

营养不良诱发的以反复晕厥肌无力为表现的糖尿病多发神经病变1例并文献复习

刘震¹, 邓玉杰², 赵宇航², 李成乾^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月19日

摘要

糖尿病神经病变(Diabetic Neuropathy)是糖尿病最常见的慢性并发症, 常见周围神经及自主神经受累, 其中自主神经病变因其临床表现的隐匿和多样化而容易被忽略。糖尿病心血管自主神经病变是糖尿病神经病变中最严重的一种, 被认为是糖尿病心血管疾病相关死亡的强独立预测因子, 但因其临床表现的多样性和隐匿性常常不易引起重视, 且缺乏满意的临床治疗效果, 从而显著增加了糖尿病患者死亡率。对于糖尿病自主神经病变的诱发因素及治疗管理策略目前没有统一的定论, 本文通过介绍分析1例以反复体位性晕厥、肌无力为表现的糖尿病多发神经病变患者的诊疗过程, 结合其饮食结构、营养状况及研究进展对该类疾病发病机制、危险因素及治疗管理进行探讨, 旨在提高临床医师对特殊临床表现类型的糖尿病神经病变及其危险因素的认识和临床治疗管理能力。

关键词

糖尿病神经病, 变直立性低血压, 营养不良, 低碳水饮食

A Case of Diabetic Multiple Neuropathy Induced by Malnutrition Manifested by Recurrent Syncope Muscle Weakness and Literature Review

Zhen Liu¹, Yujie Deng², Yuhang Zhao², Chengqian Li^{2*}

¹Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 刘震, 邓玉杰, 赵宇航, 李成乾. 营养不良诱发的以反复晕厥肌无力为表现的糖尿病多发神经病变 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 624-631. DOI: 10.12677/acm.2024.143748

Abstract

Diabetic neuropathy is the most common chronic complication of diabetes, involving peripheral nerves and autonomic nerves, among which autonomic neuropathy is easily ignored due to its insidious and diverse clinical manifestations. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy is the most serious type of diabetic neuropathy and is considered to be a strong independent predictor of diabetic cardiovascular disease-related mortality, but it is often not easy to pay attention to due to the diversity and insidiousness of its clinical manifestations, and lacks satisfactory clinical treatment effects, which significantly increases the mortality rate of diabetic patients. This article introduces and analyzes the diagnosis and treatment process of a patient with diabetic polyneuropathy manifested by recurrent orthostatic syncope and muscle weakness, and discusses the pathogenesis, risk factors and treatment management of this type of disease based on his dietary structure, nutritional status and research progress, aiming to improve clinicians' understanding of special clinical manifestations of diabetic neuropathy and its risk factors, as well as the clinical treatment and management ability.

Keywords

Diabetic Neuropathy, Orthostatic Hypotension, Malnutrition, Low-Carbon Diet

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

糖尿病神经病变(Diabetic Neuropathy)是一种由糖尿病导致的神经系统退行性疾病,是一组因感觉神经、自主神经轴突受损导致的神经系统损伤综合征。作为糖尿病最常见的并发症,随着糖尿病患病率的不断增加[1],糖尿病神经病变患者的数量也在急剧增加。研究统计,糖尿病患者中神经病变的累积发病率高达 66%~72% [2]。多种类型的糖尿病神经病变给糖尿病患者带来的身心损害及医疗资源投入日益加剧。糖尿病如何作用于神经元具体机制仍有争议,目前普遍认为糖尿病持续时间和糖化血红蛋白水平是糖尿病神经病变的主要预测因素[3],然而临床上发现,单纯的血糖控制并不能很好阻止这种并发症的产生和发展。因此,未来关于糖尿病神经病变发病机制的深入研究以及发现可改变的危险因素,制定有效的诊断、筛查和预防策略至关重要。本文通过分析 1 例以反复晕厥肌无力为表现的糖尿病多发神经病变患者的诊疗过程,结合研究进展,探讨该病的诱发加重因素及管理策略,以提升临床医师对该并发症的诊治经验。

2. 病例资料

2.1. 病例回顾

患者女,44岁,体重 35 Kg,此次因“发现血糖高 8 年,反复发作性晕厥伴肌无力半年”于 2023 年 2 月 25 日入院。患者 8 年前无明显诱因出现口干、多饮,日饮水量达 2000~3000 mL,伴夜尿增多,不伴视物模糊、手足麻木,无头痛、头晕,无心慌、胸闷憋气,无食欲不振、腹痛腹泻等不适,体重无明显

变化,于当地医院就诊,查空腹血糖 33 mmol/L,尿酮体阳性,以“1型糖尿病合并酮症酸中毒”收住院,住院期间给予降糖、补液、消酮等治疗,症状缓解后出院。平日规律应用优泌乐 5 IU、4 IU、4 IU 三餐前皮下注射,甘精胰岛素 10 IU 睡前皮下注射,控制饮食,未规律监测血糖,近期测空腹血糖波动在 13 mmol/L 左右。近半年无明显诱因出现发作性晕厥,跌倒,伴短暂意识障碍,多次于当地医院就诊,曾考虑“癫痫,短暂脑缺血发作,瘧病”等,未能确诊原因,并逐渐出现双下肢无力,不能站立,现患者为行进一步诊治,就诊于我院,患者自 1 年半前起尝试低碳水饮食,体重共下降约 30 Kg,近 2 月出现反复腹泻,尿失禁,末次月经 2021 年 8 月。

2.2. 既往史

瘧病发作史 5 年。无糖尿病家族史。

2.3. 体格检查

T: 36.5℃, P: 100 次/分, R: 20 次/分, BP: 卧位血压 114/76 mmHg, 身高: 160 cm, 体重: 35 kg, 体重指数: 13.67 kg/m², 营养不良, 体型瘦长型, 半自主体位, 牙齿大部分脱落, 双肺查体未见明显异常, 下腹部膨隆, 按压有遗尿现象, 四肢肌肉萎缩, 不能自行站立及行走, 肌张力下降, 肌力 4 级, 腱反射减弱。

2.4. 入院后辅助检查

生化检测: 胆固醇 3.90 mmol/L (参考范围: 2.32~5.62 mmol/L), 低密度脂蛋白胆固醇 2.18 mmol/L (参考范围: 1.90~3.12 mmol/L), 甘油三酯 1.06 mmol/L (参考范围: 0.30~1.92 mmol/L), 高密度脂蛋白胆固醇 1.16 mmol/L (参考范围: 0.80~2.35 mmol/L), 尿酸 143 μmol/L (参考范围: 89.20~339 μmol/L), 血钠 133 mmol/L (参考范围: 137~147 mmol/L), 肌酐 66.40 μmol/L (参考范围: 31~132 μmol/L), 白蛋白 31 g/L (参考范围: 40~55 g/L), 血红蛋白 112 g/L (参考范围: 115~150 g/L)。尿常规: 白细胞 112/uL (参考范围: 0~25/uL), 细菌计数: 42,928/uL (参考范围: 0~1200/uL)。大便常规正常, 潜血阴性, 大便菌群分析正常。

C 肽测定: 0.12 nmol/L (参考范围: 0.37~1.47 nmol/L), 胰岛素测定: 6.07 pmol/L (参考范围: 17.80~173 pmol/L), 血糖测定(空腹): 20.89 mmol/L (参考范围: 3.90~6.16 mmol/L)。糖化血红蛋白 A1c 9.00% (参考范围: 4.0%~6.0%), 谷氨酸脱羧酶抗体 291.90 IU/mL (参考范围: 0~30.00 IU/mL)。

性激素: 孕酮 0.53 nmol/L (参考范围: 绝经期: 0~0.60 nmol/L), 泌乳素 317.01 miu/L (参考范围: 109.80~562.40 miu/L), 睾酮 0.71 nmol/L (参考范围: 0.38~1.97 nmol/L), 雌二醇 < 36.70 pmol/L (参考范围: 0~102.80 pmol/L), 促卵泡刺激素 2.18 IU/L (参考范围: 2.60~150.50 IU/L), 促黄体生成素 0.19 IU/L (参考范围: 5.20~62 IU/L)。

促甲状腺激素: 3.20 mIU/L (参考范围: 0.27~4.20 mIU/L), 游离三碘甲状腺素: 3.00 pmol/L (参考范围: 3.10~6.80 pmol/L), 游离甲状腺素: 19.60 pmol/L (参考范围: 12~22 pmol/L)。

25-羟基维生素 D: 8.08 ng/mL (参考范围: 20~32 ng/mL), 总 I 型胶原氨基酸端延长肽: 41.53 ng/mL (参考范围: 绝经后: 20.25~76.31 ng/mL), B-胶原特殊序列: 0.79 ng/mL (参考范围: 绝经后: ≤1.008 ng/mL)。

骨密度检测: 腰椎 T 值-1.37, 股骨颈 T 值-1.57, 提示骨量减少。

肌电图检测: 正中神经腓浅, 腓总神经, 腓肠神经 MCV、SCV 减慢, F 波测不到; 交感皮肤反应 SSR: 双手双足 SSR 潜伏期及波幅均测不到, 考虑神经源性损害。见图 1。

十二导联心电图: 窦性心动过速。

泌尿系统超声: 膀胱壁毛糙, 残余尿 480 mL。

Motor Nerve Conduction:

Nerve and Site	Latency	Amplitude	Segment	Latency Difference	Distance	Conduction Velocity
----------------	---------	-----------	---------	--------------------	----------	---------------------

Median.L

Wrist	※4.2 ms	4.5 mV	Wrist-Elbow	4.3 ms	175 mm	40.6 m/s↓
Elbow	8.5 ms	4.1 mV		ms	mm	m/s

Ulnar.L

Wrist	3.2 ms	2.3 mV	Wrist-Elbow	5.2 ms	215 mm	41.3 m/s↓
Elbow	8.4 ms	2.3 mV		ms	mm	m/s

Tibial.L

Ankle	※6.3 ms	4.6 mV	Ankle-Popliteal fossa	12.8 ms	360 mm	28.1 m/s↓↓
Popliteal fossa	19.1 ms	3.8 mV		ms	mm	m/s

Peroneal.L

Ankle	4.9 ms	※0.9 mV	Ankle-Be per	9.5 ms	310 mm	32.6 m/s↓
Be per	14.4 ms	※0.7 mV		ms	mm	m/s

F-Wave Studies

Nerve	M-Latency	F-Latency-min	F-Latency-max	F-latency-mean	F-Latency-number
Median.L	4.4	24.0	24.9	24.5	100.0
Ulnar.L	3.3	20.7	22.2	21.5	100.0
Tibial.L	6.7	63.7	66.4	※65.5	100.0
Peroneal.L	4.5				0.0

Sensory Nerve Conduction:

Nerve and Site	Onset Latency	Peak Latency	Amplitude	Segment	Latency Difference	Distance	Conduction Velocity
----------------	---------------	--------------	-----------	---------	--------------------	----------	---------------------

Ulnar.L

Wrist	2.8ms	4.6ms	8.5μV	Digit V(little finger)-Wrist	2.8 ms	155 mm	41.0 m/s↓
-------	-------	-------	-------	------------------------------	--------	--------	-----------

Median.L

Wrist	2.6ms	4.3ms	8.7μV	Digit I(thumb)-Wrist	2.6 ms	120 mm	45.4 m/s↓
-------	-------	-------	-------	----------------------	--------	--------	-----------

.L

Wrist	3.3ms	5.1ms	10.5μV	Digit III(thumb)-Wrist	3.3 ms	160 mm	48.4 m/s↓
-------	-------	-------	--------	------------------------	--------	--------	-----------

Radial.L

Forearm	3.0ms	4.9ms	7.2μV	Anatomical snuff box-Forearm	3.0 ms	155 mm	51.6 m/s
---------	-------	-------	-------	------------------------------	--------	--------	----------

Lateral antebrachial cutaneous.L

Elbow	2.5ms	3.9ms	12.4μV	Forearm-Elbow	2.5 ms	120 mm	48.7 m/s↓
-------	-------	-------	--------	---------------	--------	--------	-----------

Sural.L

Lower leg	3.6ms	5.2ms	※1.8μV	Ankle-Lower leg	3.6 ms	150 mm	41.6 m/s
-----------	-------	-------	--------	-----------------	--------	--------	----------

Superficial peroneal.L

Ankle	5.5ms	7.5ms	4.7μV	Dorsum of foot-Ankle	5.5 ms	175 mm	31.9 m/s↓
-------	-------	-------	-------	----------------------	--------	--------	-----------

Table 1. Patient neurological function testing**图 1.** 患者神经功能检测

眼底检查, 心脏超声、颅脑 CT、胸部 CT、腹部 CT、盆腔 CT、胸腰椎 CT 均未见明显异常。

患者住院后实施 Ewing 试验, Ewing 试验方法: ① 静息时心率: 静息时心率 > 90 次/分为异常(排除心律失常、心功能不全); ② 握拳试验: 持续用力握拳 3 min 后立即测血压, 收缩压升高 ≥ 16 mmHg 为正常, 收缩压升高 ≤ 10 mmHg 为异常; ③ 卧立位血压差: 测量患者安静时卧位血压, 后嘱其立即站立, 于 1 min 内快速测量血压, 收缩压下降 > 20 mmHg 或舒张压下降 > 10 mmHg 为异常; ④ 卧立位每分钟

心率差： >10 次/分为正常， ≤ 10 次/分为异常。其中①、②、④每项异常计 1 分，③异常计 2 分。两项以上异常且总分 ≥ 2 分者判定为糖尿病心血管自主神经病变。

患者多次测静息时心率：100~110 次/分，立-卧位收缩压差 > 20 mmHg，舒张压差 > 10 mmHg，且心率增加 < 10 次/min，最低立位血压 62/43 mmHg，发生黑朦头晕，及时卧床，未出现意识丧失，上述结果符合糖尿病心血管自主神经病变诊断标准，患者发作前无精神刺激，发作时血糖水平偏高且不伴肢体抽动，结合心脏超声、十二导联心电图、颅脑 CT 等辅助检查排除了低血糖及其他可导致晕厥的疾病，故诊断患者晕厥由糖尿病心血管自主神经病变直立性低血压所致。

2.5. 诊断

糖尿病 1 型，糖尿病心血管自主神经病变，糖尿病胃肠神经病变，糖尿病神经源性膀胱，糖尿病周围神经病变，膀胱炎，营养不良，肌肉减少症，骨量减少，继发性闭经，低 T3 综合征。

2.6. 治疗过程及随访

患者住院后给予胰岛素持续皮下泵入治疗，维持血糖达标，减少血糖波动。同时针对糖尿病神经病变的病因和发病机制给予相应治疗，包括甲钴胺， α -硫辛酸和依帕司他等药物，同时针对自主神经病变分别给予相应处理，补充生理盐水扩容，增加床上肌肉康复训练，避免体位快速变化，改善体位性低血压，抗生素治疗膀胱炎，中医针灸穴位针刺合谷、足三里、太溪、阴陵泉治疗。加强营养支持，改善贫血、低蛋白血症，补充活性维生素 D 和钙剂。治疗 15 天后复查，体重增加 2 kg，膀胱残余尿量降至 240 mL，立位血压升至 91/65 mmHg。四肢肌无力症状缓解不明显，嘱出院继续治疗。后期对该患者进行随访，患者自出院后更改为正常饮食方案，并注意食物多样性及营养搭配，体重较出院时提高约 5 KG。平日规律应用甘精胰岛素每晚 11 IU + 赖脯胰岛素早餐前 2 IU、午餐前 4 IU、晚餐前 4 IU 皮下注射，联合补充维生素、营养神经等治疗，目前空腹血糖波动于 9 mmol/L，餐后 2 小时血糖波动于 11~12 mmol/L。最近一次血压测定：卧位：121/72 mmHg，立位：107/65 mmHg。目前患者一般情况可，肌无力较前减轻，腹泻、尿失禁及直立性低血压产生的晕厥症状基本消失，日常生活已不受限。后期将继续对该患者进行随访。

3. 讨论

糖尿病神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症，其受累神经多种多样，其中糖尿病心血管自主神经病变当属最严重的一种，其显著增加了糖尿病患者死亡率，其临床上多以静息性心动过速、直立性低血压为表现。国外糖尿病患者中心血管自主神经病变的患病率约为 20%，随着年龄和糖尿病病程的增加，其患病率可能高达 65% [4]。国内关于自主神经病变的流行病学研究资料较少，目前认为中国人群心脏自主神经病变(cardiac autonomic neuropathy, CAN)在 T1DM 患者中的患病率约为 61.6% [5]。CAN 早期可无症状，只有通过深呼吸降低心率变异性(heart rate variability, HRV)才能检测到，晚期可表现为静息状态下心动过速、直立性低血压、无症状性心肌缺血等症状，临床可采用 Ewing 试验来诊断[6]。

本文中患者以反复发作的晕厥为表现，曾被多次考虑为癫痫、癔症及短暂性脑缺血发作。从入院后检查资料及发作时表现来分析，该患者应为严重的直立性低血压导致。直立性低血压(OH)定义为从仰卧位到站立后收缩压持续下降 20 mmHg 或舒张压持续下降 10 mmHg，且心率增加小于 15 次/分钟，其由 Bradbury 和 Eggleston [7]于 1925 年首次提出。国外荟萃分析显示，直立性低血压与跌倒风险呈正相关，是晕厥和跌倒的风险因素，且在某些方面提高了糖尿病患者的死亡率[8] [9]。生理状态下，由仰卧位转为站立位后，大约 500 毫升血液因重力转移到横膈膜下方的静脉池中，导致静脉回流减少，心搏量减少，动脉血压降低，流向大脑的血流下降[10]。在健康个体中，站立时介导心输出量和血管张力调节的心血管自主神经系统及肌肉泵的完整存在可维持血压稳态，不会导致血压的急剧变化；但在糖尿病心血管自主

神经病变个体中, 由于血管运动性去神经支配, 导致内脏和其他外周血管床的血管收缩减少, 静脉回流进一步减少, 加之心脏正向变力性和变时性调节减弱, 导致心输出量进一步减少, 导致大脑灌注不足, 大脑供氧不足, 表现为头晕。在严重的立位不耐受病例中, 患者可能出现晕厥、意识障碍和跌倒, 如该患者 Ewing 试验最低立位血压 62/43 mmHg, 收缩压下降 40 mmHg。因此在临床上对于糖尿病患者出现原因不明的头晕和晕厥, 应警惕糖尿病心血管自主神经病变的可能。

该患者在半年内出现的多发的、各种类型、广泛累及的糖尿病泛发神经病变, 包括感觉、运动和多脏器自主神经, 其原因可能与多种因素有关。早期的研究认为神经病变的严重程度与血糖控制不良、病程、吸烟、年龄、血脂、血压等多种因素有关。随着研究进展, 动态血糖波动、低血糖、维生素 D 缺乏、营养不良、运动减少等因素也被证实与糖尿病神经病变相关。该患者血糖控制不良, 饮食控制不合理而导致血糖波动显著, 有反复的低血糖出现, 同时因过度低碳水饮食导致严重的体重下降和营养不良, 临床表现为低蛋白血症、贫血、低钠血症、牙齿脱落、肌肉萎缩、继发性闭经、低尿酸、低胆固醇和低 T3 综合征。研究证实营养不良包括铁、维生素 B12 和叶酸缺乏, 并可诱导机体产生慢性炎症反应, 并进一步导致神经病变的发生和发展[11]。此外, 患者存在骨量减少和严重的低维生素 D 血症, 血清维生素 D 水平已证实与神经元细胞分化相关, 同时在神经元细胞的抗氧化应激和维护神经突完整性中也起一定作用[12] [13]。维生素 D 缺乏和功能不全与 DPN 显示出显著且独立的相关性, 补充维生素 D 可以缓解糖尿病性神经痛。研究显示, 单次肌内注射 600,000 IU 维生素 D 可明显缓解痛性 DPN 患者的疼痛症状。40,000 IU/周的高剂量维生素 D 补充持续 24 周, 可明显改善 T2DM 周围神经病变患者的临床症状, 同时检测出的皮肤微循环和炎症标志物也得到改善[14] [15]。

肌少症与糖尿病神经病变的相关性已有文献证实。本病例患者由于严重的直立性低血压导致无法正常下地活动, 长期卧床, 加上营养不良, 体重指数仅有 13.67 kg/m², 均直接导致或加重肌肉减少症的病变程度。肌少症亦可以反作用于直立性低血压患者平衡障碍, 导致患者易跌倒、下肢无力, 形成恶性循环。除此外, 如上所述, 站立时回心血量的增加一个重要组成部分是肌肉泵, 当肌少症存在时, 肌肉泵作用减弱, 在一定程度上加重了直立性低血压晕厥的症状。

低碳水化合物饮食(low-carbohydrate diets, LCDs)是指限制碳水化合物的摄入(日碳水化合物摄入量常 < 150 g, 碳水化合物供能占比常 < 45%), 相应地增加蛋白质和脂肪摄入的一系列饮食方案, 其包括经典的低碳水化合物饮食、生酮饮食、阿特金斯饮食、地中海饮食等。无论何种低碳水饮食方案, 实际上都是碳水化合物代谢向脂肪代谢的转变。近些年随着各种低碳水饮食方案的推广, 以此来减重的糖尿病患者越来越多。对于肥胖的胰岛素抵抗的 2 型糖尿病患者, 减重可以获得血糖及心血管疾病获益, 但如本例胰岛功能差的 1 型糖尿病患者, 过度的饮食控制和过度的体重下降, 可能会带来更多的临床不良后果, 值得我们关注。低碳水饮食可以通过调节多种激素而抑制食欲[16]。摄入食物的多样性减少, 使得饮食变得单调, 各种营养因子摄入不足, 进而引发或加重糖尿病神经病变。国外一研究用低碳水生酮饮食喂养实验动物创造了一种新的饥饿模型, 该饥饿模型模拟了慢性营养不良对机体内肌肉的影响, 其实验结果表明, 低碳水饮食期间可通过高皮质酮血症、低胰岛素血症、IGF-1 分泌减少以及破坏氧化还原环境等多种途径激活肌肉内蛋白质水解, 导致肌肉含量减少[17]。例如本例, 对于长期低碳水饮食的糖尿病患者而言, 肌肉含量减少进一步加重了肌少症及直立性低血压的症状。早在 1996 年, Wells 和 Read [18] 的研究就发现, 与对照组相比, 低碳水化合物饮食参与者更易虚弱和疲劳。长期低碳水饮食可能会导致人协调性丧失、肌肉无力等表现, 可产生更多的负面影响和更少的积极影响。同样的, 国外一项随机对照试验发现, 低碳水化合物饮食的受试者较其他饮食的受试者更频繁地报告例如虚弱、直立性低血压、头痛、便秘和肌肉痉挛等不良反应[19]。所以, 身体活跃的健康个体要摄入均衡、多样化的饮食, 其中要含有一定量的碳水化合物。近期研究证据表明心脏脂肪酸代谢升高是心功能不全和缺血性心脏病发展的重要因

素。Lopaschuk GD [20]等人指出, 脂肪酸作为能源比葡萄糖的工作效率低。低碳饮食时, 心肌代谢对脂肪酸依赖性增加, 燃料转为脂肪酸会降低心脏效率。心肌线粒体功能异常是参与心功能不全发展的主要位点之一, 人体心脏需要大量的能量来维持收缩与舒张功能, 这与心肌线粒体系统功能密切相关。Julie L. Horton 等发现线粒体蛋白乙酰化增加可能导致心肌线粒体能量代谢紊乱, 影响线粒体燃料氧化和呼吸, 从而导致或加重心力衰竭。长时间低碳水饮食, 特别是生酮饮食时, 心肌细胞对酮体的利用增加, 酮体氧化产生了大量乙酰辅酶 A, 过剩的乙酰辅酶 A 驱动了非酶线粒体蛋白乙酰化, 导致心肌线粒体能量代谢紊乱, 燃料氧化通量降低和 ATP 合成减少, 从而降低了心肌工作效率[21]。低碳生酮饮食、长期营养不良可导致骨密度降低、低密度脂蛋白升高、心肌功能障碍、心动过缓、QRS 电压降低和 QT 间期长, 甚至增加了室性心律失常和猝死的风险, 这可能与体内酸碱平衡紊乱及高血 β -羟基丁酸相关[22] [23]。以上低碳水饮食方案对心脏的不良反应均可能诱发或加重糖尿病患者心血管自主神经病变症状。因此, 在兼顾低碳水饮食带来益处的同时, 糖尿病患者长期应用所产生的不良反应也值得我们学习和重视。

对于糖尿病心血管自主神经病变的治疗, 除了常规的营养神经、抗氧化应激、抑制醛糖还原酶活性药物等综合治疗之外, 治疗目的还在于减轻症状、延长站立时间、改善患者体能和增强日常活动能力。充分的饮水, 补充钠盐可提高直立位血压, 改善症状。该患者经过神经病变常规治疗, 并给予补充生理盐水、加强营养支持和肌肉功能康复, 住院期间直立性低血压已获得有效改善。目前中国糖尿病神经病变专家共识中推荐, 对于常规治疗无法达到满意的疗效或患者正在发生晕厥或跌倒, 则给予药物治疗, 目前 FDA 批准的治疗直立性低血压的药物仅有米多君和屈昔多巴, 另外, 推荐使用的药物为氟氢化可的松和吡啶斯的明[24]。

总之, 糖尿病自主神经病变早期无特异性临床表现, 后期症状复杂多变, 容易被漏诊, 尤其是心血管自主神经病变, 随着病程、年龄、营养不良、血糖控制不佳而不断进展, 且临床结局不良。因此, 糖尿病心血管自主神经病变早期识别, 尤其是对直立性低血压患者进行早期筛查、营养支持、运动锻炼十分重要。对已发直立性低血压并肌肉减少症患者, 应以缓解症状、预防跌倒为目的, 以患者教育和非药物治疗作为基本策略, 重在营养补充、运动训练, 而非过度使用药物提升血压, 对非药物治疗无法缓解的直立性低血压晕厥患者, 在应用药物的同时也应警惕卧位高血压的产生。

参考文献

- [1] Lovic, D., Piperidou, A., Zografou, I., *et al.* (2020) The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, **18**, 104-109. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165911>
- [2] Pop-Busui, R., Lu, J., Brooks, M.M., *et al.* (2013) Impact of Glycemic Control Strategies on the Progression of Diabetic Peripheral Neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care*, **36**, 3208-3215. <https://doi.org/10.2337/dc13-0012>
- [3] Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S.E., *et al.* (2005) Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *The New England Journal of Medicine*, **352**, 341-350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032782>
- [4] Spallone, V., Ziegler, D., Freeman, R., *et al.* (2011) Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: Clinical Impact, Assessment, Diagnosis, and Management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **27**, 639-653. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>
- [5] Pan, Q., Li, Q., Deng, W., *et al.* (2019) Prevalence and Diagnosis of Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Beijing, China: A Retrospective Multicenter Clinical Study. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article 1144. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01144>
- [6] Ewing, D.J., Martyn, C.N., Young, R.J., *et al.* (1985) The Value of Cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. *Diabetes Care*, **8**, 491-498. <https://doi.org/10.2337/diacare.8.5.491>
- [7] Bradbury, S. and Eggleston, C. (1925) Postural Hypotension: A Report of Three Cases. *American Heart Journal*, **1**, 73-86. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(25\)90007-5](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(25)90007-5)
- [8] Mol, A., Bui Hoang, P.T.S., Sharmin, S., *et al.* (2019) Orthostatic Hypotension and Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, **20**, 589-597.E5.

- <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.11.003>
- [9] Ricci, F., Fedorowski, A., Radico, F., *et al.* (2015) Cardiovascular Morbidity and Mortality Related to Orthostatic Hypotension: A Meta-Analysis of Prospective Observational Studies. *European Heart Journal*, **36**, 1609-1617. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv093>
- [10] Jacob, G., Ertl, A.C., Shannon, J.R., *et al.* (1998) Effect of Standing on Neurohumoral Responses and Plasma Volume in Healthy Subjects. *Journal of Applied Physiology*, **84**, 914-921. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.3.914>
- [11] Mohammedi, K., Woodward, M., Marre, M., *et al.* (2017) Comparative Effects of Microvascular and Macrovascular Disease on the Risk of Major Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, **16**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0574-y>
- [12] Vuong, T.A., Leem, Y.E., Kim, B.G., *et al.* (2017) A Sonic Hedgehog Coreceptor, BOC Regulates Neuronal Differentiation and Neurite Outgrowth via Interaction with ABL and JNK Activation. *Cellular Signalling*, **30**, 30-40. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.11.013>
- [13] Hosseinirad, H., Shahrestanaki, J.K., Moosazadeh Moghaddam, M., *et al.* (2021) Protective Effect of Vitamin D3 against Pb-Induced Neurotoxicity by Regulating the Nrf2 and NF- κ B Pathways. *Neurotoxicity Research*, **39**, 687-696. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00322-w>
- [14] Alam, U., Petropoulos, I.N., Ponirakis, G., *et al.* (2021) Vitamin D Deficiency Is Associated with Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **37**, e3361. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3361>
- [15] Basit, A., Basit, K.A., Fawwad, A., *et al.* (2016) Vitamin D for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **4**, e000148. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000148>
- [16] Stevenson, J.L., Clevenger, H.C. and Cooper, J.A. (2015) Hunger and Satiety Responses to High-Fat Meals of Varying Fatty Acid Composition in Women with Obesity. *Obesity*, **23**, 1980-1986. <https://doi.org/10.1002/oby.21202>
- [17] Finn, P.F. and Dice, J.F. (2006) Proteolytic and Lipolytic Responses to Starvation. *Nutrition*, **22**, 830-844. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.04.008>
- [18] Wells, A.S. and Read, N.W. (1996) Influences of Fat, Energy, and Time of Day on Mood and Performance. *Physiology & Behavior*, **59**, 1069-1076. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(95\)02253-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(95)02253-8)
- [19] Yancy Jr., W.S., Olsen, M.K., Guyton, J.R., *et al.* (2004) A Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet versus a Low-Fat Diet to Treat Obesity and Hyperlipidemia: A Randomized, Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*, **140**, 769-777. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00006>
- [20] Lopaschuk, G.D., Ussher, J.R., Folmes, C.D., *et al.* (2010) Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. *Physiological Reviews*, **90**, 207-258. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2009>
- [21] Horton, J.L., Martin, O.J., Lai, L., *et al.* (2016) Mitochondrial Protein Hyperacetylation in the Failing Heart. *JCI Insight*, **2**, e84897. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.84897>
- [22] Best, T.H., Franz, D.N., Gilbert, D.L., *et al.* (2000) Cardiac Complications in Pediatric Patients on the Ketogenic Diet. *Neurology*, **54**, 2328-2330. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.12.2328>
- [23] Johnston, C.S., Tjonn, S.L., Swan, P.D., *et al.* (2006) Ketogenic Low-Carbohydrate Diets Have No Metabolic Advantage over Nonketogenic Low-Carbohydrate Diets. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **83**, 1055-1061. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.5.1055>
- [24] 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(2021年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(6): 499-515.