患者根据DPN查体结果分为病例组与对照组,即2型糖尿病患者DPN组与2型糖尿病患者非DPN组。本研究获得黑龙江省哈尔滨医科大学附属第一医院医学伦理委员会批准,部分入组患者为既往住院患者,为公共资源材料,因此免签署知情同意书,余下患者均签署知情同意书。

1.2 实验设备及主要试剂

低温离心机购自美国Thermo公司,全自动生化仪购自美国Johnson & Johnson公司,钠试剂盒购自国药集团尚志医疗器械有限公司。

1.3 研究方法

1)收集患者的基本资料,包括一般情况:出生日期、性别、居住地点;既往疾病史:高血压病、冠心病。2)体格检查。一般指标的测量均在安静宽敞的室内进行,测量内容包括身高、体重、血压和心率。根据身高、体重计算出体重指数(body mass index, BMI)。在休息10 min后分别测量2次血压,并用这2次测得的平均值进行分析。测量体重和身高时在室内光脚并且只穿轻薄衣物。3)住院期间生化指标测定。所有受试者均空腹8 h以上,留取空腹静脉血,收集24 h尿液检测24 h尿钠。通过标准的实验室测量来检测各项指标:糖化血红蛋白、空腹血糖、总胆固醇、三

酰甘油、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、血钠、空腹C肽(fasting C peptide, FCP)、肌酐(Creatinine, Cr)。

1.4 统计学处理

使用Stata 14.0进行数据分析。因各计量资料均不服从正态分布,故使用两独立样本的Wilcoxon秩和检验比较对照组与病例组在年龄,糖尿病病程, BMI, 胰岛素总量, 收缩压, 舒张压, HbA1c, FCP, 空腹血糖, LDL, 三酰甘油, 总胆固醇, HDL, Na^+ , Cr, 24 h尿钠等方面的差异,使用卡方检验比较对照组与病例组在性别以及心血管疾病2个方面的差异。研究中将研究人群的尿钠水平进行三等分,使用卡方检验比较不同尿钠水平下DPN的检出率差异,并使用秩相关分析尿钠等级与DPN的相关性。将一般情况中有意义的变量带入logistic回归模型进行分析。最后进行不同病程、不同收缩压、不同FCP等级的

亚组分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间各项指标比较

对照组($n=869$)与病例组($n=498$)两组每个指标均不服从正态分布(表1)。两组间年龄、糖尿病病程、舒张压、HbA1c、FCP及24 h尿钠比较,经Wilcoxon秩和检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。病例组年龄、糖尿病病程、HbA1c及24 h尿钠高于对照组,FCP和舒张压低于对照组(表2)。

2.2 不同尿钠水平下 DPN 的检出率

将研究人群按照尿钠水平进行三等分并分组,以下简称为低尿钠组(<123.84 mmol)、中尿钠组($123.84 \sim 206.81$ mmol),高尿钠组(>206.81 mmol),使用卡方检验比较DPN在不同尿钠水平中的检出率,3组中DPN检出率分别为30.06%, 40.09%, 39.42%(表3)。

表1 正态性检验的结果

Table 1 Results of normality test

变量	对照组		病例组	
	Z	P	Z	P
年龄	5.893	<0.001	3.237	0.001
糖尿病病程	9.11	<0.001	6.301	<0.001
BMI	5.465	<0.001	3.393	<0.001
胰岛素总量	5.903	<0.001	5.547	<0.001
收缩压	3.486	<0.001	3.208	0.001
舒张压	3.044	0.001	3.174	0.001
糖化血红蛋白	8.867	<0.001	6.001	<0.001
FCP	14.893	<0.001	8.399	<0.001
空腹血糖	9.463	<0.001	9.727	<0.001
LDL	5.912	<0.001	7.516	<0.001
三酰甘油	15.23	<0.001	13.742	<0.001
胆固醇	8.245	<0.001	5.022	<0.001
HDL	13.518	<0.001	11.413	<0.001
Na^+	12.343	<0.001	6.752	<0.001
Cr	3.729	<0.001	12.176	<0.001
24 h尿钠	9.832	<0.001	8.176	<0.001

表2 对照组与病例组一般情况比较

Table 2 Comparison of general information between the control group and the case group

变量	对照组	病例组	Z/ χ^2	P
性别(男/女)*	460/409	258/240	0.161	0.688
年龄 [#] /岁	55.00 (47.00~62.00)	58.00 (50.00~64.00)	-3.829	<0.001
糖尿病病程 [#] /年	6.00 (2.00~10.00)	8.00 (4.00~14.00)	-5.563	<0.001
BMI [#] /(kg·m ⁻²)	25.71 (23.53~28.04)	25.61 (23.63~27.76)	0.685	0.493
胰岛素总量 [#] /IU	23.50 (0.00~34.00)	22.00 (6.75~37.00)	-1.253	0.210
收缩压 [#] /mmHg	140.00 (125.00~150.00)	138.00 (123.00~150.00)	1.211	0.226
舒张压 [#] /mmHg	81.00 (76.00~90.00)	80.00 (73.00~90.00)	2.684	0.007
糖化血红蛋白 [#] /%	7.90 (6.90~9.60)	8.16 (7.10~9.85)	-2.586	0.010
FCP [#]	1.50 (1.00~2.20)	1.40 (0.90~2.10)	2.051	0.040
空腹血糖 [#] /(mmol·L ⁻¹)	9.22 (7.43~12.08)	9.08 (7.20~12.10)	0.370	0.711
LDL [#] /(mmol·L ⁻¹)	2.94 (2.38~3.58)	3.03 (2.48~3.60)	-0.707	0.479
三酰甘油 [#] /(mmol·L ⁻¹)	1.71 (1.24~2.70)	1.68 (1.20~2.68)	0.663	0.507
胆固醇 [#] /(mmol·L ⁻¹)	4.92 (4.25~5.64)	4.95 (4.18~5.71)	-0.346	0.730
HDL [#] /(mmol·L ⁻¹)	1.24 (1.12~1.37)	1.24 (1.10~1.40)	-0.043	0.965
Na [#] /(mmol·L ⁻¹)	140.00 (139.00~141.30)	140.00 (138.80~141.55)	0.243	0.808
Cr [#] /(μ mol·L ⁻¹)	60.90 (52.48~69.93)	61.33 (52.85~70.00)	-0.548	0.583
24 h尿钠 [#] /(mmol·L ⁻¹)	154.22 (120.00~227.94)	171.56 (120.00~237.34)	-2.719	0.007
心血管疾病(有/无)*	187/369	127/264	0.138	0.711

*使用卡方检验, 检验统计量为 χ^2 ; *使用Wilcoxon秩和检验, 检验统计量为Z。1 mmHg=0.133 kPa。

*All use Chi-square test, and the test statistic is χ^2 ; *All use Wilcoxon rank sum test, and the test statistic is Z. 1 mmHg=0.133 kPa.

表3 不同24 h尿钠水平下糖尿病周围神经病变检出率的差别

Table 3 Difference of detection rate of diabetic peripheral neuropathy at different 24 h urinary sodium excretion level

组别	周围神经病变检出/[例(%)]		
	24 h尿钠<123.84 mmol	24 h尿钠123.84~206.81 mmol	24 h尿钠>206.81 mmol
对照组	328 (69.94)	269 (59.91)	272 (60.58)
病例组	141 (30.06)	180 (40.09)	177 (39.42)
χ^2	12.538		
P	0.002		

24 h尿钠<123.84 mmol与123.84~206.81 mmol, >206.81 mmol两组比较, 周围神经病变检出率差异有统计学意义; 123.84~206.81 mmol与>206.81 mmol, 两组周围神经病变检出率差异无统计学意义。

The difference in the detection rate of peripheral neuropathy between group 24 h urinary sodium <123.84 mmol and group 123.84~206.81 mmol was statistically significant. The difference in the detection rate of peripheral neuropathy between group 123.84~206.81 mmol and group 24 h urinary sodium >206.81 mmol was not statistically significant.

2.3 DPN 多因素 logistic 多元回归分析

24 h 尿钠为 DPN 的危险因素, 中尿钠组和高尿钠组别罹患 DPN 的风险分别为低尿钠组别的 1.607 倍、1.506 倍。病程是 DPN 的危险因素, 且随着病程的延长, 罹患 DPN 的风险越大(病程 5~10 年, $OR=1.422$, $P=0.012$; 病程 >10 年, $OR=2.070$, $P<0.001$); 舒张压 ≥ 80 mmHg 相对于 <80 mmHg 的组别来说, 是 DPN 的保护因素($OR=0.778$, $P=0.043$); FCP >3.3 相对于 <1.1 组是 DPN 的保护性因素($OR=0.657$, $P=0.045$; 表 4)。

2.4 多亚组 logistic 多元回归分析

病程亚组中结果(表 5)显示: 亚组 1 中, 年龄为 DPN 的危险因素($OR=2.160$, $P<0.001$); 亚组 2 中各变量无统计学意义; 亚组 3 中, 24 h 尿钠为 DPN 的危险因素(中尿钠组 $OR=1.873$, $P=0.001$; 高尿钠组 $OR=1.862$, $P=0.005$), 舒张压 ≥ 80 mmHg 相对于 <80 mmHg 组来说是 DPN 的保护因素

($OR=0.528$, $P=0.007$)。

舒张压亚组中结果(表 6)显示: 亚组 1 中, 年龄为 DPN 的危险因素($OR=1.609$, $P=0.033$), 病程为 DPN 的危险因素(病程 5~10 年, $OR=1.785$, $P=0.023$; 病程 >10 年, $OR=2.820$, $P<0.001$); 亚组 2 中, 24 h 尿钠为 DPN 的危险因素, 中尿钠组和高尿钠组患者罹患 DPN 的风险是低尿钠组的 1.569 倍和 1.623 倍($OR=1.569$, $P=0.009$; $OR=1.623$, $P=0.006$), 病程 >10 年差异有统计学意义($OR=1.739$, $P=0.002$), FCP >3.3 组别差异有统计学意义($OR=0.543$, $P=0.002$)。

FCP 亚组中结果(表 7)显示: 亚组 1 中, 病程 >10 年组别差异有统计学意义($OR=2.367$, $P=0.001$); 亚组 2 中, 病程为 DPN 的危险因素(病程 5~10 年, $OR=1.531$, $P=0.019$; 病程 >10 年, $OR=1.968$, $P<0.001$), 24 h 尿钠为 DPN 的危险因素(中尿钠组 $OR=2.075$, $P<0.001$; 高尿钠组 $OR=1.891$, $P=0.001$); 亚组 3 中, 各变量差异均无统计学意义。

表 4 风险因素的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of risk factors

变量	OR	Std. Err.	Z	P	95%CI
年龄/岁(参照组: <60)	1.254	0.155	1.820	0.068	0.983~1.598
病程/年(参照组: <5)					
5~10	1.422	0.199	2.510	0.012	1.080~1.871
>10	2.070	0.302	4.990	<0.001	1.556~2.754
舒张压/mmHg(参照组: <80)	0.778	0.097	-2.020	0.043	0.609~0.993
糖化血红蛋白/(参照组: <7)	1.176	0.165	1.160	0.246	0.894~1.548
FCP(参照组: <1.1)					
1.1~3.3	0.822	0.106	-1.520	0.128	0.638~1.058
>3.3	0.657	0.138	-2.010	0.045	0.435~0.990
24 h 尿钠/mmol(参照组: <123.84)					
123.84~206.81	1.607	0.231	3.310	0.001	1.213~2.129
>206.81	1.506	0.217	2.840	0.005	1.135~1.998

表5 亚组分析: 病程亚组

Table 5 Subgroup analysis: course of subgroups

变量	OR	Std. Err.	Z	P	95%CI
亚组1: 病程<5年					
年龄/岁(参照组: <60)	2.160	0.444	3.750	<0.001	1.444~2.232
舒张压/mmHg(参照组: <80)	1.041	0.215	0.200	0.844	0.695~5.561
糖化血红蛋白/(参照组: <7)	1.300	0.289	1.180	0.239	0.840~0.010
FCP(参照组: <1.1)					
1.1~3.3	0.844	0.182	-0.790	0.432	0.554~2.287
>3.3	0.777	0.272	-0.720	0.472	0.391~5.544
24 h尿钠/mmol(参照组: <123.84)					
123.84~206.81	1.913	0.441	2.820	0.005	1.218~0.004
>206.81	1.523	0.371	1.730	0.084	0.945~4.455
亚组2: 病程5~10年					
年龄/岁(参照组: <60)	0.928	0.204	-0.340	0.734	0.603~1.428
舒张压/mmHg(参照组: <80)	0.722	0.167	-1.410	0.158	0.459~1.135
糖化血红蛋白/(参照组: <7)	1.200	0.306	0.720	0.474	0.728~1.979
FCP(参照组: <1.1)					
1.1~3.3	1.007	0.238	0.030	0.975	0.634~1.602
>3.3	0.683	0.256	-1.020	0.310	0.328~1.425
24 h尿钠/mmol(参照组: <123.84)					
123.84~206.81	1.085	0.282	0.310	0.754	0.652~1.805
>206.81	1.144	0.297	0.520	0.605	0.687~1.904
亚组3: 病程>10年					
年龄/岁(参照组: <60)	0.848	0.189	-0.740	0.459	0.547~1.313
舒张压/mmHg(参照组: <80)	0.528	0.124	-2.720	0.007	0.333~0.836
糖化血红蛋白/(参照组: <7)	1.133	0.303	0.470	0.639	0.671~1.914
FCP(参照组: <1.1)					
1.1~3.3	0.629	0.147	-1.980	0.047	0.398~0.994
>3.3	0.499	0.186	-1.860	0.063	0.240~1.038
24 h尿钠/mmol(参照组: <123.84)					
123.84~206.81	1.873	0.507	2.320	0.020	1.102~3.182
>206.81	1.862	0.485	2.390	0.017	1.117~3.102

表6 亚组分析: 舒张压亚组

Table 6 Subgroup analysis: diastolic blood pressure subgroup

变量	OR	Std. Err.	Z	P	95%CI
亚组1: 舒张压 <80 mmHg					
年龄/岁(参照组: <60)	1.609	0.359	2.130	0.033	1.039~2.491
病程/年(参照组: <5)					
5~10	1.785	0.455	2.280	0.023	1.084~2.941
>10	2.820	0.748	3.910	<0.001	1.678~4.742
糖化血红蛋白/(参照组: <7)	1.326	0.356	1.050	0.293	0.784~2.244
FCP(参照组: <1.1)					
1.1~3.3	0.896	0.197	-0.500	0.617	0.582~1.378
>3.3	1.023	0.393	0.060	0.953	0.482~2.172
24 h尿钠/mmol(参照组: <123.84)					
123.84~206.81	1.533	0.409	1.600	0.109	0.909~2.586
>206.81	1.123	0.299	0.440	0.662	0.667~1.892
亚组2: 舒张压 ≥80 mmHg					
年龄/岁(参照组: <60)	1.113	0.169	0.710	0.481	0.827~1.499
病程/年(参照组: <5)					
5~10	1.309	0.223	1.580	0.114	0.938~1.827
>10	1.739	0.308	3.120	0.002	1.229~2.462
糖化血红蛋白/(参照组: <7)	1.125	0.187	0.710	0.477	0.813~1.557
FCP(参照组: <1.1)					
1.1~3.3	0.759	0.122	-1.710	0.086	0.553~1.040
>3.3	0.543	0.139	-2.390	0.017	0.329~0.897
24 h尿钠/mmol(参照组: <123.84)					
123.84~206.81	1.569	0.270	2.620	0.009	1.120~2.198
>206.81	1.623	0.283	2.780	0.006	1.153~2.286

表7 亚组分析: FCP亚组

Table 7 Subgroup analysis: fasting C-peptide subgroup

变量	OR	Std. Err.	Z	P	95%CI
亚组1: FCP<1.1					
年龄/岁(参照组: <60)	1.469	0.334	1.690	0.091	0.941~2.293
病程/年(参照组: <5)					
5~10	1.295	0.334	1.000	0.316	0.781~2.147
>10	2.367	0.621	3.280	0.001	1.415~3.960
舒张压/mmHg(参照组: <80)	0.869	0.187	-0.650	0.514	0.570~1.324
糖化血红蛋白/(参照组: <7)	1.213	0.361	0.650	0.516	0.677~2.173
24 h尿钠/mmol(参照组: <123.84)					
123.84~206.81	0.909	0.235	-0.370	0.712	0.548~1.508
>206.81	0.994	0.256	-0.020	0.981	0.600~1.647
亚组2: 1.1~3.3					
年龄/岁(参照组: <60)	1.160	0.189	0.910	0.361	0.844~1.596
病程/年(参照组: <5)					
5~10	1.531	0.278	2.340	0.019	1.072~2.186
>10	1.968	0.380	3.500	<0.001	1.347~2.874
舒张压/mmHg(参照组: <80)	0.791	0.133	-1.400	0.162	0.569~1.099
糖化血红蛋白/(参照组: <7)	1.355	0.241	1.700	0.088	0.955~1.921
24 h尿钠/mmol(参照组: <123.84)					
123.84~206.81	2.075	0.395	3.840	<0.001	1.429~3.014
>206.81	1.891	0.363	3.310	0.001	1.297~2.756
亚组3: FCP>3.3					
年龄/岁(参照组: <60)	1.134	0.444	0.320	0.748	0.527~2.441
病程/年(参照组: <5)					
5~10	1.260	0.582	0.500	0.617	0.510~3.114
>10	1.642	0.773	1.050	0.291	0.653~4.129
舒张压/mmHg(参照组: <80)	0.472	0.193	-1.830	0.067	0.212~1.053
糖化血红蛋白/(参照组: <7)	0.642	0.253	-1.120	0.261	0.297~1.389
24 h尿钠/mmol(参照组: <123.84)					
123.84~206.81	2.120	0.946	1.680	0.092	0.884~5.085
>206.81	1.111	0.529	0.220	0.826	0.437~2.826

3 讨论

DPN是糖尿病微血管病变中的一种^[1], 有关24 h尿钠(摄盐量)与糖尿病微血管病变的研究多集中在糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病^[6]。目前尚

无有关24 h尿钠(摄盐量)与DPN相关性的大型研究。本研究结果显示: 年龄、糖尿病病程、舒张压、糖尿病化血红蛋白、FCP、24 h尿钠(摄盐量)与DPN具有相关性, 去除混杂因素后, 24 h尿钠(摄盐量)和糖尿病病程是DPN的独立危险因素。舒

张压 ≥ 80 mmHg和FCP >3.3 为DPN的保护性因素;在亚组分析中,年龄为DPN危险因素,但在初步多因素回归分析中,年龄差异并不具有统计学意义,因此不作为最终结果讨论。

既往有动物实验^[14-15]表明:胰岛素受体的底物1(insulin receptor substrates 1, IRS1)和IRS2的启动子区域包含指定的盐反应元件位置,过量的盐摄入抑制了IRS-1和IRS-2的启动子区域的表达活性或功能,IRS1和IRS2的启动子区域表达受抑制导致磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶(PI3K/Akt)途径作用减弱,PI3K/Akt信号转导途径本身可对神经元进行调控,PI3K/Akt途径作用减弱,导致营养神经信号的丢失,抑制了神经元的生长和存活,对神经的营养作用减弱。因此控制摄盐量可能改善神经营养作用,为DPN的防治提供了科学依据。

在本研究中,24 h尿钠(摄盐量)是DPN的独立危险因素,将24 h尿钠分组后发现:中尿钠组与高尿钠组别罹患周围神经病变的风险分别为低尿钠组别的1.607倍、1.506倍,中尿钠组罹患DPN的风险倍数高于高尿钠组,且在中尿钠组中DPN的检出率是最高的,推测可能原因为:同一危险因素风险系数达到阈值后不会再继续增加,但风险系数是否存在切点并未继续研究。

24 h尿钠(摄盐量)在各亚组分析中,当摄盐量和病程这两种危险因素同时存在时(此处病程特指病程 >10 年时),罹患DPN的风险相较于摄盐量这一危险因素单独存在时略有增加;当摄盐量这一危险因素和舒张压 ≥ 80 mmHg这一保护性因素同时存在时,中摄盐量组罹患DPN的风险略有下降,而高摄盐量组罹患DPN的风险略有增加,因此推测舒张压 ≥ 80 mmHg可能会提高摄盐量风险系数的阈值或切点,但具体机制目前尚未研究。

本研究发现:除24 h尿钠(摄盐量)外,糖尿病病程也是DPN的独立危险因素,与既往临床研究^[16-17]结果一致。但在本研究的亚组分析中,当病程(此处特指病程 >10 年)合并舒张压 ≥ 80 mmHg这一保护性因素时,罹患DPN的风险相较于病程这一危险因素独立存在时略有下降,提示病程 >10 年的DPN患者应合理控制血压,避免血压过低。

本研究主要研究2型糖尿病患者摄盐量与DPN的相关性,但意外发现舒张压 ≥ 80 mmHg和FCP >3.3 是DPN的保护性因素。

既往有关血压与DPN患者的研究结论不一^[7-8,18]。既往有学者^[7-8]发现高血压是DPN的危险因素,但

不同糖尿病类型之间有一定的差异,在1型糖尿病中数据的结果是肯定的,高血压为DPN危险因素,但在2型糖尿病中出现的结果却是不同的。一项英国前瞻性糖尿病研究^[18]发现严格的血压控制并未减少DPN的恶化。DPN患者的神经膜微血管结构异常主要表现为微血管壁基底膜增厚、透明样变性、血管内皮细胞增生、毛细血管内径变细^[19]。这些病理改变均可导致血管管腔狭窄甚至堵塞,使神经细胞缺血、缺氧,进而功能受损;而适当的高血压可以改善神经细胞的缺血缺氧状态;同时入组患者中存在高血压患者和非高血压患者,高血压患者为控制血压情况,大部分患者都口服了ACEI类药物,该种药物可能会对DPN产生保护性作用^[20]。

FCP >3.3 为DPN保护性因素,而胰岛素绝对缺乏和胰岛素抵抗是DPN的发病机制之一,胰岛素通过细胞膜进入细胞内激活PI3K/Akt信号转导途径,营养神经,促进神经元的生长和存活,胰岛素的绝对缺乏和胰岛素抵抗使PI3K/Akt途径作用减弱,该机制所对应的患者分别为1型糖尿病患者和2型糖尿病患者,本研究与既往研究^[14-15]结论相左。

本研究中,FCP >3.3 为DPN的保护性因素,分析可能原因为:本研究只统计了FCP,未统计喝糖后1, 2, 3 h内的C肽结果,并不能完全单独依据FCP来判断是否存在胰岛素抵抗。但在C肽亚组分析中,本研究发现当FCP <1.1 合并病程(特指病程 >10 年)时罹患DPN的风险相较于病程这一危险因素单独存在时略有增加,而C肽 >3.3 合并病程是亚组结果并无临床统计学意义。这意味着当病程 >10 年时基础胰岛素的相对缺乏可能会加重疾病的进展。提示病程较长的患者应尽快解除糖毒性,恢复胰岛功能,降低罹患DPN的风险。

本研究首次证明了2型糖尿病患者摄盐量与DPN具有相关性,减少摄盐量可能会减少DPN的发生,可为DPN的预防及生活方式干预提供参考。本研究采用24 h尿钠评估摄盐量,研究样本量较大,但同时也存在一定的局限性:本研究并未进行前瞻性的干预研究,无法评估控制摄盐量后罹患DPN的风险是否会降低,仍需要前瞻实验来证实DPN与摄盐量的因果关系。

综上,本研究从生活方式干预的角度探讨了DPN与摄盐量的关系,同时意外发现舒张压与DPN具有相关性,而长期过高的摄盐量可能会导致

高血压,三者之间相互作用,因此推测DPN、摄盐量和舒张压之间可能存在潜在的调节通路,可为以后的基础研究提供了一定的理论基础。

参考文献

- Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, et al. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(12): 4343-4410.
- Shen H, Zhao J, Liu Y, et al. Interactions between and shared molecular mechanisms of diabetic peripheral neuropathy and obstructive sleep apnea in type 2 diabetes patients[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 3458615.
- 方俊青, 刘俊芳, 杜文英. 漫谈现代膳食中的钠[J]. *生物学教学*, 2013, 38(9): 58-59.
FANG Junqing, LIU Junfang, DU Wenyong. Rambling on about sodium in modern diets[J]. *Biology Teaching*, 2013, 38(9): 58-59.
- Han S, Cheng D, Liu N, et al. The relationship between diabetic risk factors, diabetic complications and salt intake[J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(5): 531-537.
- 杨裕华, 王际莘, 贺法宪. 盐敏感原发性高血压与胰岛素抵抗研究进展[J]. *中国老年学*, 2011, 31(8): 1481-1486.
YANG Yuhua, WANG Jishen, HE Faxian. Advances in the study of salt-sensitive essential hypertension and insulin resistance[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2011, 31(8): 1481-1486.
- Engelen L, Soedamah-Muthu SS, Geleijnse JM, et al. Higher dietary salt intake is associated with microalbuminuria, but not with retinopathy in individuals with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(11): 2315-2323.
- Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, et al. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study[J]. *Diabetes*, 1997, 46(4): 665-670.
- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(4): 341-350.
- Koo HS, Kim YC, Ahn SY, et al. Estimating 24-hour urine sodium level with spot urine sodium and creatinine[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(Suppl 2): S97-S102.
- 李长平. 解读《中国居民膳食指南》(2016版)[J]. *保健医苑*, 2016(10): 28-30.
LI Changping. Interpretation of dietary guidelines for Chinese residents (2016)[J]. *Health Care*, 2016(10): 28-30.
- Powles J, Fahimi S, Micha R, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(12): e003733.
- Hipgrave DB, Chang S, Li X, et al. Salt and sodium intake in China[J]. *JAMA*, 2016, 315(7): 703-705.
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2018, 38(4): 292-344.
- O'Brien PD, Hinder LM, Sakowski SA, et al. ER stress in diabetic peripheral neuropathy: A new therapeutic target[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(4): 621-633.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 136-154.
- 宋庆芳, 宋光耀. 2型糖尿病周围神经病变危险因素分析[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(2): 222-224.
SONG Qingfang, SONG Guangyao. Risk factors for peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2009, 29(2): 222-224.
- 常琦, 吴元波, 任明山, 等. 2型糖尿病患者周围神经病变相关危险因素分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2015, 22(5): 342-346.
CHANG Qi, WU Yuanbo, REN Mingshan, et al. Risk factors for peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*, 2015, 22(5): 342-346.
- 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.
- Yagihashi S. Pathology of diabetic neuropathy: a review from the updated literature of the last 10 years[J]. *Nihon Rinsho*, 2002, 60 Suppl 10: 204-208.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5): 1553-1579.

本文引用: 朱文博, 匡洪宇, 韩爽, 刘念娇, 梁苡菲, 左姣, 秦文. 2型糖尿病患者摄盐量与糖尿病周围神经病变的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(10): 2228-2237. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.020

Cite this article as: ZHU Wenbo, KUANG Hongyu, HAN Shuang, LIU Nianjiao, LIANG Yifei, ZUO Jiao, QIN Wen. Correlation between salt intake and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(10): 2228-2237. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.020