

2 型糖尿病患者低血糖反应的原因分析*

戴 芳, 赵锡丽[△] (重庆医科大学附属第二医院内分泌科 400010)

【摘要】 目的 分析 2 型糖尿病患者出现低血糖的相关危险因素。方法 回顾 2010 年 9 月至 2011 年 12 月重庆医科大学附属第二医院内分泌科 2 型糖尿病住院患者病例, 采用两样本的 *t* 检验方法, 对 120 例研究对象进行了分析, 收集性别、年龄、糖尿病病程、体质量指数、丙氨酸氨基转移酶、血肌酐、内生肌酐清除率、糖化血红蛋白、糖尿病肾病分型、治疗方式及胰岛素治疗年限、合并其他非降糖类药物等数据, 对收集的变量进行方差分析、卡方检验。结果 与 2 型糖尿病低血糖发生有统计学意义的危险因素是年龄、糖尿病病程、血肌酐、内生肌酐清除率、糖化血红蛋白、糖尿病肾病分型、治疗方式及胰岛素治疗年限, 以及合并使用拜阿司匹林。结论 病程长、高龄、低体质量、低糖化血红蛋白、肾功能异常、磺脲类药物及胰岛素治疗超过 5 年、合并使用拜阿司匹林等其他非降糖类物质、低文化及性别是住院 2 型糖尿病患者发生低血糖的独立危险因素。

【关键词】 2 型糖尿病; 低血糖; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.10.002 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)10-1155-03

Study on the risk factors of hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus* JI Fang, ZHAO Xi-li[△] (Department of Endocrine, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】 **Objective** The explore the risk factors of hypoglycemia in type 2 diabetic patients. **Methods** Two independent sample *t*-test was conducted, on 120 pairs of subjects which were observed from September of 2010 to June of 2011 in the second affiliated hospital of Chongqing medical university. Information was including gender, age, duration of diabetes, body mass index (BMI), glutamic-pyruvic transaminase, creatinine (Cr), endogenous creatinine clearance rate (Ccr), glyceated hemoglobin A1c (HbA1c), treatment, etc. Chi-square test and variance analysis were used to analyze the data. **Results** The risk factors, which was significantly associated with type 2 diabetes were age, duration of diabetes, Cr, Ccr, HbA1c, diabetic nephropathies, treatment, and use of bayaspirin ($P < 0.05$). **Conclusion** Duration of diabetes, age, BMI, HbA1c, abnormal renal function, use of bayaspirin (more than 5 years), combination use with bayaspirin and other non-antigypglycemic drug, lack of education and sex are the independent risk factors of hypoglycemia in type 2 diabetes.

【Key words】 type II diabetes; hypoglycaemia; the risk factors

糖尿病在中国发展迅猛^[1], 严格控制血糖已引起广泛重视, 在患者长期治疗过程中最常见的不良反应为低血糖反应。大量循证医学证明, 低血糖的危害并不低于高血糖的危害。低血糖长期反复发作, 会导致中枢神经系统不可逆的损害, 造成脑功能障碍, 可导致智力下降, 加速脑痴呆, 增加心脑血管意外, 如心肌梗死、脑卒中的危险性, 并且反复发生低血糖会导致患者心理障碍以及依从性下降。如何有效地预防低血糖是糖尿病治疗过程中的一个重要环节。因此, 本研究旨在探讨影响糖尿病低血糖发生的相关危险因素, 为临床糖尿病低血糖的预防提供一定的指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象来源于本院内分泌科 2010 年 9 月至 2011 年 12 月收治的 2 型糖尿病住院患者, 诊断均符合 1999 年世界卫生组织制定的糖尿病诊断标准, 排除 1 型糖尿病和其他类型糖尿病, 排除现患有其他内分泌系统疾病, 如甲状腺功能亢进、系统性红斑性狼疮、类风湿关节炎等, 结缔组织病、恶性肿瘤等严重慢性病或精神性疾病患者共 120 例, 按住院期间是否发生糖尿病性低血糖分为糖尿病低血糖组和糖尿病非低血糖组。(1)糖尿病低血糖组共 60 例, 其中男 23 例, 女 37 例, 年龄 25~85 岁。患者发作时血糖小于或等于 3.9 mmol/L, 进

食或输入 50% 葡萄糖后症状缓解。(2)非低血糖组共 60 例, 其中男 30 例, 女 30 例, 年龄 25~85 岁, 住院期间未发生低血糖。120 例研究对象中, 文化程度为文盲者 7 例, 其中 5 例发生过低血糖; 不论是否发生糖尿病低血糖, 单纯使用胰岛素治疗组 (包括重组人预混胰岛素及诺和锐 30) 使用时间小于 5 年者 20 例, 使用时间超过 5 年者 30 例, 服用磺脲类药物治疗组 27 例, 服用诺和龙治疗组 23 例, 合并服用其他非降糖类物质如拜阿司匹林 70 例、利之舒 56 例、降血压药物 88 例。

1.2 方法

1.2.1 体格检查 入院后由专人记录性别、年龄、病程, 并测定身高、体质量, 计算体质量指数 (BMI)。

1.2.2 生化指标的测量 血丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、血肌酐 (SCr)、内生肌酐清除率 (Ccr) 测定在日立公司 7060 型全自动生化仪上完成。糖化血红蛋白 (HbA1c) 测定采用亲和层析法 (USA)。

1.2.3 糖尿病肾病分组标准 参照第 6 版《内科学》^[2]。

1.2.4 糖尿病低血糖的诊断标准 采用拜耳血糖仪或生化仪检测患者指血糖或静脉血糖, 根据 2005 年美国糖尿病协会 (ADA) 低血糖工作组及 2008 年中国 2 型糖尿病指南中规定, 血糖小于或等于 3.9 mmol/L 作为糖尿病低血糖的标准。本

* 基金项目: 重庆医科大学附属第二医院院内课题。 △ 通讯作者, E-mail: zhaoxl6600@126.com.cn。

文中糖尿病低血糖的诊断标准就以这一范围为准。

1.2.5 糖尿病治疗方案 磺脲类药物、胰岛素治疗(小于 5 年组和大于 5 年组)、诺和龙治疗及合并使用其他非降糖类药物治疗。

1.3 统计学方法 正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料组间比较用方差分析, 糖尿病肾病组间比较、不同治疗组间低血糖的发生情况比较、两组合并服用非降糖类药物治疗低血糖发生率比较采用卡方检验。所有数据处理过程用 SPSS13.0 统计软件包完成, $\alpha=0.05$ 。

表 1 低血糖组与非低血糖组临床特征分析($\bar{x} \pm s$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	病程	BMI(kg/m ²)	ALT(U/L)	SCr(mmol/L)	Ccr(ml/min)	HbA1c(%)
低血糖组	23/37	65.67±13.808*	11.58±9.129*	21.33±5.65	22.16±16.73	115.00±5.91*	112.00±8.43*	6.50±1.72
非低血糖组	30/30	59.75±15.512	5.52±7.327	26.07±7.50	25.28±13.28	464.00±7.45	79.00±8.11	8.90±2.59

注:与非低血糖组相比,* $P<0.05$ 。

表 2 不同糖尿病肾病组低血糖发生率比较[n(%), n=120]

肾病分组	未发生低血糖	发生低血糖	合计
正常	16(88.9)	2(11.1)	18
I 期	15(71.4)	6(28.6)	21
II 期	10(71.4)	4(28.6)	14
III 期	9(34.6)	17(65.4)	26
IV 期	5(21.7)	18(78.3)	23
V 期	3(16.7)	15(83.3)	18

2.3 不同降糖药物组低血糖发生情况的比较 见表 3。由表 3 可见, 胰岛素组(小于 5 年)与诺和龙组低血糖发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.0066, P>0.05$), 磺脲类组与胰岛素组(大于 5 年)低血糖发生率的差异有统计学意义($\chi^2=9.7541, P<0.05$)。

表 3 不同治疗组间低血糖的发生情况比较[n(%), n=100]

组别	未发生低血糖	发生低血糖(%)	合计
胰岛素组(<5 年)	15(75.0)	5(25.0)	20
胰岛素组(>5 年)	19(64.0)	11(36.0)	30
磺脲类组	6(23.0)	21(77.0)	27
诺和龙组	17(74.0)	6(26.0)	23

2.4 糖尿病低血糖组合并服用其他非降糖类药物治疗低血糖发生情况与非低血糖组的比较 见表 4。由表 4 可见, 糖尿病低血糖组服用拜阿司匹林的例数比非低血糖组服用拜阿司匹林多, 差异有统计学意义($\chi^2=4.2389, P<0.05$)。而利之舒和降压药物低血糖组合非低血糖组例数差不多, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 两组合并服用非降糖类药物治疗低血糖发生情况比较

组别	拜阿司匹林	利之舒	降血压药物
低血糖组	47	27	46
非低血糖组	23	29	42

3 讨论

3.1 本院内分泌科 2 型糖尿病住院患者低血糖危险因素

3.1.1 病程与 2 型糖尿病低血糖 本研究结果发现, 病程是发生 2 型糖尿病低血糖的危险因素, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Schwartz 等^[3]进行了为期 3 年的回顾性研究, 结果显示病程和高胰岛素抗体血症是发生低血糖症的强预示信号。

2 结果

2.1 低血糖组与非低血糖组的一般情况和生化指标比较 见表 1。低血糖组 BMI、HbA1c 值低于非低血糖组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。低血糖组年龄、病程、SCr、Ccr 与非低血糖组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 其余各项指标两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 不同糖尿病肾病组低血糖发生率的比较 见表 2。根据糖尿病肾病分组, 低血糖发病率随病变的加重有逐渐上升的趋势, 且组间差异有统计学意义($\chi^2=27.767, P<0.01$)。

特别是患者患病时间超过 10 年, 由于长时间治疗以及对血糖控制情况放松警惕, 容易出现遗漏服药、私自加大用量或自行加用其他药物等情况。并且会出现肾上腺素反应缺陷使无症状性低血糖(HU)发生率增加。

3.1.2 年龄与 2 型糖尿病低血糖 本研究结果发现, 年龄是 2 型糖尿病低血糖患病危险因素, 差异有统计学意义($P<0.05$)。年龄高低与低血糖发生率呈正相关, 本文所涉及的 2 型糖尿病低血糖患者, 60 岁以上的约占 66.7%, 与文献报道的胰岛素或口服降糖药有关的致命性低血糖危险性随年龄增长呈指数性增加一致^[4]。本研究中有 11 例患者出现过无症状性低血糖反应, 其中有 7 例年龄均超过 60 岁, 这是非常危险的。其原因分析: (1) 随着年龄的增大, 生长激素水平降低, 而肾上腺素和糖皮质激素反应增加, 血糖没有有效的反向调节机制, 影响机体自动纠正低血糖; (2) 随着年龄的增大, 机体肝、肾功能下降, 药物代谢缓慢, 容易蓄积体内, 即使常规剂量的药物也可能诱发低血糖。尤其是老年人对低血糖的认知功能降低更易导致低血糖后严重心脑血管事件, 所以在降糖治疗老年 2 型糖尿病患者时应考虑老年人年龄的特殊性, 适当提高血糖控制水平^[5]。

3.1.3 BMI 与 2 型糖尿病低血糖 本研究结果发现, 消瘦型糖尿病患者(即 BMI 低的患者)在降糖治疗中更容易发生低血糖。

3.1.4 HbA1c 与 2 型糖尿病低血糖 本研究结果发现, HbA1c 下降率与严重低血糖和 HU 发生率呈正相关。强化治疗方案是造成低血糖的主要原因之一。强化治疗方案可以使血糖调节反应下降, 血糖阈值升高。HbA1c 是严重低血糖和 HU 的主要预测指标。如果把 HbA1c 控制在 6.5 mmol/L 以下, 势必会加大低血糖的危险性, 这一点在国外针对 1 型糖尿病的糖尿病与并发症试验以及针对 2 型糖尿病的英国前瞻性糖尿病研究这 2 个大型研究的强化治疗中已经得到认定^[6-7], 过度严格控制血糖使多数患者出现低血糖反应, 而低血糖造成的危害其实比高血糖还要大。一次严重低血糖或由此诱发的心脑血管事件可能会抵消一生维持血糖在正常范围所带来的益处^[8], 所以强化治疗一定要掌握适应证, 因人而异, 做到个体化。

3.1.5 肾功能异常与 2 型糖尿病低血糖 本研究结果发现, 低血糖发生率随糖尿病肾病的加重呈正相关, 有国外研究报道, 终末期的肾病患者 4% 的住院是由于发生了低血糖症^[9],

且几乎一半的患者因低血糖症所致的住院与药物相关,考虑除药物排泄减慢等因素外,还与以下因素有关:(1)糖尿病肾病患者常合并使用一些其他药物,如非选择性β受体阻滞剂等;(2)糖尿病肾病患者常需使用胰岛素治疗,增加了发生低血糖的危险;(3)病程长伴胰岛P细胞功能的减退,使胰岛细胞分泌胰高血糖素障碍,且糖尿病肾病患者常常合并自主神经病变,部分患者表现为对低血糖无感知性,因而应对低血糖的防御反向调节机制受损,以致发生严重低血糖,甚至死亡。

3.1.6 治疗方案与 2 型糖尿病低血糖 本研究结果发现,磺脲类药物及胰岛素(大于 5 年)治疗是 2 型糖尿病低血糖发生的危险因素^[10]。有研究报道,磺脲类药物导致低血糖症发生率为 5%~20%,胰岛素导致的发生率为 10%。

3.1.7 药物间的相互作用 本研究结果发现,合并使用拜阿司匹林药物,因药物间(与降糖药物)相互作用,会增强降糖的效果。此外,有研究报道,青霉素和心得安等药物也可增强降糖效果,联合应用时应多加注意^[11]。

3.2 其他危险因素

3.2.1 文化 本文中有 7 例患者学历为文盲,其中有 5 例发生了低血糖,其原因分析如下:患者不知道血糖水平及未监测血糖。糖尿病患者对糖尿病知识的缺乏也是导致低血糖反复发生的根本原因,香港一项研究显示,糖尿病及低血糖相关知识缺乏的糖尿病患者发生低血糖的概率明显增加。部分患者的糖尿病相关知识的贫乏,易造成不正确的医疗行为,包括对血糖的监测、药物的选择、低血糖的表现及防治不了解等,监测血糖的频率也较低,不明确自身血糖控制情况,且容易造成低血糖反应反复发作。

3.2.2 性别 本研究中,性别与低血糖差异无统计学意义。但是有文献报道,糖尿病患者男女反调节机制反应性略有不同,低血糖发病率女性略低于男性,原因之一在于女性受反复低血糖的影响较小,当血糖低于 2.8 mmol/L 再次发作时,女性反调节激素反应性下调 25%,而男性下调 30%~60%^[12]。

3.3 本文研究局限性 本文仅对 2 型糖尿病患者出现低血糖部分临床资料进行分析,在今后的研究中,对其他危险因素应给予更多关注。

综上所述,病程长、高龄、低体质量、低 HbA1c、肾功能异常、磺脲类药物及胰岛素(大于 5 年)治疗、合并使用拜阿司匹林等其他非降糖类药物、低文化及性别是住院 2 型糖尿病患者发生低血糖的独立危险因素,因此对于具有以上危险因素的人群应该加强 72 h 动态血糖监测,即连续动态血糖监测(CGMS)。血糖监测范围为 2.2~22.2 mmol/L,每 5 分钟记录一次血糖值,并获得 72 h 的血糖波动曲线图。CGMS 可以揭示常规检测方法所未能显示的血糖波动幅度以及波动趋势,

犹如血糖的“Hoher”检测仪^[13],及时预防、发现、纠正低血糖,减少因医源性低血糖导致的不良后果。

参考文献

[1] King H, Aubert RE, Herman WH. Globalburdenofdiabetes, 1995-2025: Prevence, numerical estimates and projections[J]. Diabetes Care, 1998, 21: 1414-1431.

[2] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 794-795.

[3] Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, et al. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the thresholds for symptoms[J]. J Clin Invest, 1987, 79: 777-781.

[4] Zammii NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes, pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities[J]. Diabetes Care, 2005, 28 (12): 2948-2961.

[5] 宁毅军, 柴若楠, 王丽娜. 34 例老年糖尿病低血糖的预防与护理[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(17): 1687-1691.

[6] Gerstein HC, Miller ME. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group[J]. N Engl J Med, 2008, 358 (24): 2545-2559.

[7] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2009, 360(2): 129-139.

[8] Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes[J]. Diabetes Care, 2003, 26(6): 1902-1912.

[9] Haviv YS, Sharkia M, Safardi R. Hypoglycemia in patients with renal failure[J]. Ren Fail, 2000, 22(2): 219-223.

[10] Banarer S, Cryer PE. hypoglycemia in type 2 diabetes[J]. Med Clin North Am, 2004, 88(4): 1107-1116.

[11] 梁慧, 傅一明. 糖尿病治疗中的低血糖现象探讨[J]. 临床医学, 2000, 20(6): 21-22.

[12] 彭宇辉, 潘时中. 警惕低血糖[J]. 医学综述, 2007, 13 (12): 916.

[13] Steil GM, Rebrin K, Mastmottaro J, et al. Determination of plasma glucose during rapid glucose excursion with a subcutaneous glucosesensor[J]. Diabetes Technol Ther, 2003, 5(1): 27-31.

(收稿日期: 2011-12-01)

(上接第 1154 页)

析的发展趋势[J]. 中华检验医学杂志, 2002, 25(1): 5-7.

[4] 黄山, 郑金鼎. 流式微球分析技术检测人心肌钙蛋白 T 方法的建立[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(4): 659-661.

[5] 杨有业, 张秀明. 临床检验方法学评价[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 53-58.

[6] 黄山, 许健, 令狐颖, 等. 流式细胞术检测 VCAM-1 的方法学性能评价[J]. 贵州医药, 2010, 34(10): 871-873.

[7] 谭爱华. ELISA 法检测中应注意的问题[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(19): 2496-2497.

[8] 张玉霞, 周杰钊. 浅谈 ELISA 的影响因素[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(18): 32.

[9] 田禾, 黄山, 许健, 等. 流式微球分析技术检测人心肌钙蛋白 T 的方法学性能评价[J]. 贵州医药, 2010, 34(9): 771-773.

[10] 吴亚玲, 励晓涛, 祝宏, 等. 液相芯片技术检测乙型肝炎病毒表面抗原[J]. 中国输血杂志, 2010, 23(5): 378-381.

(收稿日期: 2011-12-21)