

# 高龄2型糖尿病患者胰岛素治疗中症状性低血糖调查分析

周健 秦明照

**【摘要】** 目的 调查分析接受胰岛素治疗的高龄2型糖尿病患者的血糖控制水平、治疗方案及症状性低血糖的特点。方法 2010年8月至2011年7月在我院就诊的,年龄 $\geq 80$ 岁并接受胰岛素治疗的2型糖尿病患者共56例,记录性别、年龄、身高、体重、病程和基础病,检测糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹C肽(FC-P)、餐后2h C肽(2h C-P)、尿白蛋白排泄率(UAER)、肌酐清除率(Ccr)水平,评估2型糖尿病大血管、微血管并发症。如出现任何可能的低血糖症状,要求立即检测血糖并记录。结果 56例患者根据是否发生症状性低血糖分为症状性低血糖组23例(41.1%)和非症状性低血糖组33例(58.9%)。症状性低血糖组的病程明显长于非症状性低血糖性;症状性低血糖组的平均胰岛素用量和应用餐前+基础胰岛素方案的比例均明显高于非症状性低血糖组;发生严重低血糖时记录的血糖值明显低于轻度症状性低血糖时的血糖值。应用胰岛素治疗的高龄2型糖尿病患者发生症状性低血糖的相关因素有:胰岛素剂量[OR(95% CI) = 1.160(1.061 ~ 1.223),  $P = 0.015$ ]和应用餐前+基础胰岛素的治疗方案[OR(95% CI) = 4.040(1.025 ~ 15.917),  $P = 0.046$ ]。结论 接受胰岛素治疗的高龄2型糖尿病患者是发生低血糖的高危人群,治疗方案的选择和血糖控制目标应考虑老年人的特点,警惕低血糖事件。

**【关键词】** 糖尿病,2型; 胰岛素; 老年人,80以上; 症状性低血糖

**The analysis of symptomatic hypoglycemia in type 2 diabetes patients receiving insulin therapy aged 80 years and over** ZHOU Jian, QIN Ming-zhao. Department of Special Medical Treatment, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHOU Jian, Email: zhliwei1970@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the blood glucose control level and the characteristics of treatment regimens and symptomatic hypoglycemia in senile type 2 diabetic patients receiving insulin therapy. **Methods** From Aug 2010 to Jul 2011, the gender, age, height, weight, disease course and underlying diseases of 56 type 2 diabetes patients who aged 80 years and over and used insulin were recorded. The level of glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting C-peptide(FC-P) and 2 hours postprandial C-peptide(2 h C-P), urinary albumin excretion rate (UAER) and endogenous creatinine clearance rate (Ccr) were measured. The complications of type 2 diabetes were evaluated. The patients were requested to measure the finger stick glucoses and record them if any symptoms occurred that might have been related to hypoglycemia. **Results** There were 23 patients (41.1%) in symptomatic hypoglycemia group, whose course was longer than those in non-symptomatic hypoglycemia group, the insulin dosages and the proportion of the patients who took insulin in preprandial and basal regimen were higher than those in non-symptomatic hypoglycemia group. The mean blood glucose of severe hypoglycemia group was lower than that of the slight symptomatic hypoglycemia group. In senile patients with type 2 diabetes who used insulin, insulin dosages [OR(95% CI) = 1.160(1.061-1.223),  $P = 0.015$ ], receiving preprandial and basal insulin regimen [OR(95% CI) = 4.040(1.025-15.917),  $P = 0.046$ ] were related to the incidence of symptomatic hypoglycemia. **Conclusions** Senile type 2 diabetic patients receiving insulin regimens are in high risk of hypoglycemia, thus the characteristics of the elderly should be in considering when thinking of the treatment regimen of choice and the glucose level of control, while hypoglycemia events should be paid more attention.

**【Key words】** Diabetes mellitus, type 2; Insulin; Aged, 80 and over; Symptomatic hypoglycemia

诱发严重的心脑血管事件,随着患者年龄及病程的增长,使用胰岛素治疗的比例显著提高,从而低血糖的风险也随之增加。本研究调查分析该人群的胰岛素治疗方案、血糖控制水平及症状性低血糖的发生情况,为临床医师进行个体化的治疗提供依据。

## 对象和方法

### 一、对象

选择2010年8月至2011年7月在我院干部医疗科就诊的T2DM患者56例,年龄80~92岁,平均(83.6±1.3)岁,其中男42例,女14例。入选标准:(1)年龄≥80岁;(2)T2DM患者,符合1999年WHO诊断标准;(3)使用胰岛素;(4)能坚持来我科门诊就诊并按医嘱用药。排除标准:(1)糖尿病酮症酸中毒、非酮症高渗性糖尿病昏迷;(2)急性心脑血管疾病、心功能IV级、严重肝功能异常、慢性肾脏病5期;(3)重症感染;(4)恶性肿瘤;(5)胰岛β细胞瘤、垂体或肾上腺功能不全。

### 二、方法

患者入选后均详细询问病史,调查既往医疗记录,进行体格检查,测量身高、体重,计算体质指数(BMI),测空腹C肽(FC-P)和餐后2h C肽(2h C-P),每3个月测糖化血红蛋白(HbA1c)、尿白蛋白排泄率(UAER)。内生肌酐清除率采用血肌酐计算法,即 $C_{cr}(\text{ml}/\text{min}) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}/72^* \times \text{血肌酐浓度}(\text{mg}/\text{dl})$ 。注:\*女性时为85。行双下肢动脉超声多普勒、非散瞳彩色眼底照相检查,采用糖尿病神经病变评价系统(diabetic neuropathy system, DNS)评分标准评估外周神经病变。C-P测定采用电化学发光法,HbA1c测定采用高效液相层析法,UAER采用免疫化学发光法检测8h尿。糖尿病并发症的诊断依据2010年《中国2型糖尿病防治指南》。向患者及其家属宣教,如出现任何可能的低血糖症状,要求立即检测血糖并记录,应用家庭自备快速血糖仪(定期在门诊校对)检测血糖。低血糖的诊断标准依据2010年《中国2型糖尿病防治指南》:症状性低血糖为血糖<3.9 mmol/L,且有低血糖症状;严重低血糖为需要旁人帮助,常有意识障碍,低血糖纠正后神经系统症状明显改善或消失<sup>[1]</sup>。

### 三、统计学分析

应用SPSS 13.0统计软件,正态分布计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间均数比较采用两独立样本 $t$ 检验;个别偏态分布计量资料用中位数及四分位数表示,两组间比较采用秩和检验;计数资料用频数或构成比表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验;变量间相关性分析采用Logistic回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

## 结 果

### 一、患者一般资料(表1)

根据是否发生症状性低血糖将患者分为两组,发生过症状性低血糖的患者23例(41.1%)归入症状性低血糖组,未发生过症状性低血糖的患者33例(58.9%)归入非症状性低血糖组,症状性低血糖组的平均病程明显长于非症状性低血糖组( $P < 0.05$ ),两组间的性别、年龄、BMI、C<sub>cr</sub>及高血压病、冠心病、缺血性脑血管病的患病率无统计学差异。

### 二、两组HbA1c、FC-P和2h C-P及T2DM并发症情况(表2)

两组间的HbA1c、FC-P和2h C-P水平无统计学差异。两组的UAER水平、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)和下肢动脉病变(lower extremities artery disease, LEAD)的发病率无统计学差异。

### 三、两组降糖治疗方案(表3)

症状性低血糖组平均胰岛素用量明显高于非症状性低血糖组( $P < 0.01$ )。治疗方案中,症状性低血糖组应用餐前+基础胰岛素方案的比例明显高于非症状性低血糖组( $P < 0.01$ ),应用口服药+基础胰岛素方案(餐前+基础胰岛素)的比例低于非症状性低血糖组,但因例数较少,未能进入统计分析。两组间每日两次注射预混胰岛素的比例无统计学差异。胰岛素剂型方面,非症状性低血糖组应用甘精胰岛素的比例高于症状性低血糖组,但差异未达到统计学意义,速效胰岛素类似物应用少。口服降糖药中, $\alpha$ 糖苷酶抑制剂应用最多,其次为双胍类,但在两组之间的应用比例无统计学差异;磺脲类、格列奈类和格列酮类应用较少,未能进入统计。

### 四、症状性低血糖的临床特点

本研究在观察期间有23例患者共发生症状性低血糖91例次,其中轻度症状性低血糖85例次,表现为乏力、心悸、出汗、饥饿感、头晕、视物模糊等,记录的平均血糖值(3.53±0.31)mmol/L;严重低血糖6例次,症状表现均为昏迷,有1例有轻度低血糖的先兆症状,另1例伴有抽搐,记录的平均血糖值为(2.32±0.45)mmol/L,与轻度症状性低血糖比较,差异有统计学意义( $t = 4.845, P = 0.008$ )。症状性低血糖的发病时间有52.7%(48/91)发生于餐前;33.0%(30/91)发生于夜间睡眠时间10 pm至3 am;9.9%(9/91)发生于餐后2h内;4.4%(4/91)发生于睡前。主要诱发因素为进

表1 两组基本资料比较

组别	例数	男 [例, (%) ]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	病程 (年, $\bar{x} \pm s$ )	Cer ( $\text{ml}/\text{min}$ , $\bar{x} \pm s$ )	高血压病 [例, (%) ]	冠心病 [例, (%) ]	缺血性脑血管病 [例, (%) ]
症状性低血糖组	23	20(87.0)	83.7 $\pm$ 2.9	24.4 $\pm$ 2.8	21.6 $\pm$ 8.1	45.3 $\pm$ 11.6	17(73.9)	18(78.3)	16(69.6)
非症状性低血糖组	33	22(66.7)	83.6 $\pm$ 3.4	25.3 $\pm$ 4.3	16.7 $\pm$ 6.3	43.9 $\pm$ 13.7	27(81.8)	26(78.8)	16(48.5)
$\chi^2/t$ 值		2.976	0.187	0.862	2.555	0.397	0.503	0.002	2.459
<i>P</i> 值		0.085	0.852	0.392	0.013	0.694	0.478	0.962	0.117

表2 两组基本资料比较两组 HbA1c、C 肽水平和 T2DM 并发症比较

组别	例数	FC-P ( $\mu\text{g}/\text{L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	2 h C-P ( $\mu\text{g}/\text{L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$ )	UAER [ $\mu\text{g}/\text{min}$ , 中位数 (四分位数)]	DN [例, (%) ]	DR [例, (%) ]	DPN [例, (%) ]	LEAD [例, (%) ]
症状性低血糖组	23	1.60 $\pm$ 0.88	3.64 $\pm$ 1.70	7.62 $\pm$ 0.99	23.12(10.80, 67.32)	11(47.8)	7(30.4)	9(39.1)	21(91.3)
非症状性低血糖组	33	1.75 $\pm$ 0.95	4.03 $\pm$ 1.90	7.74 $\pm$ 1.11	20.40(6.31, 58.68)	21(63.6)	9(27.3)	14(42.4)	28(84.8)
$\chi^2/t/z$ 值		0.614	0.787	0.413	-0.691	1.383	0.066	0.694	0.516
<i>P</i> 值		0.542	0.435	0.682	0.489	0.240	0.797	0.450	0.472

表3 两组基本资料比较两组患者的降糖治疗方案比较

组别	例数	胰岛素剂量 (U, $\bar{x} \pm s$ )	餐前 + 基础胰岛素 [例, (%) ]	预混胰岛素 [例, (%) ]	餐前 + 基础胰岛素 [例, (%) ]	甘精胰岛素 [例, (%) ]	门冬胰岛素 [例, (%) ]
症状性低血糖组	23	47.4 $\pm$ 14.6	1(4.3)	9(39.1)	13(56.5)	3(13.0)	1(4.3)
非症状性低血糖组	33	31.3 $\pm$ 15.3	8(24.2)	20(60.6)	5(15.2)	11(33.3)	3(9.1)
$\chi^2/t$ 值		3.923	-	2.504	10.635	2.976	-
<i>P</i> 值		0.000	-	0.144	0.001	0.085	-

  

组别	$\alpha$ 糖苷酶抑制剂 [例, (%) ]	双胍类 [例, (%) ]	磺脲类 [例, (%) ]	格列奈类 [例, (%) ]	格列酮类 [例, (%) ]
症状性低血糖组	16(69.6)	4(17.4)	1(4.3)	0(0)	2(8.7)
非症状性低血糖组	22(66.7)	8(24.2)	1(3.0)	3(9.1)	1(3.0)
$\chi^2/t$ 值	0.052	1.077	-	-	-
<i>P</i> 值	0.819	0.299	-	-	-

食不规律(各种原因引起的进食量减少和食物结构变化较大)和各种原因引起的活动量加大。

#### 五、发生症状性低血糖的相关因素

以前述各观察指标为自变量,以是否发生症状性低血糖为因变量,Logistic 回归分析结果显示,本研究应用中胰岛素治疗的高龄 T2DM 患者发生症状性低血糖的相关因素有:胰岛素剂量 [ $OR(95\% CI) = 1.160(1.061 \sim 1.223), P = 0.015$ ] 和应用餐前 + 基础胰岛素的治疗方案 [ $OR(95\% CI) = 4.040(1.025 \sim 15.917), P = 0.046$ ]。

#### 讨 论

80 岁及以上的高龄 T2DM 人群有着病程长、并发症及合并症多、认知功能、预期寿命、自理能力和家庭护理水平差异大的特点。2010 年《中国 2 型糖尿病防

治指南》推荐的一般 HbA1c 目标值为  $<7.0\%$ ,指出老年糖尿病患者 ( $>60$  岁) 的治疗原则与一般成年人相似,但应考虑到老年人的特点<sup>[1]</sup>。

根据 2010 年《中国 2 型糖尿病防治指南》,低血糖分为症状性低血糖、无症状性低血糖和严重低血糖。症状性低血糖是指血糖  $<3.9 \text{ mmol}/\text{L}$ ,且有低血糖症状;无症状性低血糖是指血糖  $<3.9 \text{ mmol}/\text{L}$ ,但无低血糖症状;严重低血糖为需要旁人帮助,常有意识障碍,低血糖纠正后神经系统症状明显改善或消失。此外,部分患者出现低血糖症状,但没有检测血糖,称可疑症状性低血糖,也应及时处理<sup>[1]</sup>。

低血糖是 T2DM 治疗过程中严重的不良反应,可以导致心脑血管事件、外伤、骨折、焦虑抑郁、痴呆、治疗费用增加,甚至死亡<sup>[2-5]</sup>,对于高龄、独居以及合并心脑血管疾病的老年人,风险则更大。Miller 等<sup>[6]</sup>在 AC-

CORD 研究关于低血糖的流行病学后续研究中发现,低血糖的发病率在强化治疗组明显高于常规治疗组,且两组中明显增加低血糖风险的因素有:女性、非洲裔美国人、受教育程度在高中以下、老年人、糖尿病病程长和应用胰岛素。80岁及以上 T2DM 人群中胰岛素的应用已成为较常见的选择,本研究在对该人群接受胰岛素治疗过程中症状性低血糖的调查中发现,症状性低血糖组与非症状性低血糖组的基本资料、主要合并症、HbA1c、C 肽水平以及 T2DM 并发症均无统计学差异,但症状性低血糖组的病程明显长于非症状性低血糖组,与 Miller 等<sup>[6]</sup>的研究结果相符,提示 T2DM 病程较长患者,应对因降糖药物所致的血糖快速下降而进行自我反馈调节的功能亦受损<sup>[6]</sup>,两组间 HbA1c 水平无差异的原因考虑 HbA1c 反映的是血糖的平均水平,不能体现血糖的波动情况。《中国成人 2 型糖尿病 HbA1c 控制目标的专家共识》建议:若患者脏器功能和认知能力良好、预期生存期大于 15 年,应严格控制 HbA1c < 7.0%;若患者合并其他疾病、预期生存期 5 ~ 15 年,可适当放宽 HbA1c < 8.0%;若患者既往有严重低血糖史、合并其他严重疾病、预期生存期 < 5 年,可放宽到 HbA1c < 9.0%<sup>[7-8]</sup>。对于老年人特别是年龄 > 80 岁患者的血糖控制目标应总体放宽,主要原因一是该人群容易发生严重低血糖并诱发急性心脑血管事件,甚至危及生命;二是预期寿命相对短,严格的强化治疗会使生活质量下降、心理压力增大,获益/风险比显著下降<sup>[7,9]</sup>。

症状性低血糖组治疗方案中应用需每天 3 ~ 4 次注射的餐前 + 基础胰岛素方案的患者比例和胰岛素的总量均高于非症状性低血糖组,且统计显示上述两种因素也是接受胰岛素治疗的高龄 T2DM 患者发生症状性低血糖的相关因素,提示症状性低血糖组患者的血糖更难控制达标,医师不得不选择更多次的注射方式和更大剂量的胰岛素,但这样也导致患者发生低血糖的风险进一步增加。2010 年《中国 2 型糖尿病防治指南》指出强化治疗(每天 3 ~ 4 次胰岛素注射或胰岛素泵)仍是最后的选择<sup>[1]</sup>。所以该人群治疗方案的选择应首先考虑其安全性,慎重选择胰岛素的剂型和剂量,由于大部分症状性低血糖发生于餐前和前半夜,故可考虑应用超长效和速效的胰岛素类似物,最大限度地减少低血糖的发生。加强糖尿病及胰岛素知识的健康教育,多个研究提示<sup>[10-11]</sup>:与对照组相比,接受糖尿病、低血糖知识教育、掌握了正确的胰岛素注射方法及自我依从性较好的患者,低血糖的发生率及因低血糖而引起的严重不良事件均大幅度减少,因此对老年患者、家属及陪护者的教育培训工作必须落实。本研究记录

症状性低血糖的主要诱因为各种原因引起的进食不规律和运动量加大,故应重视饮食、运动变化及其他疾病和药物对胰岛素治疗的影响,对于一些饮食不规律、并发老年痴呆症及严重疾病的患者,可以考虑在餐后给予胰岛素,根据其实际摄入的食物量给予合适的胰岛素剂量,避免因注射胰岛素后进食延迟或摄入减少导致的低血糖,尽量避免大运动量,外出及运动量加大时应注意携带碳水化合物类食物并及时补充,服用  $\alpha$  糖苷酶抑制剂者发生低血糖时应直接补充糖块。另外,密切而规律的血糖监测也很重要,必要时可以行动态血糖监测(CGMS)。

本研究所记录的症状性低血糖有 93.4% (85/91) 为轻度低血糖,但 6 例次严重低血糖发作时,仅有 1 例次有轻度低血糖的先兆症状,其余均直接出现昏迷,除与发作时的血糖水平直接相关外,患者在屡发低血糖后,可能表现为无先兆症状的低血糖昏迷<sup>[1]</sup>。老年人胰岛素拮抗激素分泌反应减弱,低血糖时不能及时分泌升高血糖的激素如肾上腺素、胰高糖素、皮质醇等,长期高血糖导致包括心脏自主神经损害等自主神经病变,缺乏典型的自主神经警告表现,使低血糖易于反复发生,且易发生严重无症状性低血糖。无症状低血糖症极其隐蔽,易发展成为严重低血糖症,甚至造成死亡。潘洪<sup>[12]</sup>对 240 例接受胰岛素治疗的老年 T2DM 患者进行 CGMS,发现老年患者无症状低血糖症频率(每年每个患者 27.38 次)明显高于症状性低血糖症频率(每年每个患者 7.10 次),且绝大多数无症状低血糖症发生于夜间睡眠时。本研究由于可行性和费用的限制,未能对患者行 CGMS,但记录的症状性低血糖有 69.2% (63/91) 是发生在非睡眠时间,其中 52.7% (48/91) 是发生于餐前,反映了症状性低血糖的发病特点,同时也提示临床医师应高度警惕未被觉察的,可能更多也更危险的无症状性低血糖。

本研究通过对 80 岁及以上 T2DM 人群应用胰岛素过程中症状性低血糖的调查,分析症状性低血糖的临床特点和可能的危险因素,有助于加深对指南和专家共识所提倡的该人群的血糖控制目标总体放宽和治疗个体化原则的理解,为临床医师针对该人群的个体化治疗提供参考。

#### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病分会. 2010 版《中国 2 型糖尿病防治指南》. 北京:北京大学医学出版社, 2011.
- [2] UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in type 1 and type 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*, 2007, 50: 1140-1147.
- [3] Sanchai T, Patumanond J. Severe hypoglycemia in type II diabetes at Nakornping General Hospital: a study on clinical risk factors. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94: 1435-1440.

- [4] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe Y, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2009, 301:1565-1572.
- [5] Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24:87-92.
- [6] Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*, 2010, 340:b5444.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病 HbA1c 控制目标的专家共识. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27:365-366.
- [8] Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: go easy, individualize. *Cleve Clin J Med*, 2008, 75:70-78.
- [9] Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*, 2009, 32:187-192.
- [10] Sarkar U, Karter AJ, Liu JY, et al. Hypoglycemia is more common among type 2 diabetes patients with limited health literacy: The Diabetes Study of North California (DISTANCE). *J Gen Intern Med*, 2010, 25:962-968.
- [11] Lim S, Kang SM, Shin H, et al. Improved glycemic control without hypoglycemia in elderly diabetic patients using the ubiquitous healthcare service, a new medical information system. *Diabetes Care*, 2011, 34:308-313.
- [12] 潘洪. 老年2型糖尿病患者低血糖症的频率分析. *中国老年学杂志*, 2009, 29:1872-1873.
- (收稿日期:2012-05-30)  
(本文编辑:戚红丹)

周健, 秦明照. 高龄2型糖尿病患者胰岛素治疗中症状性低血糖调查分析[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(16):4759-4763.

