



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.008

<http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.008>

· 论著 ·

2 型糖尿病患者心外膜脂肪厚度与糖尿病周围神经病变的相关性研究

杨飞 谢传庆 马卫国 李亚

【摘要】 **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者心外膜脂肪厚度(EAT)与糖尿病周围神经病变(DPN)之间的相关性。**方法** 选择我院收治的 T2DM 患者 293 例,根据有无 DPN 分为 DPN 组 170 例和非 DPN(NDPN)组 123 例。收集所有患者的一般临床资料、实验室检查结果及 EAT 并进行组间比较。采用单因素及多因素 logistic 回归分析评估 T2DM 患者 DPN 发生的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估相关因素对 T2DM 患者 DPN 发生的诊断价值。**结果** 与 NDPN 组比较,DPN 组患者糖尿病病程、尿微量蛋白/肌酐比值(UACR)、甘油三酯(TG)、EAT 及糖尿病性视网膜病变(DR)患者比例均明显升高,尿酸及总胆固醇(TC)水平均明显降低($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程、UACR、EAT 均为 T2DM 患者 DPN 发生的危险因素($P < 0.05$)。将 EAT 以三分位数分为低 EAT 组、中 EAT 组及高 EAT 组,校正相关因素后的多因素 logistic 回归分析结果显示,中 EAT 组 DPN 发生风险是低 EAT 组的 2.37 倍,高 EAT 组 DPN 发生风险是低 EAT 组的 3.41 倍($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,糖尿病病程、UACR 及 EAT 三者联合对 DPN 的预测价值高于单一指标。**结论** EAT 升高的 T2DM 患者更易发生 DPN,EAT 可能对 DPN 的发生有一定预测作用。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病周围神经病变; 心外膜脂肪厚度; 相关性研究**【中图分类号】** R747.9**【文献标识码】** A

Correlation study between epicardial fat thickness and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus Yang Fei, Xie Chuanqing, Ma Weiguo, Li Ya. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the correlation between epicardial fat thickness (EAT) and diabetic peripheral neuropathy (DPN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 293 patients with T2DM admitted to our hospital were selected and divided into DPN group (170 cases) and non-DPN (NDPN) group (123 cases) according to the presence or absence of DPN. General clinical data, laboratory results and EAT of all patients were collected and compared between groups. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to evaluate the influencing factors of DPN in patients with T2DM. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of related factors for DPN in patients with T2DM. **Results** Compared with NDPN group, duration of diabetes, urinary albumin/creatinine ratio (UACR), triglyceride (TG), EAT and the proportion of diabetic retinopathy (DR) patients in DPN group were significantly increased, and the levels of uric acid and total cholesterol (TC) were significantly decreased ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that diabetes duration, UACR and EAT were risk factors for the development of DPN in patients with T2DM ($P < 0.05$). EAT was divided into low EAT group, middle EAT group and high EAT group by tertiles, and results of multivariate logistic regression analysis after correcting related factors showed that the risk of DPN occurrence in middle EAT group was 2.37 times higher than that in low EAT group, and the risk of DPN occurrence in high EAT group was 3.41 times higher than that in low EAT group ($P < 0.05$). Results of the ROC curve analysis showed that diabetes disease duration, UACR and EAT combined had a higher predictive value for DPN than a single indicator. **Conclusion** T2DM patients with increased EAT are more likely to develop DPN, and EAT may have a certain predictive role in the development of DPN.

【Key words】 Type 2 diabetes; Diabetic peripheral neuropathy; Epicardial adipose thickness; Correlation study

基金项目:陕西省重点研发计划(2022SF-162)

作者单位:710077 西安,西安医学院第一附属医院内分泌科

通讯作者:李亚, E-mail: yaliya19@163.com

糖尿病周围神经病变(DPN)是以肢体麻木、感觉异常及疼痛为主要临床表现的糖尿病并发症。据临床研究统计,国内外的 DPN 患病率可达 60%~75%,而我国的患病率已达 53%^[1-2]。DPN 病因及发病机制暂未完全阐明,且因神经元损伤的不可逆性增加了治疗难度,因此,早期预防 DPN 尤为重要。心外膜脂肪厚度(EAT)是心脏周围的一种特殊脂肪组织,表现为病理情况下,心外膜脂肪组织异常增厚。已有研究表明 EAT 增加可加重冠心病、胰岛素抵抗、糖尿病等疾病的发生风险^[3-4]。但目前暂无研究分析 DPN 患者 EAT 的变化。本研究通过分析 EAT 在 DPN 患者中的变化及两者的相关性,旨在探讨 EAT 在 DPN 中的作用。

对象与方法

1. 对象:纳入我院内分泌科 2021 年 1 月~2022 年 1 月期间住院的 T2DM 患者 293 例,其中男 123 例(41.87%)、女 170 例(58.02%),年龄 28~86 岁,平均年龄(58.21±12.70)岁;糖尿病病程 0.08~34.00 年,平均病程(7.28±6.52)年。根据有无 DPN 将所有患者分为 DPN 组(170 例)和非 DPN(NDPN)组(123 例)。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)均符合 2021 年《美国糖尿病协会(ADA)糖尿病诊断标准》^[1];(3)行心电图检查且资料完整。排除标准:(1)合并糖尿病急性及严重慢性并发症;(2)合并严重心脏、肝脏、肾脏功能不全及肿瘤等重大疾病;(3)其他疾病引发的神经病变。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)一般临床资料和实验室检查结果收集:包括性别、年龄、糖尿病病程、相关疾病史[高血压病、糖尿

病性视网膜病变(DR)、糖尿病肾脏疾病]、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、ALT、AST、尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)、尿酸、尿素氮、肌酐、糖化血红蛋白(HbA1c)。

(2)EAT 测量:所有患者行心脏彩色多普勒超声检查,均由同一名超声医生在同一台超声仪器上完成。先进行心脏各切面的结构评估,在胸骨旁左室长轴切面、心脏收缩末期时,测量右心室壁到心包的游离脂肪厚度,连续于 3 个心动周期进行测量后,取 3 组平均值。

(3)诊断标准:DPN 诊断标准参照 2020 年《中国 2 型糖尿病防治指南》^[2]中的定义。DR 诊断标准参照 1985 年中华医学会眼科分会眼底分期法^[5]。糖尿病肾脏疾病:入院后随机 3 次 UACR 平均值 > 30 mg/g 可诊断^[6]。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素及多因素 logistic 回归分析评估 T2DM 患者 DPN 发生的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估相关因素对 T2DM 患者 DPN 发生的诊断价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般临床资料、实验室检查结果及 EAT 比较:与 NDPN 组比较,DPN 组患者糖尿病病程、UACR、TG、EAT 及 DR 患者比例均明显升高,尿酸及 TC 水平均明显降低($P < 0.05$)。其他指标两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料、实验室检查结果及 EAT 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别[例,(%)]		年龄(岁)	糖尿病病程(年)	DR [例,(%)]	糖尿病肾脏疾病 [例,(%)]	高血压病 [例,(%)]
		男	女					
DPN 组	170	72(42.4)	98(57.6)	59.36 ± 11.94	8.51 ± 6.93	44(25.9)	56(32.9)	33(19.4)
NDPN 组	123	51(41.5)	72(58.5)	56.63 ± 13.57	5.57 ± 5.49	18(14.6)	38(30.9)	17(13.8)
χ^2/t 值		0.023		-1.823	-4.052	5.412	0.137	1.576
<i>P</i> 值		0.879		0.069	<0.001	0.020	0.711	0.209

组别	例数	HbA1c(%)	ALT(U/L)	AST(U/L)	UACR(mg/g)	尿酸(μmol/L)	尿素氮(mmol/L)
NDPN 组	123	8.7 ± 2.08	24.15 ± 11.91	28.03 ± 22.49	52.59 ± 93.37	333.20 ± 90.06	6.06 ± 3.68
χ^2/t 值		-0.637	-0.123	0.669	-2.290	2.315	1.606
<i>P</i> 值		0.525	0.287	0.504	0.023	0.021	0.077

组别	例数	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	肌酐(μmol/L)	EAT(mm)
NDPN 组	123	1.81 ± 1.18	4.51 ± 1.20	2.86 ± 0.84	1.13 ± 0.28	77.45 ± 59.26	4.53 ± 1.27
χ^2/t 值		2.553	2.180	1.780	-0.747	1.598	-3.121
<i>P</i> 值		0.012	0.030	0.076	0.456	0.112	0.002

2. T2DM 患者 DPN 发生的影响因素分析:单因素 *logistic* 回归分析结果显示,糖尿病病程、UACR、TC、TG、尿酸、DR、EAT 均为 DPN 发生的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 2。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,糖尿病病程 ($OR = 1.070, 95\% CI 1.000 \sim 1.140$)、UACR ($OR = 1.005, 95\% CI 1.005 \sim 1.006$)、EAT ($OR = 1.350, 95\% CI 1.000 \sim 1.710$) 均为 DPN 发生的危险因素 ($P < 0.05$),TC ($OR = 0.850, 95\% CI 0.630 \sim 1.200$)、TG ($OR = 0.950, 95\% CI 0.720 \sim 1.260$)、尿酸 ($OR = 0.990, 95\% CI 0.990 \sim 1.010$) 和 DR ($OR = 1.450, 95\% CI 0.630 \sim 3.310$) 均与 T2DM 患者 DPN 发生无相关性 ($P > 0.05$)。

表 2 T2DM 患者 DPN 发生影响因素的单因素 *logistic* 回归分析

因素	OR 值	95% CI	P 值
性别	1.037	0.648 ~ 1.660	0.879
年龄	1.017	0.999 ~ 1.036	0.070
糖尿病病程	1.078	1.037 ~ 1.122	<0.001
HbA1C	1.025	0.949 ~ 1.107	0.527
UACR	1.000	1.000 ~ 1.013	0.041
ALT	1.000	0.994 ~ 1.007	0.902
AST	0.997	0.989 ~ 1.005	0.508
TC	0.791	0.638 ~ 0.979	0.031
TG	0.795	0.666 ~ 0.950	0.012
HDL-C	1.374	0.598 ~ 3.159	0.454
LDL-C	0.764	0.567 ~ 1.030	0.077
尿酸	0.997	0.994 ~ 1.000	0.023
高血压病	1.502	0.794 ~ 2.842	0.211
糖尿病肾脏疾病	1.099	0.667 ~ 1.809	0.711
DR	2.037	1.111 ~ 3.736	0.020
EAT	1.357	1.112 ~ 1.655	0.003

3. 不同 EAT 对 T2DM 患者 DPN 发生的风险分析:将 EAT 以三分位数分为低 EAT 组 ($EAT \leq 4.1$ mm)、中 EAT 组 ($4.1 \text{ mm} < EAT < 5.2$ mm) 及高 EAT 组 ($EAT \geq 5.2$ mm)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,中 EAT 组 T2DM 患者 DPN 发生风险是低 EAT 组的 2.53 倍 ($95\% CI 1.38 \sim 4.62, P = 0.009$),高 EAT 组 T2DM 患者 DPN 发生风险是低 EAT 组的 3.13 倍 ($95\% CI 1.69 \sim 5.81, P = 0.003$)。校正了年龄、糖尿病病程、UACR、DR 等相关影响因素后,多因素 *logistic* 回归分析结果提示,中 EAT 组 T2DM 患者 DPN 发生风险是低 EAT 组的 2.37 倍 ($95\% CI 1.19 \sim 4.74, P = 0.014$),高 EAT 组 T2DM 患者 DPN 发生风险是低 EAT 组的 3.41 倍 ($95\% CI 1.70 \sim 6.82, P = 0.001$)。

4. 糖尿病病程、UACR 及 EAT 对 DPN 的诊断价值:ROC 曲线分析结果显示,糖尿病病程、UACR 及 EAT 对 T2DM 患者 DPN 发生均有一定的诊断价值,其曲线下面积 (AUC) 均 > 0.5 。进一步合并以上三种临床指标后,发现其预测价值更强 ($AUC > 0.7$),最佳截

断值取 0.278 时,对应敏感度及特异度分别为 0.704 和 0.745。见表 3 和图 1。

表 3 糖尿病病程、UACR、EAT 及三者联合对 T2DM 患者 DPN 发生风险的预测价值

指标	AUC	95% CI	P 值	最佳截断值	特异度	敏感度
糖尿病病程	0.653	0.589 ~ 0.716	0.954	6.500 年	0.707	0.541
UACR	0.519	0.582 ~ 0.718	0.005	3.950 mg/g	0.383	0.872
EAT	0.650	0.448 ~ 0.589	0.008	363.73 mm	0.982	0.096
以上三者联合	0.741	0.679 ~ 0.803	0.006	0.278	0.745	0.704

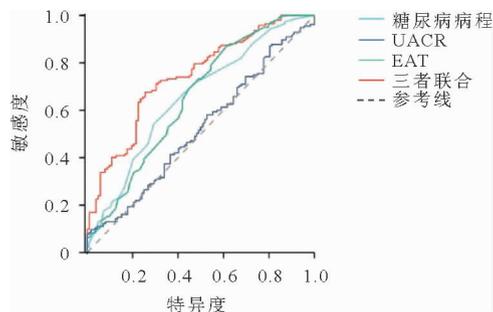


图 1 相关因素对 T2DM 患者 DPN 发生的 ROC 曲线分析结果

讨论

DPN 是 T2DM 中最常见的一种并发症,早期临床表现隐匿而易漏诊,常在出现典型症状时被诊断。因神经病变不可逆转^[7],故寻找早期诊断预测指标对于预防 DPN 有重要作用^[8-9]。已有研究报道,当出现血糖控制不佳,C 肽水平减低,尿酸,尿素氮及尿微量蛋白水平升高时,要警惕 DPN 发生的可能^[10]。本研究发现 DPN 组患者 EAT 明显高于 NDPN 组,提示 DPN 患者 EAT 异常。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,糖尿病病程、UACR、EAT 及合并 DR 是 DPN 发生的危险因素,与既往报道一致^[10]。此外本研究发现,随着 EAT 增加,DPN 发生风险更大。进一步行 ROC 曲线分析后可见,EAT 对预测 DPN 发生的风险有一定价值。

DPN 的发病机制非常复杂。首先,大量研究证实,高糖环境下患者体内细胞氧化应激相关途径,如多元醇途径、己糖胺途径等被激活,可促进 DPN 的发生与发展^[11]。而心外膜脂肪作为心脏血管周围的一种特殊脂肪,生理状态下可通过调整促炎/抗炎因子的调节,减轻氧化应激状态^[12]。病理状态下,EAT 增厚,在多种疾病的发病机制中有重要作用。在代谢性疾病中发现,心外膜脂肪组织中的 M1/M2 巨噬细胞比例失衡,促炎因子增多,导致氧化应激的增高^[13]。Huang 等^[14]发现,冠心病患者心外膜脂肪组织介导 c-Jun 氨基末端激酶-核因子 κB (JNK-NF- κB) 信号途径强化巨

噬细胞的促炎过程,是冠心病发展过程中的重要因素。另有研究发现,糖尿病患者的 EAT 明显增厚,心外膜脂肪组织中的炎症指标 IL-7 等水平与非糖尿病患者相比明显升高,此结果可作为糖尿病患者易合并冠心病的一项诊断指标^[15]。

其次,施万细胞神经毒性导致多元醇通道增加及晚期糖基化终产物形成,出现神经纤维脱髓鞘现象,促进神经氧化损伤,导致神经病变发生^[16]。施万细胞线粒体细胞功能发生障碍,脂肪酸合成途径受阻,脂质相关中间体累积,进而加重神经轴突变性^[17]。代谢综合征及冠心病患者 EAT 异常增厚,病理状态下脂肪酸平衡破坏,游离脂肪酸过多积累^[18]。因此,糖尿病患者 EAT 增厚可能会破坏脂肪酸平衡,从而出现患者神经轴突损伤现象。同时,冠心病、代谢综合征及糖尿病患者的病理状态下心外膜脂肪异常分泌瘦素,脂联素等促炎因子,破坏内皮功能稳定性^[19]。而内皮功能障碍引发神经缺血,营养供能不足是 DPN 基础^[20]。

此外,异常增厚的心外膜脂肪组织可释放 Kruppel 样因子(KLF)-7,介导巨噬细胞极化过程,参与心外膜脂肪组织的免疫炎症浸润过程^[21]。KLF-7 和 KLF-9 是神经髓鞘形成的关键因子,其中 KLF-7 被证实存在神经损伤及神经基质修复及重建中有重要作用^[22-23]。由此说明糖尿病患者 EAT 异常增加可能介导 KLF-7 途径,导致神经脱髓鞘,加速神经病变发生发展。

本研究为横断面研究,故无法确定 EAT 变化与 DPN 的因果关系,且临床样本较小,为单中心研究,后续需联合多中心机构,进一步行相关糖尿病周围神经病变的前瞻性队列研究,验证两者的因果关系。另外,本研究缺乏对 EAT 与糖尿病中枢神经及自主神经病变,尤其是可能密切相关的心脏植物神经病变关系的探索,存在一定不足,后续需要进一步收集患者心率及心电图的变异率等数据,以完善 EAT 对 DPN 的影响。

综上所述,DPN 的发病机制复杂,T2DM 患者的 EAT 显著增加时,DPN 患病率随之增高。EAT 可作为预判 DPN 的一个潜在因素,同时也提示临床医生在 T2DM 患者 EAT 增加时,应及时识别是否存在 DPN,并采取相应的治疗措施。

参 考 文 献

[1] Shabeeb D, Najafi M, Hasanzadeh G, et al. Electrophysiological measurements of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(4):591-600.

[2] Zhao Z, Ji L, Zheng L, et al. Effectiveness of clinical alternatives to nerve conduction studies for screening for diabetic distal symmetrical polyneuropathy: a multi-center study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 115:150-156.

[3] Naryzhnaya NV, Koshelskaya OA, Kologrivova IV, et al. Production of Reactive Oxygen Species by Epicardial Adipocytes Is Associated with an Increase in Postprandial Glycemia, Postprandial Insulin, and a Decrease in Serum Adiponectin in Patients with Severe Coronary Atherosclerosis[J]. Biomedicines, 2022, 10(8):2054.

[4] Prestegui-Muñoz DE, Benítez-Maldonado DR, Rodríguez-Álvarez K, et al. Epicardial adipose tissue thickness is related to early subclinical myocardial dysfunction, particularly in patients with type 2 diabetes mellitus: a case control study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1):514.

[5] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(2):99-124.

[6] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3):255-304.

[7] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(6):540-557.

[8] 曹洁琼, 裴晓艳, 胡红艳, 等. 血清纤维蛋白原-3 水平与 2 型糖尿病并发周围神经病变关系的研究[J]. 中华全科医学, 2022, 20(4):570-573.

[9] 唐枫燕, 靳绍, 赵波, 等. 维生素 D 与糖尿病周围神经病变的关系[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(5):355-357.

[10] 梁玲霞, 李树法, 张梅, 等. 2 型糖尿病患者周围神经传导速度异常的相关因素分析[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(7):475-478.

[11] Kaur M, Misra S, Swarnkar P, et al. Understanding the role of hyperglycemia and the molecular mechanism associated with diabetic neuropathy and possible therapeutic strategies[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 215:115723.

[12] Gutiérrez-Cuevas J, Galicia-Moreno M, Monroy-Ramírez HC, et al. The Role of NRF2 in Obesity-Associated Cardiovascular Risk Factors[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(2):235.

[13] Villasante Fricke AC, Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23):5989.

[14] Huang WH, Xue YJ, Zhou YJ, et al. KLF7 promotes macrophage activation by activating the NF-κB signaling pathway in epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(12):7002-7014.

[15] Al-Talabany S, Mordi I, Graeme Houston J, et al. Epicardial adipose tissue is related to arterial stiffness and inflammation in patients with cardiovascular disease and type 2 diabetes[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1):31.

[16] Goncalves NP, Vaegter CB, Andersen H, et al. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(3):135-147.

[17] Visigalli D, Capodivento G, Basit A, et al. Exploiting Sphingo- and Glycerophospholipid Impairment to Select Effective Drugs and Biomarkers for CMT1A[J]. Front Neurol, 2020, 11:903.

[18] Prakaschandra RD, Naidoo DP. The Association of Epicardial Adipose Tissue and the Metabolic Syndrome in Community Participants in South Africa[J]. J Cardiovasc Echogr, 2018, 28(3):160-165.

[19] Nagy E, Jermendy AL, Merkely B. Clinical importance of epicardial adipose tissue[J]. Arch Med Sci, 2017, 13(4):864-874.

[20] Wang Z, Hou Y, Huang Y, et al. Clinical efficacy and safety of electro-acupuncture combined with beraprost sodium and α-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(1):612-622.

[21] Huang WH, Xue YJ, Zhou YJ, et al. KLF7 promotes macrophage activation by activating the NF-κB signaling pathway in epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(12):7002-7014.

[22] Li WY, Zhu CY, Yue WJ, et al. KLF7 overexpression in bone marrow stromal stem cells graft transplantation promotes sciatic nerve regeneration[J]. J Neural Eng, 2019, 16(5):56011.

[23] Zhang M, Ma Z, Qin H, et al. Thyroid hormone potentially benefits multiple sclerosis via facilitating remyelination[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(7):4406-4416.

(收稿日期:2023-10-09)

(本文编辑:李丹青)