

• 论 著 •

2 型糖尿病低血糖患者的实验室检查指标分析

张 伟¹, 杨 舸¹, 王开正^{2△}

(1. 内江市第二人民医院检验科, 四川内江 641000; 2. 泸州医学院附属医院检验科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 分析 2 型糖尿病(T2DM)低血糖患者的实验室检查指标, 研究低血糖是否会加重机体损伤, 加快并发症的进展。方法 选取 2014 年 1~6 月住院发生低血糖的 T2DM 患者 27 例作为低血糖组, 另选取未发生过低血糖的糖尿病住院患者 80 例作为非低血糖组, 比较两组各项指标的差异及低血糖发生前后各指标的变化。同时研究低血糖发生率与糖化血红蛋白(HbA1c)控制程度的关系。结果 低血糖组患者年龄、病程、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(SCr)和尿蛋白排出量(Upro)均高于非低血糖组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而两组间空腹血糖(FPG)、性别、体质指数(BMI)和 HbA1c 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。T2DM 患者低血糖发生后肌酸激酶(CK)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和纤维蛋白原(FIB)水平均高于发生前, 超氧化物歧化酶(SOD)水平低于发生前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。T2DM 患者低血糖发生率与 HbA1c 呈不完全逆相关关系($P > 0.05$), 趋势图显示 HbA1c 控制接近正常时较控制不良者发生率增高更明显。结论 T2DM 患者年龄较大和病程较长及 HbA1c 水平接近正常时较易发生低血糖, 低血糖的发生会加重 T2DM 患者的机体损伤, 加快并发症的进展。

关键词: 2 型糖尿病; 低血糖; 实验室检查指标; 机体损伤; 糖化血红蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.08.044

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)08-1110-03

The analysis of laboratory indexes in type 2 diabetes mellitus patients with hypoglycemia

Zhang Wei¹, Yang Ge¹, Wang Kaizheng^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, The Second People's Hospital of Neijiang, Sichuan 641000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital Of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the laboratory indexes related to type 2 diabetes mellitus(T2DM) and to explore whether hypoglycemia would aggravate the injury of body and development of complication. **Methods** 27 cases of patients with T2DM from Jan. to Jun. 2014 were enrolled in hypoglycemia group, and 80 patients of diabetes mellitus without hypoglycemia were enrolled in non-hypoglycemia group. The laboratory indexes were compared between the two groups, and the relationship between incidence rate of hypoglycemia and levels of glycosylated hemoglobin(HbA1c) were also analyzed. **Results** The age, course of the disease, levels of alanine aminotransferase(ALT) and serum creatinine(SCr) and urinary protein excretion(Upro) in the hypoglycemia group were higher than those in the non-hypoglycemia group, there were statistical significant differences($P < 0.05$); while there was no significant differences in levels of fasting plasma glucose(FPG) and HbA1c, gender and body mass index(BMI) between the two groups($P > 0.05$). The levels of creatine kinase(CK), high sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and fibrinogen(FIB) in patients with T2DM after developing hypoglycemia were higher than those in patients before developing hypoglycemia, while superoxide dismutase(SOD) was lower, there were statistical significant differences($P < 0.05$). It showed an incomplete inverse correlation between risk of hypoglycemia in patients with T2DM and levels of HbA1c($P > 0.05$), at the same time the risk of hypoglycemia tended to be higher in patients with near-normal level of HbA1c than patients with poor HbA1c control. **Conclusion** The older, long course of disease and near-normal levels of HbA1c controled in patients with T2DM may be prone to develop hypoglycemia. Hypoglycemia could aggravate the body injury and speed up the development of complications of T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus; hypoglycemia; laboratory index; injury of body; glycosylated hemoglobin

糖尿病治疗一般只注重控制高血糖, 对治疗过程中发生的低血糖现象却重视不够, 造成低血糖反复发生。急剧的血糖波动造成了血糖控制难度加大, 达不到有效抑制和延迟并发症进展的目的。Abbatecola 等^[1]进行回归分析表明血糖波动性是一个独立于糖化血红蛋白(HbA1c)的导致并发症进展的危险因素, 如果低血糖未能及时纠正而导致死亡将会使长期的治疗目标终结于偶尔一次的低血糖事件。可见低血糖是糖尿病血糖控制的关键、限制性因素^[2]。本文通过研究低血糖患者和非低血糖患者及低血糖发生前后各实验室指标的差异, 来认识与低血糖发生有关的指标, 以及即时指标肌酸激酶(CK)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、纤维蛋白原(FIB)和超氧化物歧化酶(SOD)在低血糖发生前后的变化对机体损伤与并发症进展的预示作用。同时从 HbA1c 的控制程度方面探讨与低血糖发生率的变化关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 1~6 月于内江市第二人民医院住院发生低血糖的 2 型糖尿病(T2DM)患者 27 例作为低血糖组, 其中男 14 例, 女 13 例, 平均年龄(64.7 ± 13.4)岁; 另选取未发生过低血糖的糖尿病住院患者 80 例作为非低血糖组, 其中男 45 例, 女 35 例, 平均年龄(56.9 ± 12.5)岁。同时在低血糖组中按发生低血糖前和发生低血糖后进行配对设计, 分为低血糖前组和低血糖后组。纳入和排除标准: 符合中国糖尿病防治指南(2010 年版)^[3]制订的 T2DM 和糖尿病低血糖诊断标准; 排除 1 型糖尿病和胰岛素瘤造成的低血糖, 排除已查明有肿瘤、新近发热、感染及创伤或外科手术等病史的病例。便携式血糖仪测得血糖值不能作为判断标准, 须以检验科生化仪检测结果为标准。

1.2 仪器与试剂 HbA1c 检测采用 D-10 型 HbA1c 仪及其

配套试剂(美国伯乐公司);FIB 检测使用 ACL9000 止凝血仪及其配套试剂(美国贝克曼公司);其余各项指标均在 7600-020 生化仪(日本日立公司)上测定,试剂由北京九强试剂提供。

1.3 方法 收集所有研究对象的性别、年龄、体质质量指数(BMI)和病程等病历资料。所有研究对象均于晚餐后禁食,第 2 日早晨空腹采血。低血糖后的标本采集时机选择输注高糖后,低血糖症状得到缓解的第 2 日早晨采血。试验均按实验室标准操作规程(SOP)文件进行操作,双水平质控物进行室内质控。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理与统计分析,呈正态分布且满足方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不呈正太分布且方差不齐的计量资料以中位数与四分位间距表示,组间比较采用秩和

检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。HbA1c 的控制程度与低血糖发生率变化趋势的关系采用线性趋势卡方检验,同时结合趋势图进行分析。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 低血糖组和非低血糖组间一般资料比较 低血糖组的年龄、病程、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(SCr)和尿蛋白排出量(Upro)均高于非低血糖组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组性别、BMI、空腹血糖(FPG)和 HbA1c 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 T2DM 患者低血糖发生前后各指标比较 T2DM 患者低血糖发生后 CK、hs-CRP 和 FIB 水平均高于发生前,SOD 水平低于发生前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{x} \pm s$,年)	HbA1c ($\bar{x} \pm s$,%)
低血糖组	27	14/13	64.7±13.4	26.57±2.07	8.3±3.5	7.72±1.97
非低血糖组	80	45/35	56.9±12.5	27.08±2.16	5.8±2.6	8.31±2.13
<i>P</i>		0.691	0.003	0.315	0.010	0.468

续表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	ALT ($\bar{x} \pm s$,U/L)	SCr (μmol/L)	Upro (mg/24h)	FPG (mmol/L)
低血糖组	27	79.3±43.9	99.0(108.6)	328.25(351.54)	7.00(9.02)
非低血糖组	80	57.5±30.2	70.9(92.0)	194.00(226.21)	9.01(4.80)
<i>P</i>		0.018	0.011	0.013	0.424

表 2 低血糖前后各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CK(U/L)	hs-CRP(mg/L)	SOD(U/mL)	FIB(mg/L)
低血糖前组	27	147.99±65.88	5.41±4.32	111.11±30.00	4.49±0.75
低血糖后组	27	191.71±87.34	13.88±8.11	82.10±28.94	5.85±1.30
<i>P</i>		0.022	0.021	0.041	0.037

表 3 HbA1c 水平的高低与糖尿病低血糖发生率的关系

HbA1c 水平(%)	发生低血糖 (<i>n</i>)	未发生低血糖 (<i>n</i>)	发生率 (%)
HbA1c<6.0	3	5	37.5
6.0≤HbA1c<7.0	5	12	29.4
7.0≤HbA1c<8.0	5	19	20.8
8.0≤HbA1c<9.0	6	18	25.0
9.0≤HbA1c<10.0	4	15	21.1
HbA1c≥10.0	4	11	26.7

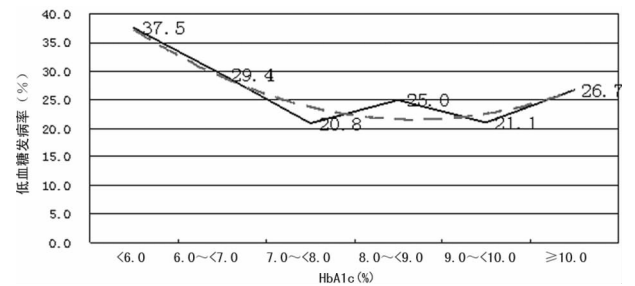


图 1 HbA1c 水平的高低与糖尿病低血糖发生率的关系

2.3 低血糖发生率的变化趋势与 HbA1c 控制程度的关系

将 HbA1c 分为 6 个浓度,分别统计各浓度中低血糖的发生率,经线性趋势卡方检验显示低血糖发生率与 HbA1c 水平呈不完全逆相关($\chi^2=0.304,P=0.581$),见表 3。结合趋势图显示 HbA1c 水平控制接近正常和控制不良的患者低血糖发生率均有增高的趋势,且前者更明显,见图 1。

3 讨 论

3.1 低血糖组和非低血糖组指标差异分析 本研究显示,低血糖组患者的年龄和病程均高于非低血糖组($P<0.05$),这与老年患者病程较长,激素水平低下且在伴随神经病变时对低血糖的拮抗作用减弱,以及老年患者记忆力差、视力不好,易出现多服药或重复服药而导致低血糖发生有关。而且两组 ALT、SCr 和 Upro 差异明显,这是由于低血糖组年龄更大,生理因素导致其肝、肾功能较差,或与老年患者长期服药导致肝、肾功能受损,常规剂量下易因降解和排泄能力降低而造成药物蓄积,降糖作用相对增强有关[4]。Oulahiane 等[5]认为约 23% 的糖尿病患者患有慢性肾脏疾病,进行心血管并发症治疗时需要进行肾脏功能评估。

3.2 T2DM 患者低血糖发生前后指标的比较分析

3.2.1 糖尿病及低血糖对心脑血管和组织细胞的影响 低血糖时,儿茶酚胺分泌使冠状动脉痉挛或闭塞导致心肌缺血,且供能减少使血小板与 β_2 血栓球蛋白粘附增多,胶原蛋白堆积并纤维化使血管基底膜增厚并加剧心肌缺血[6]。同样低血糖

可对脑血管造成影响,引起血流减少甚至血管栓塞。本研究可观察到发生低血糖后 FIB 增多了 30%左右。低血糖时心肌对糖的摄取利用率低下,能量供给相对失衡,糖尿病原本的心血管病变会进一步恶化。本研究中,发生低血糖后患者 CK 水平比发生低血糖前提高了近 30%,低血糖发生前后 CK 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),这与 CK 作为心肌能量调节酶,心肌损伤后浓度快速上升有关。Desouza 等^[7]将 19 例反复发生低血糖的 T2DM 患者与持续高血糖患者进行比较发现,前者出现胸痛和心电图异常的概率明显增加($P<0.01$)。由于 FIB 降解产物还可以损伤血管内皮功能,加之葡萄糖作为脑组织的主要能量供应,其低水平状态极易导致脑组织细胞受损,故 hs-CRP 作为细胞受损和炎症反应的敏感指标在低血糖后患者中增加较明显。有学者推测 T2DM 可能是在炎症因子介导下胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能受损及产生胰岛素抵抗的一系列炎症反应性疾病^[8]。

3.2.2 低血糖的其他机体损伤和检查指标的改变 本研究资料发现 T2DM 患者低血糖发生后 SOD 会较低血糖发生前明显降低($P<0.05$),可能是由于低血糖后血糖波动造成了氧自由基增加,而 SOD 因抵抗氧自由基对组织细胞的损伤而消耗过多^[9]。临床观察发现当血糖在短时间内由较高水平快速下降到较低水平时,即使此时血糖值高于 3.9 mmol/L,患者仍可能出现低血糖表现。Kramer 等^[10]提出血糖波动过大会增加低血糖的发生率。由于视网膜对血钾及血糖极其敏感,高血糖后突然出现低血糖可导致眼压突然下降,引起动脉破裂、出血,加重糖尿病视网膜病变。

3.3 低血糖发生率的变化趋势与 HbA1c 控制程度的关系探讨 普遍的观点认为将糖尿病 HbA1c 水平控制得越低,低血糖发生率会越高,即两者呈逆向关。但仍有报道 HbA1c 在较高水平时也会有发生低血糖的风险^[11]。本研究中低血糖发生率与 HbA1c 水平呈不完全逆向关($P>0.05$),结合趋势图显示 HbA1c 水平接近正常和控制不良的患者低血糖发生率有增高的趋势,即“U 形”相关,且前者更明显。分析为长期高血糖状态易使糖尿病患者低血糖阈值相对提高,当强化降糖已达到 HbA1c 较低水平时,血糖进入阈值以下而发生低血糖。而本研究中高 HbA1c 水平时低血糖发生率增加,可能与血糖高位波动有关。《HbA1c 控制目标的专家共识》提出避免低血糖发生比控制 HbA1c 更重要。专家认为低血糖高危人群,特别是反复低血糖患者很难设定其 HbA1c 靶目标,但控制 HbA1c 在

7%~9%之间,既能避免一定的低血糖风险又能保证有效减缓糖尿病并发症的进展^[12]。

参考文献

[1] Abbatecola AM, Paolisso G. Plasma glucose excursions in older persons with Type 2 diabetes mellitus[J]. J Endocrinol Invest, 2005,28(11):105-107.

[2] Cryer PE. Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemic management of diabetes[J]. Endocr Pract, 2008,14(6):750-756.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012,20(1):81-117.

[4] McGill JB, Sloan L, Newman J, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Diabetes Care, 2013,36(2):237-244.

[5] Oulahiane A, Anadham S, Ouleghzal H, et al. Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease[J]. Nephrol Ther, 2012,8(3):135-140.

[6] 张宪生, 邹英华, 王维亮. 高纤维蛋白原血症与糖尿病下肢动脉缺血性病变关系的研究[J]. 解放军医学杂志, 2005,10(1):938.

[7] Desouza C, Salazar H, Cheong B, et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring[J]. Diabetes Care, 2003,26(5):1485-1489.

[8] Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) [J]. Circulation, 2000, 102(1):42-47.

[9] Kramer CK, Choi H, Zinman B, et al. Glycemic variability in patients with early type 2 diabetes: the impact of improvement in β -cell function[J]. Diabetes Care, 2014,37(4):1116-1123.

[10] 彭云波, 颜晓东. 糖尿病血糖波动与氧化应激[J]. 中国临床新医学, 2009,5(2):517-520.

[11] Lipska KJ, Warton EM, Huang ES, et al. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study[J]. Diabetes Care, 2013,36(11):3535-3542.

[12] 曹明明, 童南伟. 中国成人 2 型糖尿病 HbA1c 控制目标的专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志, 2011,31(2):113-115.

(收稿日期:2014-12-16)

(上接第 1109 页)

检测结果进行比对分析,以判断不同分析系统检测结果间是否存在偏差^[3]。一旦发现偏差超过临床可接受范围时,应及时进行校正,从而保证检测结果间的可比性,同时也有助于为临床提供准确、可靠的检测结果。

参考文献

[1] National Committee for Clinical Laboratory Standards. EP9-A2 Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples: Approved Guideline-Second Edition[S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2002.

[2] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社, 2006:59-60.

[3] 陈先荣, 李智, 刘一平. NCCLS EP9-A 文件在全自动生化仪评价中的应用[J]. 实验与检验医学, 2010,28(4):407-408.

[4] 康建华, 杨立顺, 袁海生. 临床实验室开展比对实验的重要性[J].

河北医药, 2011,33(21):3330-3332.

[5] 李熙建, 张立营, 刘影, 等. 同一生化分析仪不同检测模块间的误差分析及溯源性的探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2013,34(1):79-81.

[6] 李桂才, 张丽萍, 杨平, 等. 两台分析仪 C-反应蛋白检测结果比对研究[J]. 北方药学, 2014,23(1):78-79.

[7] 魏昊, 丛玉隆. 医学实验室质量管理与认可指南[M]. 北京:中国计量出版社, 2004:72-75.

[8] 崔雯, 史文华. 2 个检测系统 ALT、AST、CK、LDH 项目检测结果比对分析[J]. 首都医药, 2011,21(2):57-58.

[9] 张为好, 袁海生. 不同检测系统电解质结果的正确度性能评价[J]. 国际检验医学杂志, 2011,32(21):2526-2527.

[10] 王佳丽, 王育芳. 不同生化检测系统测定项目的可比性及临床可接受性研究[J]. 医学理论与实践, 2013,13(1):25-27.

(收稿日期:2014-12-01)