

## 非胰島素依賴型糖尿病病人死亡原因及預後因子

### 前 言

有許多研究發現非胰島素依賴型糖尿病(non-insulin-dependent diabetes mellitus, NDDM)病人的死亡率是一般人口群的 2-6 倍<sup>(1-3)</sup>。NDDM 病人較一般人口群死亡率增加的主要原因是糖尿病病人罹患心血管疾病、糖尿病、腦血管疾病、腎臟疾病、惡性腫瘤的盛行率較一般人口群高<sup>(4,5)</sup>。自 1993 年糖尿病已躍居臺灣地區第五順位死亡原因,是死亡人數增加率最明顯的慢性病死亡原因<sup>(6)</sup>。NDDM 雖是臺灣地區重要的公共衛生問題,但這方面的研究仍然不足。本研究的目的是想要探討 NDDM 病人的狀況及預後因子。

### 研究設計與方法

#### 資料收集

本研究是以回溯性世代研究法進行。研究對象是收集自 1989 年 3 月至 1994 年 6 月間到某教學醫院就診,經診斷為 NDDM 住院的所有病人。醫院資料的收集是由訪視員回顧研究對象的病歷,以收集其人口學資料、血壓、及生化值包括空腹血糖值、膽固醇、三酸甘油脂、高密度膽固醇、糖化血色素及尿蛋白等實驗室資料。

## 定義

糖尿病的診斷標準是依據世界衛生組織的標準：空腹血糖大於等於 7 . 8 mmol/L(140mg/dl)或口服 75 克葡萄糖 2 小時後血糖(oral glucose tolerance test)大於等於 11.1mmol/L(200mg / dl)<sup>(7)</sup>。

高血漿膽固醇血症的定義是血漿膽固醇大於等於 200mg/dl。高三酸甘油酯血症的定義是三酸甘油酯大於等於 200mg / dl。高血脂症者的定義是有服用抗高血脂藥或血漿膽固醇大於等 200mg/dl 或三酸甘油酯大於等於 200mg / dl<sup>(8)</sup>。

肥胖的定義是男性身體質量指數(Body Mass Index , BMI)大於等於 27 ，女性大於等於 25<sup>(9)</sup>。

高血壓的定義是有服用抗高血壓藥或收縮壓大於 160 mmHg 或舒張壓大於 95 mmHg 。血壓小於 140 / 90 mmHg 為正常，介於上述兩者間稱為界限性高血壓(Borderhne)<sup>(10)</sup>。

## 調查

除收集病歷資料外並由訪視員以結構式問卷訪視病人最親近的家屬，資料的收集在 1994 年 6 月前完成，問卷內容包括人口學、個人病史、家族史等，如已死亡則再收集其死亡證書上的資料包括死亡日期、死亡原因。在分析死亡原因時，是根據台灣省衛生處登載於生命統計資料上的直接死因。存活者的存活期間(survival time)是由被診斷為糖尿病日起到 1994 年 6 月 30 日止來計算其存活期間。死亡者的存活期間則以被診斷為糖尿病日起到死亡日期計算之。

### 統計分析

所得資料以電腦軟體Epi-Info , SAS 分析。以卡方統計檢定NDDM 病人所有死因之危險因子。Cox proportional hazard regression model 被用來作多變項統計分析，分析各個危險因子對病人存活的影響。

## 結 果

## 住院與死亡原因

本研究共收集 766 位因非胰島素依賴型糖尿病住院的病人，平均年齡  $64 \pm 11.8$  歲。女性多於男性(424 人對 342 人)。這些病人住院的主要原因是以心血管疾病最多(23.9%)，其次是高血糖(23.4%)，視網膜病變(20.4%)，腎臟疾病(14.6%)(表一)。經五年的追蹤，共有 131 人(男性 59 人，女性 71 人)確定死亡，635 人尚存活。這 131 位死亡的糖尿病病人的直接死亡原因為心臟血管疾病(34.9%)、糖尿病(16.3%)、腎臟疾病(9.4%)、肺炎(7.0%)、腦血管疾病(6.9%)(表二)。這些病人死亡後開立死亡證明書的單位，主要是醫院(88.6%)，其次是法醫(4.9%)，診所(3.3%)，其它(2.2%)。有 33% 糖尿病病人死亡證明書之死亡原因中並未提及糖尿病。

## NDDM 病人死亡的預後因子

表三顯示 NDDM 病人死亡和存活者預後因子之單變項分析。空腹血糖大於等於 260 毫克/100 毫升者全死因死亡率是空腹血糖小於 260 毫克/100 毫升者的 2.6 倍(95% 信賴區間 1.5-4.4)。有蛋白尿者全死因死亡率是沒蛋白尿者的 2.2 倍(95% 信賴區間 1.4 - 3.4)。罹患糖尿病的時間越長死亡的危險性越高( $P < 0.01$ )。首次被診斷患有糖尿病的年齡和全死因死亡率成正相關( $P < 0.01$ )，也就是說被診斷患有糖尿病的年齡越大死亡的危險性越高。雙親有糖尿病史者全死因死亡率是雙親沒有糖尿病史者的 0.35 倍(95% 信賴區間 0.15 - 0.79)。

身體質量指數、血漿膽固醇、血漿三酸甘油酯、高血壓、與 NDDM 病人死亡危險性在統計學上沒有顯著相關。

當所有  $p < 0.05$  的因子及身體質量指數、高血壓等因子放入多變項 Cox's proportional hazard model 作分析時，發現空腹血糖值、體位指數、首次被診斷患有糖尿病的年齡和存活時間有顯著相關。越早被診斷為糖尿病、體位指數越小、空腹血糖值越低者存活時間越長(表四)。

## 討 論

本研究的對象是臨床病人，這些人可能較偏向於因有併發症而求醫者。那麼這些對象的存活預後應較差<sup>(1)</sup>。不過本研究以醫院病人為研究基礎之糖尿病病人較一般人高出的死亡率和其他以人口群為研究基礎的糖尿病病人較一般人高出死亡率類似<sup>(4)</sup>，這可能是因為胰島素發明後，糖尿病病人得到較妥善的治療，健康情況有明顯改善所致。Entnucher 等<sup>(1)</sup>報告自 1930 年以來在 Joslin Clinic 接受治療的糖尿病病人，死亡率已有明顯下降，存活率改善許多。

本研究顯示 NDDM 的直接死亡原因是心血管疾病，其次是糖尿病，此和其它研究結果相似<sup>(4,5)</sup>。心血管疾病是 NDDM 病人重要的併發症。有些研究認為糖尿病發作的年齡越輕死亡率越高，這與本研究結果不一致，這可能是與病人所處的醫療照顧環境有關<sup>(12)</sup>。本研究結果發現，早期診斷，死亡的相對危險性較低。早期診斷，早期治療可以改善病人的存活率，這發現正好回應 Entinacher 等<sup>(1)</sup>的結論。

血糖控制不良是造成蛋白尿的重要原因。蛋白尿一般被認為是腎臟功能已有變化。Whitehal<sup>(13)</sup>對無症狀的高血糖病人作十年的追蹤，發現死亡的病人，其白蛋白的排出率高於存活者。持續性的蛋白尿和 NDDM 病人死亡危險性增加有顯著相關<sup>(14,15)</sup>。Nelson 等<sup>(16)</sup>發現，Pima 印地安人罹患 NDDM 者增加的死亡率中有 97 % 是和蛋白尿有相關。糖尿病而沒有蛋白尿者其死亡率和正常人類似。本研究裡蛋白尿和 NDDM 病人全死因死亡危險性有相關，但在多變項分析時蛋白尿和疾病死亡危險性沒有顯著的相關。這結果和 Morrish 等<sup>(17)</sup>的研究結果相同。

有些報告認為，高血壓是糖尿病病人的預測因子<sup>(18)</sup>，有些研究則認為高血壓並不影響糖尿病死亡率<sup>(19)</sup>。Diabetes Intervention Study 的資料認為高血壓、高脂蛋白血症與肥胖較易在 NIDDM 病人身上發現，有高血壓的 NDDM 病人較多因心血管疾病及腦血管疾病而死亡。然而在許多世代追蹤研究證明不明原因的粥狀硬化機轉才是造成 NDDM 病人死亡率增加的原因<sup>(3)</sup>。本研究中，高血壓僅在單變項分析時與 NDDM 疾病死亡危險性有相關，而在多變項分析時，高

血壓和NDDM 死亡危險性沒有統計學上的相關。這可能是高血壓是糖尿病病人末期普遍有的症狀。本研究中有 70 %的NDDM 病人有高血壓。

肥胖是糖尿病病人死亡率增加的危險因子之一<sup>(20,21)</sup>。本研究，在多變項分析中發現肥胖和NDDM 病人死亡危險性有顯著相關。但在單變項分析未有統計學上的相關。這可能是病例數不足的原因。

總而言之，本研究再次肯定以下因素會造成糖尿病病人死亡危險性增加；空腹血糖、首次診斷年齡與肥胖。早期診斷、早期治療，以及適度的飲食控制是改善NDDM 病人預後重要方法。

**撰稿者：**陳國東<sup>1</sup>、陳建仁<sup>2</sup>、唐麗慧<sup>1</sup>

1. 行政院衛生署預防醫學研究所流行病學訓練班
2. 台灣大學公共衛生學院流行病學研究所

#### 參考資料：

1. Entmacher PS, Root HF, Marks HH. Longevity and mortality of diabetic patients in recent years. *Diabetes* 1964; 13: 373-377.
2. Panzram G. Mortality and survival in Type 2(non-insulin-dependent)diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 123-131.
3. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health* 1991; 81: 1158-1162.
4. Jarret RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford Survey: Ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderllne diabetics. *Diabetologia* 1982; 22: 79-84.
5. Uusitupa MIJ, Niskanen LK, Siitonen O, et al. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in Type 2(non-insulin-dependent)diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 36: 1175-1184.
6. Lin RS, Lee WC. Trends in mortality from diabetes mellitus in Taiwan, 1960 - 1988. *Diabetologia* 1992; 35: 973-979.

- 7 . WHO . Diabetes mellitus Technical Report Series 727 , World Health organization , Geneva 1985 .
- 8 . Santen RJ , Willis PW , Fajans SS . Artherosclerosis in diabetes mellitus . Arch Intern Med 1973 ; 130 : 833-843 .
- 9 . Tai TY , Yang CL , Chang CJ , et al . Epidemiology of diabetes mellitus among adults in Taiwan , R . O . C . J Med Assoc Thailand 1987 ; 70 : 41-53 .
- 10 . WHO . Hypertension and coronary heart disease : classification and criteria for epidemiological study . Technical report series 168 , Geneva , World Health Organization , 1985 .
- 11 . Kessler II : Mortality experience of diabetic patients . Am J Med 1971 ; 51 : 715 - 724 .
- 12 . Hirohata T , Macmahon B , Root HF . The natural history of diabetes 1 . Mortality . Diabetes 1967 ; 16 : 875-881 .
- 13 . Deckert T , Feldt-Rasmussen B , Borch-Johnsen K , et al . Albuminuria reflects widespread Vascular damage . Diabetologia 1989 ; 32 : 219-826 .
- 14 . Mattock MB , Morrish NJ , Viberti G , et al . Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NDDM . Diabetes 1992 ; 41 : 736 - 741 .
- 15 . Neil A , Thorogood M , Hawkins M , et al . A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NDDM . Diabetes Care 1993 ; 16 : 997-1003 .
- 16 . Chan JCN , Swamina R , Cheung CK , et al . Abnormal albuminuria as a predictor of mortality and renal impairment in Chinese patients with NDDM . Diabetes care 1995 ; 18 : 1013-1016 .
- 17 . Morrish NJ , Stevens LK , Head J , et al . A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients(The London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics)II : associated risk factors . Diabetologia 1990 ; 33 : 542-548 .
- 18 . Barrett-Connor E , Criqui MH , Klauber MR , Holdbrook M . Diabetes and hypertension in community of older adults . Am J Epidemiol 1981 ; 113 : 276-285 .
- 19 . Kannel WS , McGee DL . Diabetes and cardiovascular risk factors : The Framingham study . Circulation 1979 ; 59 : 8 -13 .

- 20 . Chaturvedi N , Fuller JH . Mortality risk by body weight and weight change in people with NIDDM . Diabetes Care 1995 ; 18 : 766-774 .
- 21 . Pettitt DJ , Lisse JR , Knowler WC , Bennett PH . Mortality as a function of obesity and diabetes mellitus . Am J Epidemiol 1982 ; 115 : 359 -366 .

表一 1989—1994 年某教學醫院 NDDM 病人住院原因百分比

住院原因	百分比(%)
心血管疾病	23.9
高血糖	23.4
視網膜病變	20.4
腎臟疾病	14.6
感染症	4.4
昏迷	2.6
低血糖	1.4
腦血管疾病	1.2
肺炎	0.5
其它	7.6
合計	100.0

表二 1989—1994 年某教學醫院 NIDDM 病人直接死因百分比

直接死因	百分比(%)
心血管疾病	34.9
糖尿病	16.3

腎臟疾病	9.4
肺炎	7.0
腦血管疾病	6.9
癌症	3.9
感染症	2.3
不明原因	18.6
<hr/>	
合計	100.0
<hr/>	

表三 1989—1994 年某教學醫院 NID DM 病人死亡預後因子分析

變項	死亡人數(%)	存活人數(%)	年齡、性別調整化 OR(95%CI)
肥胖			
是	13(10.2)	115(89.8)	1.16(0.60-2.24)
否	59(10.4)	509(89.6)	
空腹血糖			
$\geq 260$ mg/dl	112(20.4)	436(79.6)	2.58(1.52-4.40)**
$< 260$ mg/dl	19 ( 8.9)	194(91.1)	
高膽固醇血症			
是	52(15.5)	284(84.5)	1.07(0.69-1.65)
否	66(19.8)	267(80.2)	
高三酸脂血症			
是	44(17.5)	208(82.5)	1.29(0.81-2.07)
否	55(16.5)	278(83.5)	
高血脂症			
是	68(13.5)	436(86.5)	0.57(0.38-0.87)**
否	63(24.1)	198(75.9)	
蛋白尿			
是	93(22.1)	328(77.9)	2.19(1.40-3.43)
否	33(10.8)	273(89.2)	
高血壓			
是	98(19.5)	404(80.5)	1.62(0.97-2.71)
否	22(10.2)	194(89.8)	
高密度膽固醇			
$< 35$ mg/ml	7(18.4)	31(81.6)	2.11(0.64-6.95)
$\leq 35$ mg/ml	7( 8.0)	80(92.0)	
罹患糖尿病的時間			
$< 5$ 年	8 ( 7.6)	97(92.4)	
5-10 年	24(11.7)	181(88.3)	1.56(0.68-3.59)
11-15 年	28(17.3)	134(82.7)	2.03(0.89-4.61)
16-20 年	29(22.0)	103(78.0)	2.41(1.05-5.52)*
$> 20$ 年	41(27.3)	109(72.7)	2.70(1.21-6.00)*
首次診斷年齡(歲)			
30-39	7 ( 6.3)	105(93.7)	
40-49	33(16.1)	172(83.9)	2.9 ( 1.2-7.4)*
50-59	44(18.3)	196(81.7)	3.4 ( 1.4-8.5)**
60-69	35(25.7)	101(74.3)	5.2 ( 2.1-13.5)**
$\geq 70$	10(23.8)	32(76.2)	4.7 ( 1.5-15.1)**

卡方檢定 \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; CI = 信賴區間

表四 Cox proportional hazard model 分析 NIDDM 病人  
存活有關的預測因子

變項	危險比(標準差)	P 值
首次診斷年齡	1.036(0.004)	0.0001
身體質量指數	1.011(0.005)	0.0161
空腹血糖	1.0007(0.0018)	0.0002

首次診斷年齡每增加一歲危險性增加 1.036 倍；身體質量指數增加 1 危險性增加 1.011 倍；空腹血糖每增加 1mm/dl 危險性增加 1.0007 倍