

## · 综述 ·

## 2 型糖尿病患者低血糖感知受损的研究进展

王雅静<sup>1</sup> 方彭华<sup>2</sup> 张真稳<sup>1</sup><sup>1</sup>扬州大学临床医学院内分泌科,扬州 225001; <sup>2</sup>南京中医药大学第一临床医学院临床医学实验研究中心,南京 210023

通信作者:张真稳,Email:yzdxzzw@163.com

【摘要】低血糖感知受损指患者对低血糖的感知能力减弱或缺失的一种现象。目前,低血糖感知受损的评估主要为葡萄糖钳夹实验及问卷法,近年研究发现负反馈调节异常、中枢及周围神经系统调节异常均可能参与了低血糖感知受损的发生。连续血糖监测等手段也为低血糖感知受损的缓解提供新的方向。现对 2 型糖尿病患者的低血糖感知受损的评估、发生机制等研究进展进行综述。

【关键词】2 型糖尿病;低血糖感知受损;严重低血糖

基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020087);国家自然科学基金(81803792)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211206-12012

**Research progress of impaired perception of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes** Wang Ya-jing<sup>1</sup>, Fang Penghua<sup>2</sup>, Zhang Zhenwen<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225001, China; <sup>2</sup>The Experimental Research Center of Clinical Medicine, the First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China  
Corresponding author: Zhang Zhenwen, Email:yzdxzzw@163.com

【Abstract】Impaired awareness of hypoglycaemia is a phenomenon among patients with diabetes mellitus who weaken or lost their ability to perceive hypoglycemia symptoms. At present, the assessment of impaired awareness of hypoglycaemia mainly based on hyperinsulinemic-euglycemic clamp study and questionnaire. Recent studies have found that abnormal negative feedback regulation, abnormal central and peripheral nervous system regulation are probably involved in impaired awareness of hypoglycaemia, and continuous glucose monitoring also provide new directions for its treatment. This paper reviews the new progress of the assessment and pathogenetic mechanism of impaired awareness of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus.

【Keywords】Type 2 diabetes mellitus; Impaired awareness of hypoglycaemia; Severe hypoglycaemia

**Fund program:** Jiangsu TCM Science and Technology Development Plan Project(YB2020087); National Natural Science Foundation of China(81803792)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211206-12012

糖尿病是一种由遗传和环境因素共同作用引起的临床综合征,近年在我国的患病率持续上升,2015—2017 年我国最新的流行病学调查显示,18 岁及以上人群糖尿病患病率为 11.2%,其中 90% 为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)<sup>[1]</sup>。低血糖感知受损(impaired awareness of hypoglycaemia, IAH)是指患者对低血糖的感知能力受损或下降,从而难以在早期发现低血糖、阻止血糖继续下降的一种状态<sup>[2]</sup>,最初在 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者中被发现,然而随着研究深入,

T2DM 患者发生 IAH 的情况逐渐被重视。2021 年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)指南也将 IAH 纳入低血糖风险评估的因素之一<sup>[3]</sup>。深入了解其发生机制、评估方法及治疗有利于医务人员准确识别 IAH,更好地进行血糖管理,现围绕 T2DM 患者的 IAH 进行综述。

### 1 IAH 的评估方法

目前针对 IAH 的评估最有效的方法为葡萄糖钳夹实验,即通过葡萄糖钳夹实验使受试者血浆葡萄糖水平逐步降低,在 3.8 mmol/L、3.4 mmol/L、

2.8 mmol/L 和 2.4 mmol/L 4 个阶段应用问卷评估患者低血糖症状,或是记录出现低血糖症状时的临界血糖值,借此判断是否存在 IAH<sup>[4]</sup>。但葡萄糖钳夹实验临床应用风险较高,故临床上常用的方法为问卷法,但由于其主要依据为临床症状,因此相对主观。

1.1 Gold 方法 主要基于一个评分为 1~7 分的视觉模拟量表,仅有一个问题:你能感觉到你的低血糖什么时候发作的吗? 1 分为始终能意识到,7 分为从未意识到。1~2 分认为低血糖感知正常,≥4 分则认为存在 IAH<sup>[2]</sup>。

1.2 Clarke 方法 最初用于评估胰岛素依赖型糖尿病患者的 IAH,后被广泛应用于各种类型糖尿病患者。问卷内有 8 个问题,包括在血糖偏低时是否有症状、低血糖症状是否改变、近期低血糖的发生次数、低血糖时的血糖水平,是否可以自我判断低血糖等,满分为 7 分,当 ≥4 分时,提示存在 IAH。当 ≤2 分时,提示低血糖感知正常<sup>[5]</sup>。由于其中包含与过去一段时间内血糖水平相关的问题,适合长期规律监测血糖患者的评估。

1.3 Pederson-Bjergaard 方法 最初用于 T1DM 患者严重低血糖的评估,后转化为筛选 IAH 患者的量表<sup>[6]</sup>。仅有一个问题,即“当你低血糖时,你能感觉到吗?”当患者的答案为“总是”时,认为低血糖感知正常,若为“经常”,认为存在 IAH,其他选项则为低血糖感知缺失。

有研究评估了以上方法的准确性,与 Clarke 方法、Gold 方法相比, Pederson-Bjergaard 方法可能会高估 IAH 的患病率<sup>[7]</sup>,在临床使用时应更加谨慎,尽可能结合多种评估方法或与连续动态血糖监测结合以确保其可靠性。

## 2 IAH 的发生率

随着 IAH 逐渐被重视,各国均有针对其发生率的小规模的调查研究。

约旦针对应用胰岛素治疗的 T2DM 患者的研究发现 5.93%~17.01% 的受访者存在 IAH<sup>[8]</sup>。比利时团队依据治疗方案分类后可见接受基础胰岛素、基础加餐时胰岛素或其他胰岛素治疗方案治疗的 T2DM 患者 IAH 发生率分别为 38%、47% 和 38%<sup>[9]</sup>。我国的研究中 T2DM 患者 IAH 发生率为

13.7%<sup>[10]</sup>,而老年 T2DM 患者约为 10.3%<sup>[11]</sup>。

由于某些欧洲国家法律规定,患有低血糖症的患者不可申请驾驶证,可能会导致患者隐瞒自己发生低血糖的情况。另外,由于部分患者血糖监测不规律,导致涉及血糖水平的问题难以作答,因此 IAH 发生率可能被低估。

## 3 IAH 发生的机制

3.1 低血糖反向调节的阶梯反应受损 低血糖反向调节的阶梯反应,是指随着血糖逐渐降低,机体为了阻止低血糖发生的一系列反应。主要表现为当血糖小于 4.5 mmol/L 时,胰岛素分泌减少;血糖在 3.6~3.8 mmol/L 时负反馈相关激素例如胰高血糖素、肾上腺素、生长激素和皮质醇等分泌增加;在 3.0~3.6 mmol/L 时发生交感神经兴奋症状以警示机体通过进食等行为阻止血糖进一步下降;当小于 2.6 mmol/L 时,则出现中枢神经系统症状。在低血糖反向调节中,胰岛素、胰高血糖素和肾上腺素起主要作用。研究证明,在正常糖尿病患者中,机体为了应对血糖降低而减少胰岛素的分泌,增加胰高血糖素、肾上腺素的分泌等反应会在较高的阈值时发生,从而阻止血糖进一步下降。然而 IAH 时低血糖反向调节的阶梯反应受损,胰岛素不会随血糖下降而减少,或外源性胰岛素吸收清除出现障碍,同时胰高血糖素、皮质醇、生长激素又不会随血糖下降而增加,此时需要更低的血糖水平才能诱发反向调节反应,甚至患者只能依赖肾上腺素预防或纠正低血糖<sup>[12]</sup>。动物实验证明机体对重复应激源刺激的习惯化同样会导致反向调节受损,也就是说,反复低血糖作为重复刺激,导致机体出现习惯化,最终导致 IAH 的发生,而当这种习惯化被打破,反向调节受损可能恢复。研究发现,高强度运动可以恢复脑源性神经营养因子介导的谷氨酸信号传导,使机体去习惯化并恢复有反复低血糖病史大鼠的反向调节受损<sup>[13]</sup>。然而有研究发现,在长期血糖控制良好的患者中仍会出现 IAH<sup>[14]</sup>,因此 IAH 的发病机制可能不仅一种。

3.2 肾上腺素反应减退 IAH 患者交感兴奋症状的缺失可能与肾上腺素反应减退有关。IAH 时细胞对 β 肾上腺素能受体敏感性的降低会导致细胞对异丙肾上腺素亲和力降低,且胰岛素依赖型糖尿病

患者的 IAH 与  $\beta$  肾上腺素能受体功能的改变也是一致的,但在 IAH 高危患者中使用  $\beta$  受体阻滞剂与 IAH 无明显相关性<sup>[15]</sup>,因此 IAH 发生可能并不只有肾上腺素反应减退这一单一因素,并且交感-肾上腺反应减退是否完全由反复低血糖引起尚不能确定。

**3.3 肾上腺突触信号传导异常** 神经肽 Y 和儿茶酚胺均由肾上腺嗜铬细胞释放,神经肽 Y 受体 Y1 则表达于肾上腺髓质,神经肽 Y 与 Y1 受体结合会抑制酪氨酸羟化酶表达,进而抑制儿茶酚胺合成,并以旁分泌方式调节肾上腺突触信号传导,神经肽 Y 的表达在反复低血糖和交感神经激活期间持续存在。若应用不可透过血脑屏障的 Y1 受体拮抗剂,这种抑制作用就会消失<sup>[16]</sup>。这可能是 IAH 另一种可能的发病机制,为治疗反复低血糖导致的 IAH 提供了新的可能的靶点。

**3.4 神经元损伤** 研究者利用脑电图评估患者注意力和认知加工相关的特定神经生理学参数后发现,IAH 患者额叶中央部位 P3a 和 P3b 成分的振幅均显著降低,并且有潜伏期延迟的趋势,IAH 患者的头颅磁共振成像(MRI)也显示其大脑灰质体积和皮质表面积减少,尤其是额叶和顶叶区域<sup>[17]</sup>,均提示 IAH 患者的神经元可能受到破坏。同时,IAH 患者与认知密切相关的脑区代谢异常升高与 IAH 的严重程度相关<sup>[18]</sup>。这种高代谢状态可能是炎症反应,也可能是为了保护脑组织、避免进一步损伤而增加了葡萄糖转运导致的。但由于大部分研究并未对患者进行随访,尽管上述研究推测神经元损伤可能与 IAH 的发生有关,但二者之间的因果关系并不能完全明确。

## 4 IAH 的治疗

**4.1 连续血糖监测** 最新的指南中提出,连续血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)适用于 IAH 患者<sup>[19]</sup>,有助于患者及时发现并处理低血糖。研究证明,存在 IAH 的患者应用可报警 CGM 替代传统 CGM 或自我血糖监测后,减少了低血糖持续时间和反复低血糖等不良事件导致的医疗资源浪费<sup>[20]</sup>。但目前仍缺乏 CGM 是否可使 IAH 恢复的相关研究。

**4.2 改变血糖控制目标及患者教育** 改变血糖控制目标可改善 IAH 并逆转低血糖症状。最新的中

国 T2DM 防治指南及 ADA 指南均建议 IAH 患者应重新评估血糖控制目标并调整治疗方案<sup>[1,3]</sup>。由于 IAH 与低血糖恐惧感可能同时发生,建议采用血糖意识训练或其他有循证医学证据的干预治疗,以重建低血糖感知。目前针对 IAH 患者的教育课程主要涉及低血糖症状的识别、弹性使用胰岛素剂量、改善低血糖恐惧感与焦虑等。

**4.3 药物治疗** 氟西汀、咖啡因、茶碱可通过兴奋中枢增强机体负反馈调节,缓解低血糖导致的肾上腺素反应减退<sup>[21-22]</sup>。丙氨酸可增强胰高血糖素对低血糖的反应,有助于预防夜间低血糖。果糖可通过调节葡萄糖激酶活性增强大脑对低血糖的感知,刺激胰高血糖素、肾上腺素的负反馈调节以改善低血糖<sup>[23]</sup>。卡维地洛可恢复下丘脑腹内侧乳酸水平、改善肾上腺素反应敏感性来改善 IAH<sup>[24]</sup>。然而,以上药物均缺乏临床试验证据,尚需更为严谨、更大样本的试验进一步证明其对低血糖患者及 IAH 的改善作用。

**4.4 改善负性情绪** 患者的一些负性情绪如焦虑、抑郁、恐惧与 IAH 有一定的相关性。研究发现,这可能与负性情绪弱化低血糖症状、增加患者低血糖恐惧感相关,进一步影响了糖尿病患者治疗的依从性,最终导致 IAH 的发生。因此,作为临床医生同样应关注患者的负性情绪,帮助患者疏导并改善情绪状态,这也能够帮助患者提高依从性,改善 IAH。

## 5 总结

随着强化血糖治疗的普及,糖尿病患者治疗过程中发生低血糖愈发普遍,低血糖是导致患者血糖控制不佳的重要原因,严重时甚至威胁患者生命。虽然 IAH 很早就被发现,但是针对 T2DM 患者 IAH 的研究大多仅涉及发病率及危险因素方面,其发生机制、治疗及预后仍需深入研究与探讨。目前暂无简便且客观的方式评估 IAH,公认评估 IAH 的方法主要以 3 种问卷法为主,尽管量表中所涉及的问题受患者自我血糖监测的影响较大,却仍能为评估患者 IAH 提供重要参考意义。识别、预防及缓解患者 IAH,可能能够减少低血糖发生并有助于患者平稳控制血糖。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [2] Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia [J]. Diabetes Care, 1994, 17 (7): 697-703. DOI: 10.2337/diacare.17.7.697.
- [3] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 [J]. Diabetes Care, 2021, 44 (Suppl 1): S15-S33. DOI: 10.2337/dc21-S002.
- [4] Leelarathna L, Little SA, Walkinshaw E, et al. Restoration of self-awareness of hypoglycemia in adults with long-standing type 1 diabetes: hyperinsulinemic-hypoglycemic clamp substudy results from the HypoCOMPaSS trial [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (12): 4063-4070. DOI: 10.2337/dc13-1004.
- [5] Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms [J]. Diabetes Care, 1995, 18 (4): 517-522. DOI: 10.2337/diacare.18.4.517.
- [6] Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, et al. Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus [J]. Lancet, 2001, 357 (9264): 1248-1253. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04405-6.
- [7] Ghandi K, Pieri B, Dornhorst A, et al. A comparison of validated methods used to assess impaired awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetes: an observational study [J]. Diabetes Ther, 2021, 12 (1): 441-451. DOI: 10.1007/s13300-020-00965-0.
- [8] Alkhatatbeh MJ, Abdalqader NA, Alqudah MAY. Impaired awareness of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes mellitus [J]. Curr Diabetes Rev, 2019, 15 (5): 407-413. DOI: 10.2174/1573399814666180806144937.
- [9] Peene B, D'Hooge D, Vandebrouck T, et al. Patient-reported frequency, awareness and patient-physician communication of hypoglycaemia in Belgium [J]. Acta Clin Belg, 2014, 69 (6): 439-445. DOI: 10.1179/2295333714Y.0000000050.
- [10] 包頔, 余杭青, 程正楠, 等. 2 型糖尿病患者低血糖感知受损现状及影响因素分析 [J]. 天津护理, 2021, 29 (1): 33-37. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9143.2021.01.009.
- [11] 包頔, 余杭青, 程正楠, 等. 老年糖尿病患者低血糖恐惧感发生情况及其影响因素研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23 (30): 3775-3780. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.484.
- [12] Nwoko M, Amiel SA, O'Daly O, et al. Impaired awareness of hypoglycemia disrupts blood flow to brain regions involved in arousal and decision making in type 1 diabetes [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (11): 2127-2135. DOI: 10.2337/dc19-0337.
- [13] Farrell CM, McCrimmon RJ. Clinical approaches to treat impaired awareness of hypoglycaemia [J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2021, 12: 1869597768. DOI: 10.1177/20420188211000248.
- [14] Jezequel C, de Kerdanet M, Girre MA. Hypoglycemia provoked by clandestine injections of insulin in the diabetic child [J]. Ann Pediatr (Paris), 1993, 40 (1): 32-36.
- [15] Long C, Dungan K. Hypoglycemia awareness and burden among hospitalized patients at high risk for hypoglycemia [J]. J Diabetes Complications, 2020, 34 (4): 107521. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107521.
- [16] Ma Y, Wang Q, Joe D, et al. Recurrent hypoglycemia inhibits the counterregulatory response by suppressing adrenal activity [J]. J Clin Invest, 2018, 128 (9): 3866-3871. DOI: 10.1172/JCI91921.
- [17] Stantonoyong N, Sampedro F, Méndez J, et al. Structural gray and white matter differences in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106 (2): 450-458. DOI: 10.1210/clinem/dgaa832.
- [18] Sampedro F, Stantonoyong N, Martinez-Horta S, et al. Increased cerebral FDG-PET uptake in type 1 diabetes patients with impaired awareness of hypoglycaemia [J]. J Neuroendocrinol, 2021, 33 (1): e12910. DOI: 10.1111/jne.12910.
- [19] 中华医学会糖尿病学分会. 中国持续葡萄糖监测临床应用指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9 (11): 667-675. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.11.002.
- [20] Blissett DB, Attvall S, Hellmund RA. Analysis estimating the potential cost Impact of utilizing flash glucose monitoring with optional alarms in Swedish adults with diabetes with impaired awareness of hypoglycaemia, using intensive insulin [J]. Diabetes Ther, 2021, 12 (8): 2179-2193. DOI: 10.1007/s13300-021-01099-7.
- [21] Hvidberg A, Rasmussen MH, Christensen NJ, et al. Theophylline enhances glucose recovery after hypoglycemia in healthy man and in type 1 diabetic patients [J]. Metabolism, 1994, 43 (6): 776-781. DOI: 10.1016/0026-0495(94)90130-9.
- [22] Watson JM, Sherwin RS, Deary IJ, et al. Dissociation of augmented physiological, hormonal and cognitive responses to hypoglycaemia with sustained caffeine use [J]. Clin Sci (Lond), 2003, 104 (4): 447-454.
- [23] de Galan BE, Schouwenberg BJ, Tack CJ, et al. Pathophysiology and management of recurrent hypoglycaemia and hypoglycaemia unawareness in diabetes [J]. Neth J Med, 2006, 64 (8): 269-279.
- [24] Farhat R, Su G, Seiling AS, et al. Carvedilol prevents counterregulatory failure and impaired hypoglycaemia awareness in non-diabetic recurrently hypoglycaemic rats [J]. Diabetologia, 2019, 62 (4): 676-686. DOI: 10.1007/s00125-018-4802-0.

(收稿日期: 2021-12-06)