

糖尿病神經病變

林口長庚神經內科系神經肌病科主治醫師 呂榮國

● 前言

糖尿病神經病變是糖尿病常見和困擾的併發症，會導致嚴重的失能，對患者造成極大的負擔。在已開發國家，糖尿病神經病變是周邊神經病變最常見的原因。糖尿病病人群中神經病變的盛行率約為 30%，而在其整個病程中，可能有高達 50% 的病人會出現神經病變。高血糖是造成糖尿病神經病變最重要的危險因子，其他重要的危險因子還包括糖尿病罹病時間、年齡、代謝症候群、高血壓、抽菸等。

糖尿病神經病變主要侵犯周邊神經系統，可以包含感覺、運動、與自主神經的不同部位。最常見的糖尿病神經病變是遠端對稱性多發性神經病變（distal symmetric polyneuropathy），其他還包括小神經病變、神經根神經叢病變、單神經病變等。這些不同形式的神經病變有許多重疊處，在同一個病人身上，有可能同時出現多個不同的神經病變。表一是目前常用的分類方法。

糖尿病神經病變的病程可分為兩大類，一類是緩慢發病，且會隨糖尿病罹病時間的增加而逐漸進展，如遠端對稱性多發性神經病變；另一類是急性或亞急性發作，但發病時間較短，通常會完全復原，如單神經病變和神經根神經叢

病變。

● 第一型與第二型糖尿病神經病變的病理生理機轉

高血糖（hyperglycemia）是導致糖尿病神經病變的主因，但其他生理變化也和糖尿病神經病變有關。在第二型糖尿病患者，異常血脂症（dyslipidemias）被認為也扮演著重要角色。胰島素訊號改變是另一主因，在第一型糖尿病患者，無法正常製造及分泌胰島素與 C-胜肽，但在第二型糖尿病患者，則是神經性胰島素敏感度下降。以下簡介第一型與第二型糖尿病神經病變的主要機轉與差異，及其對治療效果的影響。

持續高血糖狀態會經由下列機轉造成細胞損害：第一，糖分過度製造會讓粒線體過度工作，產生反應性氧化物；第二，糖分經 polyol 路徑流動增加，會導致細胞內氧化壓力（oxidative stress）增加；第三，糖分過度流動同時會造成細胞發炎性損傷。持續高血糖狀態會使蛋白質、脂質、核酸等物質醃化，進而影響細胞功能，細胞結構過度醃化也會導致氧化壓力增加及長期發炎反應。

第二型糖尿病患者出現異常血脂症的比例很高，異常血脂症又和糖尿病神經病變有關連。自由態脂肪酸會直接造

成 Schwann cell 損傷，同時會經由脂肪細胞與吞噬細胞引發發炎反應，產生氧化壓力。此外，胰島素訊號受損最終會造成粒線體失常與氧化壓力，進而加速神經病變產生。

上述各種機轉會造成細胞在多方面的功能障礙，包括神經元、神經膠質細胞、及微血管內皮細胞，最終造成神經功能異常及退化，表現出神經病變的症狀。

「嚴格控制血糖」能有效減少第一型糖尿病患者產生神經病變的機會，但在第二型糖尿病患者，效果就不明顯。這樣的差異顯示這兩種糖尿病神經病變的致病機轉不同：第一型糖尿病神經病變主要肇因於高血糖與胰島素訊號下降；第二型糖尿病神經病變的起因則包括高血糖、異常血脂、與胰島素抗性等。嚴格控制血糖並無法改變異常血脂症與胰島素抗性，所以可以預期僅僅只控制血糖，並無法有效阻止第二型糖尿病神經病變的產生。

● 糖尿病神經病變的臨床表現

遠端對稱性多發性神經病變是最為常見的糖尿病神經病變，約佔所有糖尿病神經病變的四分之三。此種神經病變常見症狀包括麻木、輕刺、疼痛、及肌無力，此疾病發病緩慢，通常先由腳趾和腳底出現感覺障礙，再慢慢往近端擴散，產生所謂的戴手套—穿長襪（stocking-and-glove）形式的神經功能缺損。病人的症狀通常是兩邊對稱，且感覺障礙較

肌無力明顯。

伴隨遠端對稱性多發性神經病變的許多症狀，會在生理與心理層面上影響病人生活品質。神經麻木會產生平衡問題，導致病人跌倒。而周邊神經病變、視網膜病變、及前庭神經失調是糖尿病病人跌倒的三大主因。此外，有此種神經病變的病人，下肢產生潰瘍及截肢的風險增加。事實上在許多國家，糖尿病是非外傷性下肢截肢的最主要原因。

神經性疼痛是多發性神經病變最嚴重失能症狀之一，約 10%至 20%糖尿病病患群，及 40%至 60%有糖尿病神經病變患者會出現糖尿病神經性疼痛，其症狀包括灼熱、電擊感、及刺痛等，並常合併異常痛覺（allodynia）及痛覺敏感（hyperalgesia）等現象。

表一 糖尿病神經病變的分類

全身、對稱性神經病變

- ．遠端感覺或感覺—運動多發性神經病變
- ．急性疼痛性神經病變
- ．自律神經病變
- ．大纖維神經病變

單一或多發性單神經病變

- ．顱神經病變
- ．軀幹神經或胸椎神經根病變
- ．腰薦神經根神經叢病變
- ．肢體單一神經病變

合併慢性炎性脫髓鞘神經病變

自主神經病變屬小神經病變的一種，其臨床症狀包括胃蠕動不良、便秘、尿滯留、勃起困難、心律不整等。有自主神經病變的糖尿病病人，其死亡率較沒有自主神經病變的病人高兩倍。

糖尿病神經根神經叢病變主要侵犯腰薦神經，病人常先有疼痛與體重下降，接著出現肌無力現象，此種神經病變和缺血性損傷及小血管發炎有關。糖尿病病人出現單神經病變的風險較一般人高，最常受侵犯的神經是動眼神經與正中神經。

● 糖尿病神經病變的處置

控制血糖是截至目前為止唯一能改變糖尿病神經病變病程的治療。依據 Diabetes Control and Complication Trial 的研究顯示，以胰島素幫浦或每日注射三次或更多胰島素來嚴格控制血糖的第一型糖尿病患者，5年後出現神經病變的機率比傳統方式治療的患者下降 60%。然而在第二型糖尿病人，以血糖控制來減少神經病變發生的效果就低很多，大概只能降低 7%。這些病人可能需要同時控制其他代謝症候群相關的危險因子，才能有效控制神經病變的產生或惡化。

糖尿病神經病變因感覺喪失而出現症狀及神經性疼痛，主要處理方式是症狀治療及預防併發症，以改善患者的生活品質。感覺喪失而出現的症狀，如平衡問題，需小心預防跌倒；足部潰瘍主要是因反覆外傷，

血流不足，和續發感染而造成，處理原則是預防勝於治療，包括每日仔細檢查足部，定期修剪趾甲，即時並適當處理輕微傷口及感染。

目前已有許多藥物可有效減輕神經性疼痛，包括抗癲癇藥物、抗憂鬱藥物、鴉片類藥物、和局部使用藥物。現行的神經性疼痛藥物治療指引建議先以治抗癲癇、抗憂鬱等第一線藥物單獨或合併使用，如果療效不佳，則使用鴉片類等第二線藥物治療。

● 結語與未來方向

糖尿病會導致周邊神經各部位不同程度的損傷，進一步影響病人生活品質。理想的血糖控制及控制其他危險因子仍是目前的首要治療方式，而神經性疼痛目前已有很好的藥物治療，糖尿病患者如有這類困擾，應積極尋求醫療協助。糖尿病神經病變致病機轉目前仍有許多未知的部分，希望不久的將來這方面的醫學研究能有所突破，進而改善此神經病變的治療與預防。✚

