

## · 综述 ·

## 低血糖与糖尿病心血管并发症

黄丽珊 周宇 刘礼斌

福建医科大学附属协和医院内分泌科, 福州 350001

通信作者: 刘礼斌, Email: libinliu@fjmu.edu.cn

**【摘要】** 严格的血糖控制对糖尿病患者至关重要,但随之而来的低血糖不可避免地增加了心血管事件的发生风险及全因死亡率。低血糖主要通过影响血流动力学、心脏电生理,引起炎症反应及损伤凝血系统等一系列病理生理过程,诱导糖尿病患者心血管并发症的发生。探究低血糖与糖尿病心血管并发症之间的关系,并进一步阐释其可能的发病机制,可为后续研究及临床治疗提供新的思路。

**【关键词】** 低血糖;糖尿病;心血管并发症

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.011

**Hypoglycemia and diabetic cardiovascular complications** Huang Lishan, Zhou Yu, Liu Libin.

Department of Endocrinology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Liu Libin, Email: libinliu@fjmu.edu.cn

**【Abstract】** Strict glucose control means significantly to patients with diabetes mellitus. However, the following hypoglycemia inevitably increases the cardiovascular events and allcause mortality. Hypoglycemia induce the diabetic cardiovascular complications through a series of changes on pathophysiological processes mainly including hemodynamics, electrophysiology, inflammation and coagulation. Explore the relationship between hypoglycemia and diabetic cardiovascular complications, then further elucidate the pathogenesis, can provide new ideas for subsequent studies and clinical treatment.

**【Key words】** Hypoglycemia; Diabetes mellitus; Cardiovascular complications

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.011

糖尿病是一种由于胰岛素分泌缺陷和(或)胰岛素作用障碍所致的以高血糖为特征的代谢性疾病。然而,在降糖治疗过程中经常发生低血糖事件。研究表明,一次严重的医源性低血糖或由此诱发的心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<sup>[1]</sup>。因此,探究低血糖与糖尿病心血管并发症的关系具有重要的临床意义。由于低血糖对糖尿病心血管并发症的影响还未被系统地探讨,本文现就相关的研究综述如下。

## 1 糖尿病合并低血糖概况

强化降糖能阻止或者延缓糖尿病并发症的发展。然而,伴随强化降糖而来的是升高的低血糖事件的发生风险。对于接受药物治疗的糖尿病患者,只要血糖水平 $\leq 3.9$  mmol/L就属于低血糖范畴。根据2017年ADA标准,将低血糖分为低血糖警戒值( $\leq 3.9$  mmol/L)、临床显著低血糖( $\leq 3.0$  mmol/L)及严重低血糖(无具体血糖切点,需要他人救助)。相对于严重低血糖,其他两类习惯上称为非严重低

血糖。研究表明,1型糖尿病患者每年严重低血糖的患病率可以接近30%;平均每周要经历1.8次的非严重低血糖事件<sup>[2-3]</sup>。早期2型糖尿病患者的低血糖发生率较低,但长病程2型糖尿病患者由于胰岛功能下降,低血糖的发生率明显升高。事实上,65%的1型糖尿病患者及50%~59%的2型糖尿病患者很少或从未告知医生自己经历过低血糖。因此,低血糖的发生率可能更高<sup>[2]</sup>。

## 2 低血糖与糖尿病心血管并发症的流行病学

严重低血糖已被认为是引起2型糖尿病患者心血管事件及临床不良预后的最有力的预测因子之一<sup>[4-5]</sup>。Zinman等<sup>[6]</sup>通过事后分析LEADER研究数据(Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)指出,经历过严重低血糖的糖尿病患者具有更大的心血管事件及死亡风险,且在低血糖发作后不久(7 d内)这种联系最为强烈。之前在糖尿病控制和并发症试验(DCCT)及欧洲糖尿病(EURODIAB)前瞻性并发症

研究中,没有发现 1 型糖尿病增加的死亡率及致命性的心血管疾病风险与低血糖相关<sup>[7-8]</sup>。但最近 Khunti 等<sup>[9]</sup> 利用 CPRD (Clinical Practice Research Datalink) 数据库进行了一项回顾性队列研究,分析了 1 型糖尿病患者在经历至少 1 次严重低血糖后的不良心血管结局及全因死亡率的风险,结果表明,严重低血糖增加了 1 型糖尿病患者发生心血管事件和全因死亡率的风险,且这种结局之间的联系将持续较长的一段时间。然而,以上流行病学数据大多数来源于对临床试验的二次分析,且这些临床试验招募的受试者往往具有高心血管风险,并不能代表一般人群。最近, Lee 等<sup>[10]</sup> 进行了一项来源于社区一般人群的前瞻性队列研究,共纳入 1 209 例 2 型糖尿病患者,结果表明,严重低血糖与冠心病发生风险 ( $HR = 2.02$ , 95%  $CI$ : 1.27 ~ 3.20)、全因死亡率 ( $HR = 1.73$ , 95%  $CI$ : 1.38 ~ 2.17) 及心血管病死亡率 ( $HR = 1.64$ , 95%  $CI$ : 1.15 ~ 2.34) 密切相关。该研究从流行病学的角度明确了严重低血糖与糖尿病患者心血管并发症之间的因果关系。阻止低血糖的发生是否可以减少糖尿病患者心血管疾病发生风险,需要进一步的研究来证实。此外,值得注意的是,目前大多数的研究关注于严重低血糖与心血管事件之间的关系,关于反复非严重低血糖的相关报道较少。但在糖尿病患者一生中,经历非严重低血糖的次数远远大于严重低血糖。反复的非严重低血糖会导致低血糖相关的自主神经衰竭,增加了严重低血糖的发生率。已有流行病学研究表明,非严重低血糖并不会明显地增加糖尿病患者的总死亡率或心血管病死亡率<sup>[11-13]</sup>。那么糖尿病患者在经历了反复非严重低血糖后,心血管系统是否已有早期的病理生理改变? 目前迫切需要这方面的研究。

### 3 低血糖致糖尿病心血管并发症的相关机制

3.1 血流动力学的改变 低血糖通过激活自主神经系统以及释放儿茶酚胺引起了一系列血流动力学的改变,包括增加心率、心肌收缩力,同时减少外周血管阻力<sup>[14-16]</sup>。低血糖时,机体释放出大量的肾上腺素,导致心肌细胞  $Ca^{2+}$  超载,促进肝糖原的产生,抑制外周肌肉的糖吸收以及增加脂肪水解,从而增加游离脂肪酸水平。这些代偿性改变在很大程度上保证了患者心、脑的能量供应,但糖尿病患者往往合并心血管疾病及心肌功能紊乱,代偿的同时增加了患者的心脏负荷。研究表明,正常人在发生低血糖时,血管的弹性增加,但是在病程超过 15 年的糖尿病患者中常出现动脉粥样硬化,从而在患者出现低

血糖时中心动脉压下降幅度减低<sup>[17]</sup>。良好的血管弹性保证了冠状动脉在心脏舒张期时有足够的血液灌注,但动脉粥样硬化后的血管将导致这种反射波在心脏收缩晚期时提前到来,这些生理改变可能减少冠状动脉的血流灌注,从而促进心肌缺血的发生。

3.2 电生理改变 QT 间期延长能够引发心房纤颤、室性心动过速等一系列心律失常的发生,甚至导致心源性猝死<sup>[18]</sup>。其已被认为是导致 1 型糖尿病患者床上猝死综合征的首要死因<sup>[19]</sup>。QT 间期延长可分为 QTc 延长及 QTd 延长,QTc 延长是全因死亡率的强预测因子,而 QTd 延长则是心血管死亡率的显著预测因子。由于低血糖时,肾上腺素及胰岛素的直接作用刺激了  $Na^+/K^+$ -ATP 酶,使胞外血钾浓度降低,从而延长了心肌复极化的速度,导致 QT 间期延长<sup>[20]</sup>。据统计,50% 以上的糖尿病患者在发生严重低血糖时出现异常的 QT 间期延长,但严重低血糖时,1 型糖尿病患者多发生 QTc 延长<sup>[21]</sup>。而 2 型糖尿病患者主要表现为与心血管死亡率相关的 QT 间期延长即 QTd 延长<sup>[22]</sup>。同时,低血糖时患者的心电变化可能与昼夜节律相关。Tsujimoto 等<sup>[23]</sup> 发现,严重低血糖引起的 QT 间期延长多见于夜间尤其是在清晨。尽管与夜间低血糖相比,日间低血糖心动过缓的风险明显降低,但与非糖尿病患者相比,日间低血糖增加了心率及房性异位早搏的频率,而无论是夜间还是日间低血糖,QT 间期和 T 波间期均出现延长并伴随异常 T 波的出现<sup>[24]</sup>。Chow 等<sup>[25]</sup> 进一步发现,夜间低血糖发作时,血糖更低,持续时间更长,同时伴随着心脏阶段性反应,即患者最初出现心率增加,紧接着是心动过缓。因此可以推测,低血糖程度和持续时间的节律性变化可能随时间的变化,刺激不同的交感神经和副交感神经。然而,在自发的低血糖发作中,低血糖的程度和持续时间都无法控制,也无法完成相关儿茶酚胺或电解质的测量。尽管多数研究表明,低血糖可以导致糖尿病患者出现 QT 间期延长,但在 Mezquita-Raya 等<sup>[21]</sup> 的研究中发现,低血糖引起的 QT 间期延长仅见于 1 型糖尿病患者,2 型糖尿病患者并没有发现该现象。

3.3 炎症反应 许多研究证实,炎症因子对内皮细胞的毒性损伤,在心血管疾病的发病机制中发挥重要作用。病理条件下,炎症介质可以损伤内皮的屏障功能,导致通透性增高,表面黏附因子表达增加,单核细胞黏附聚集,从而造成血管功能障碍。低血糖时机体的炎症指标随之升高,例如单核细胞表面 CD40 表达增加、血浆 sCD40L 浓度升高,细胞间黏附分子、血管细胞黏附分子、E-选择素和血管内皮生长

因子上均出现上调<sup>[26]</sup>。同时低血糖也会使包括白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、内皮素-1 等在内的炎症因子增加并降低内源性一氧化氮介导的舒血管作用,损伤内皮细胞,促进动脉粥样硬化的发生<sup>[27]</sup>。最近 Ratter 等<sup>[28]</sup>研究发现,正常人和自主神经功能正常的糖尿病患者经历了低血糖后,血液中的单核细胞数目增加并对体外微弱的刺激表现出更强的炎症反应,同时其表面趋化标志物及炎症标志物表达也相应增加,说明低血糖能够促进边缘池中特定单核细胞亚群的动员及免疫细胞促炎功能的改变。但在自主神经功能受损的糖尿病患者经历低血糖后,没有出现相应的变化,证实了反调节激素(主要是肾上腺素)是低血糖致炎症反应的关键介质。Joy 等<sup>[27]</sup>进一步证实,即使是在相同肾上腺素水平的条件(交感神经活性相同)下,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者在经历低血糖后也表现出更强的促炎、促动脉粥样硬化性血栓形成及促凝的现象,说明糖尿病本身加剧了低血糖所致的炎症反应。

**3.4 高凝状态** 血液高凝状态是指先天或获得性原因使血液处于极易凝结的病理状态,是许多血栓性疾病的主要病理基础和潜在危险因素。低血糖时患者机体内的凝血系统被广泛激活,表现为升高的凝血酶Ⅲ复合物(增加血管内凝血)、P-选择素(增加血小板聚集性)、组织纤溶酶原复合物(紊乱的纤溶平衡)以及纤溶酶原激活剂抑制剂 1 等<sup>[27]</sup>。Kahal 等<sup>[29]</sup>进一步发现,低血糖通过损伤血小板的抑制通路(对前列环素的敏感性)导致血小板功能受损,进一步促进血液高凝,而活化通路(ADP 刺激)不受影响。这种高凝状态为患者急性缺血性事件的发生率增加提供了生物学依据。Gajos 等<sup>[30]</sup>发现,当空腹血糖 $<4.5$  mmol/L,尤其是在严格的血糖控制时( $HbA1c < 6.0\%$ ),糖尿病患者凝血酶形成增强,致密纤维蛋白凝块溶解性降低。这些凝血相关因素的增加可能对心血管系统造成严重的影响,导致主要心血管事件的发生,如心肌梗死或卒中。

值得注意的是,以上 4 种机制并非独立存在,多项研究表明,低血糖时儿茶酚胺的大量释放是影响心肌电生理<sup>[20]</sup>、炎症反应<sup>[28]</sup>以及凝血状态<sup>[31]</sup>的重要介质。因此,在低血糖引起心血管损伤的机制研究中,需注意机制间的相互联系。

综上所述,糖尿病患者常常合并低血糖,低血糖与糖尿病患者心血管并发症密切相关。因此,在糖尿病患者血糖控制的过程中,应制定个体化、精准化的降糖方案,时刻警惕低血糖的发生。进一步开展对低血糖致糖尿病心血管并发症机制的研究,可为

防治糖尿病心血管并发症提供新的治疗方案,具有积极的临床意义。

## 参 考 文 献

- [1] Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26 (6): 1902-1912.
- [2] Östenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, et al. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe [J]. *Diabet Med*, 2014, 31 (1): 92-101. DOI: 10.1111/dme.12261.
- [3] Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus; epidemiology and clinical implications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10 (12): 711-722. DOI: 10.1038/nrendo.2014.170.
- [4] Goto A, Goto M, Terauchi Y, et al. Association between severe hypoglycemia and cardiovascular disease risk in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (3): e002875. DOI: 10.1161/JAHA.115.002875.
- [5] Leong A, Berkowitz SA, Triant VA, et al. Hypoglycemia in diabetes mellitus as a coronary artery disease risk factor in patients at elevated vascular risk [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (2): 659-668. DOI: 10.1210/jc.2015-3169.
- [6] Zinman B, Marso SP, Christiansen E, et al. Hypoglycemia, cardiovascular outcomes, and death: the LEADER experience [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (8): 1783-1791. DOI: 10.2337/dc17-2677.
- [7] Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The diabetes control and complications trial research group [J]. *Diabetes*, 1997, 46 (2): 271-286.
- [8] Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (7): 1598-1604. DOI: 10.2337/dc11-1531.
- [9] Khunti K, Davies M, Majeed A, et al. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (2): 316-322. DOI: 10.2337/dc14-0920.
- [10] Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (1): 104-111. DOI: 10.2337/dc17-1669.
- [11] ORIGIN Trial Investigators, Mellbin LG, Rydén L, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (40): 3137-3144. DOI: 10.1093/eurheartj/eh332.
- [12] Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (15): 1410-1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1003795.
- [13] Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study [J]. *BMJ*, 2010, 340: b4909. DOI: 10.1136/bmj.b4909.
- [14] Mohebbi MR, Punj P, Chandrasekaran PN, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after symptomatic hypoglycemia [J]. *Neurol India*, 2017, 65 (1): 189-190. DOI: 10.4103/0028-3886.198187.
- [15] Rehni AK, Dave KR. Impact of hypoglycemia on brain metabolism during diabetes [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55 (12): 9075-9088. DOI: 10.1007/s12035-018-1044-6.
- [16] Jaiswal M, McKeon K, Comment N, et al. Association between im-

paired cardiovascular autonomic function and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes [J]. Diabetes Care, 2014, 37 (9): 2616-2621. DOI:10.2337/dc14-0445.

[17] Frier BM, Schemthaler G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks [J]. Diabetes Care, 2011, 34 (Suppl 2): S132-S137. DOI:10.2337/dc11-s220.

[18] Obeyesekere MN, Antzelevitch C, Krahn AD. Management of ventricular arrhythmias in suspected channelopathies [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8 (1): 221-231. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.002321.

[19] Gill GV, Woodward A, Casson IF, et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited [J]. Diabetologia, 2009, 52 (1): 42-45. DOI: 10.1007/s00125-008-1177-7.

[20] Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, et al. What clinicians should know about the QT interval [J]. JAMA, 2003, 289 (16): 2120-2127. DOI:10.1001/jama.289.16.2120

[21] Mezquita-Raya P, Reyes-García R, de Torres-Sánchez A, et al. Electrical changes during hypoglycaemia in patients with type 1 and type 2 diabetes and high cardiovascular risk [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138: 44-46. DOI: 10.1016/j.diabetes.2018.01.024.

[22] Giunti S, Gruden G, Fornengo P, et al. Increased QT interval dispersion predicts 15-year cardiovascular mortality in type 2 diabetic subjects: the population-based Casale Monferrato Study [J]. Diabetes Care, 2012, 35 (3): 581-583. DOI:10.2337/dc11-1397.

[23] Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, et al. High risk of abnormal QT prolongation in the early morning in diabetic and non-diabetic patients with severe hypoglycemia [J]. Ann Med, 2015, 47 (3): 238-244. DOI:10.3109/07853890.2015.1017528.

[24] Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, et al. Diurnal differences in risk of cardiac arrhythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes [J]. Diabetes Care, 2017, 40 (5): 655-662. DOI:10.2337/dc16-2177.

[25] Chow E, Bernjak A, Walkinshaw E, et al. Cardiac autonomic regulation and repolarization during acute experimental hypoglycemia in type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2017, 66 (5): 1322-1333. DOI: 10.2337/db16-1310.

[26] Joy NG, Perkins JM, Mikelladze M, et al. Comparative effects of acute hypoglycemia and hyperglycemia on pro-atherothrombotic biomarkers and endothelial function in non-diabetic humans [J]. J Diabetes Complications, 2016, 30 (7): 1275-1281. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.06.030.

[27] Joy NG, Tate DB, Younk LM, et al. Effects of acute and antecedent hypoglycemia on endothelial function and markers of atherothrombotic balance in healthy humans [J]. Diabetes, 2015, 64 (7): 2571-2580. DOI:10.2337/db14-1729.

[28] Ratter JM, Rooijackers HM, Tack CJ, et al. Proinflammatory effects of hypoglycemia in humans with or without diabetes [J]. Diabetes, 2017, 66 (4): 1052-1061. DOI:10.2337/db16-1091.

[29] Kahal H, Aburima A, Spurgeon B, et al. Platelet function following induced hypoglycaemia in type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab, 2018, 44 (5): 431-436. DOI:10.1016/j.diabet.2018.04.004.

[30] Gajos G, Konieczynska M, Zalewski J, et al. Low fasting glucose is associated with enhanced thrombin generation and unfavorable fibrin clot properties in type 2 diabetic patients with high cardiovascular risk [J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14: 44. DOI: 10.1186/s12933-015-0207-2.

[31] Marketou ME, Kintsurashvili E, Androulakis NE, et al. Blockade of platelet alpha2B-adrenergic receptors: a novel antiaggregant mechanism [J]. Int J Cardiol, 2013, 168 (3): 2561-2566. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.051.

(收稿日期:2018-07-10)  
(本文编辑:饶颖)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长且在文中出现3次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过5个汉字的名称不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织