

# 低血糖对心血管疾病预后的影响

陈文明 综述, 李东宝 审校

(首都医科大学附属北京友谊医院心内科, 北京市 100050)

[关键词] 低血糖; 心血管疾病; 血糖控制

[摘要] 糖尿病是心血管疾病的病因之一早已得到共识, 在临床上, 随着对患者血糖检测和控制不断地加强, 低血糖的发生也在增加, 同时低血糖对心血管疾病的影响也引起了更多的关注。本文就低血糖以及血糖的强化控制对心血管疾病预后影响的有关研究进展做一综述, 并且对其病理生理机制进行探讨。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Impact of Hypoglycemia on the Prognosis of Cardiovascular Diseases

CHEN Wen-Ming, and LI Dong-Bao

(Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050)

[KEY WORDS] Hypoglycemia; Cardiovascular Diseases; Glucose Treatment

[ABSTRACT] It has been a consensus that diabetes is one of the causes of cardiovascular diseases. With the continued strengthening to control the blood glucose of patients, the incidence of hypoglycemia are increasing. The impact of hypoglycemia on the prognosis of cardiovascular diseases has attracted more attention. The paper reviews recent researches about the impact of hypoglycemia and intensive glycemic control on the prognosis of cardiovascular diseases and has discussed its pathophysiological mechanisms.

近年来, 一系列前瞻性临床研究揭示, 强化降糖不仅显著增加低血糖事件的发生率, 而且会增加具有心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 或 CVD 高危因素的患者发生心血管事件的危险性。因此, 临床上越来越关注低血糖对心血管疾病患者预后的影响。

### 1 低血糖与心血管疾病的预后

冠心病患者的低血糖也是多种病因引起的血浆葡萄糖 (血糖) 浓度过低。对于低血糖的判断, 临床上常以 Whipple 三联征 (低血糖症状、血糖水平低及血糖升高后症状缓解) 作为证据, 但严格的低血糖标准目前并没有定论, 传统上以血浆葡萄糖浓度  $< 2.8 \text{ mmol/L}$  ( $50 \text{ mg/dL}$ ) 作为诊断标准。而如今, 美国糖尿病协会 (ADA) 低血糖工作组对低血糖做出重新规定, 不管是否空腹, 只要患者血糖  $\leq 3.9 \text{ mmol/L}$  ( $70 \text{ mg/dL}$ ) 就应该判定为低血糖。

诸多临床研究发现, 低血糖事件和基础血糖过低同高血糖一样对心血管疾病患者的预后存在着不良影响, 急性低血糖、空腹低血糖以及平均低血糖与冠心病患者的全因死亡率、主要不良心脏事件 (major adverse cardiac events, MACE) 如心源性死亡、心肌梗死、靶血管血运重建具有相关性。

#### 1.1 急性低血糖与心血管疾病的关系

频繁发生急性低血糖的糖尿病患者, 尤其血糖值波动较大的患者, 当处于低血糖状态时有着更多的胸痛和心肌缺血表现, 严重的急性低血糖可伴发具有典型心电图和酶学变化的急性冠状动脉综合征。研究发现, 因急性冠状动脉综合征入院的糖尿病患者入院时和住院期间的血糖值与其 2 年全因死亡率存在相关性, 在住院期间出现严重急性低血糖患者的死亡率是没有出现过低血糖患者的两倍<sup>[1]</sup>。Pinto 等<sup>[2]</sup>对急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者的研究报道, 其不良预后 (再次心肌梗死和死亡) 与入院时的血糖水平存在 U 型曲

[收稿日期] 2012-03-04

[作者简介] 陈文明, 硕士研究生。通讯作者李东宝, 博士, 硕士研究生导师, 主要从事冠状动脉介入的基础和临床研究, E-mail 为 leetobo@sina.com。

线关系,在所有血糖水平中,小于 81 mg/dL 的患者不良预后事件发生率是最高的(10.5%)。我们的研究也揭示,糖尿病患者中,入院时处于低血糖的急性心肌梗死患者院内死亡率(12.2%)高于血糖正常或轻度高血糖(11.1%,10.7%)患者,同样的结果出现在非糖尿病的急性心肌梗死患者中;相对于血糖正常组,低血糖与院内死亡率的增高具有确切的相关性<sup>[3]</sup>。

## 1.2 基础血糖过低与心血管疾病的关系

空腹低血糖与冠心病患者的预后。多项研究发现,空腹血糖影响着心血管疾病患者的预后。低水平空腹血糖的冠心病患者有着更多的不良心脏事件及更高的全因死亡率,空腹血糖水平与其死亡率之间也存在 U 型曲线关系。在 Fisman 等<sup>[4]</sup>的研究中,将 14 670 位冠心病患者按空腹血糖值分为六组:①低血糖组( $\leq 69$  mg/dL);②低于正常血糖组(70~79 mg/dL);③正常血糖组(80~109 mg/dL);④空腹血糖调剂受损组(IFG)(110~125 mg/dL);⑤血糖高值组(126~139 mg/dL);⑥糖尿病组( $\geq 140$  mg/dL);平均随访超过 8 年,低血糖组和糖尿病组的全因死亡率比正常血糖组高,生存曲线显示正常血糖组死亡率最低,低血糖组和糖尿病组最高。同时,国内研究<sup>[5]</sup>也发现,发生急性心肌梗死的老年患者,其空腹血糖水平与医院内死亡率及 3 年死亡率之间都存在着显著的 U 型曲线关系,空腹血糖低于正常血糖范围的患者有着更高的死亡风险。另外,不同的血糖水平对择期 PCI 术患者的预后影响也存在着差异。在 Nusca 等<sup>[6]</sup>的研究中,术前空腹低血糖组患者,与正常血糖组、轻度高血糖组和高血糖组相比,有着更高的围手术期心肌梗死风险以及更多的 MACE(心源性死亡、心肌梗死、靶血管血运重建);多因素分析也证实了术前空腹低血糖是这些 PCI 患者早期和长期心脏不良预后的预测因子。

平均低血糖及低水平糖化血红蛋白与冠心病患者的预后。有关急性心肌梗死患者住院期间平均血糖水平与院内死亡率之间关系的研究显示,从平均血糖 $\geq 120$  mg/dL(6.7 mmol/L)开始,每增加 10 mg/dL 患者的死亡率就随之升高,但当平均血糖值 $\leq 70$  mg/dL(3.9 mmol/L)后,其死亡率也会随之升高,平均血糖值与死亡率之间的这种类似 U 型的曲线关系表明平均低血糖与持续性高血糖同样与患者的不良预后相关,这种曲线关系的坡度,在糖尿病患者更为陡峭,提示了平均低血糖增加了死亡

风险<sup>[7]</sup>。Currie 等<sup>[8]</sup>的对 2 型糖尿病患者研究发现糖化血红蛋白水平与其全因死亡率也存在 U 型曲线关系,在日本的一个多中心临床研究中,已接受冠状动脉血运重建的非糖尿病患者和糖化血红蛋白控制在 6%~7% 糖尿病患者的心血管死亡、心肌梗死、冠状动脉血运重建后的卒中等复合终点的发生率相似,而糖化血红蛋白 $< 6.0\%$  以及具有较高糖化血红蛋白值(7%~8%、 $> 8\%$ ) 的糖尿病患者的复合终点率明显偏高,并且糖化血红蛋白 $< 6.0\%$  的患者与这些血糖控制相对差的患者相比,其复合终点发生率相似甚至更高<sup>[9]</sup>。

## 2 强化降糖导致的低血糖与心血管疾病的预后

强化血糖控制能够使患者的糖化血红蛋白(HbA1c)更接近正常范围,同时更好地降低整体的平均血糖水平,但这也显著增加了低血糖的发生,甚至导致了住院时间的延长、死亡率的增高。强化血糖控制能够减少某些心血管疾病事件(如非致命性心肌梗死),却不能减少心血管死亡风险以及降低全因死亡率。强化血糖控制所能减少糖尿病患者心血管疾病风险的这种获益仅局限于病程短、还未发生冠心病的年轻患者。强化血糖控制,明显增加了低血糖事件,特别是复杂的胰岛素方案,在 Scherthaner 等<sup>[10]</sup>的研究中,低血糖发生的风险就升高了 5 倍,Matilla 等<sup>[11]</sup>的研究也发现,强化血糖控制组发生严重低血糖的风险至少是普通血糖控制组的 2 倍,尤其是 2 型糖尿病患者,会有更严重的低血糖事件,这就增加了患者出现不良后果的风险。

一项对 ACCORD 研究的后续分析显示,虽然低血糖不能解释强化血糖控制组死亡率增高的原因,但是无论是在血糖强化控制组还是普通治疗组,严重的症状性低血糖与患者的死亡风险增加均是相关的<sup>[12]</sup>。另外,对 VADT 试验的进一步研究发现,在对血糖控制的两组患者中,过去 90 天内出现的严重低血糖事件都是主要终点事件(心肌梗死、卒中、心血管死亡、心肌血运重建术、心衰再入院及缺血性截肢)发生的强烈预测因子<sup>[13]</sup>。在澳大利亚一个大型的多中心随机对照试验(NICE-SUGAR)中<sup>[14]</sup>,按照不同的标准控制重症监护室(ICU)患者的血糖,严格控制血糖组(4.5~6.0 mmol/L)与标准控制( $< 10.0$  mmol/L)组相比,严重的低血糖( $< 2.2$  mmol/L)的发生更为常见(6.8%比 0.5%, $P < 0.001$ ),并且坚持严格控制血糖的患者 90 天的全因

死亡率较高,亚组分析发现,低血糖的死亡风险对于个体是否患有糖尿病而言却没有明显差异。这可能由于“稳定”低血糖患者血糖测试频率低、昏迷患者低血糖状态易被忽略等试验因素限制造成的,或者ICU中重症患者均处于低血糖的易损状态,掩盖了糖尿病患者原有的基础病理改变。在对ADVANCE试验的研究中,普通治疗组与强化治疗组伴有严重低血糖患者的死亡率均有相对升高<sup>[15]</sup>。但是,低血糖和死亡率之间的关联要复杂得多,强化治疗组严重低血糖发生频率与普通组相比更高(2.7%比1.5%)<sup>[15]</sup>,而严重低血糖患者的相对死亡风险在普通治疗组却高于强化组(2.87比1.28)<sup>[16]</sup>。其原因可能是受试患者严重低血糖发病率低、代表性差,受试人群的基础病变轻、调节能力好、降糖获益大,抵消掩盖了低血糖的负面影响;但是这也可能说明其死亡率可能与低血糖患者特征有关,而与治疗方案无关。

所以,在积极努力控制患者血糖水平时应坚持个体化治疗,综合考虑患者的年龄、病情、并发症等危险因素,采用适当的降糖方案,同时积极避免低血糖的诱导。

### 3 低血糖影响心血管疾病的机制

血糖降低引起多个对抗调节反应,胰岛 $\beta$ 细胞的胰岛素分泌减少, $\alpha$ 细胞胰高血糖素分泌增加,交感神经兴奋肾上腺素和去甲肾上腺素的血浆浓度急性升高,促肾上腺皮质激素/糖皮质激素分泌增加。低血糖间接影响炎症反应、血管内皮功能、凝血和纤维蛋白溶解功能、心肌电生理的改变以及自主神经的病变,这些反应对心血管疾病的发病率和死亡率存在潜性的不利影响。

#### 3.1 炎症反应、内皮功能及血凝

冠心病的形成、进展与其炎症反应存在密切联系,而低血糖会诱导C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、内皮素1等炎症标志物的释放和增加<sup>[17,18]</sup>,低血糖时血管黏附因子(ICAM、VCAM、E-选择素)、血管内皮生长因子(VEGF)、IL-6、CRP等物质的增多会进一步促进炎症反应<sup>[19,20]</sup>,从而促进冠状动脉内斑块的演变和进展。在炎症反应过程中,中性粒细胞激活以及血小板活化,会释放血管内皮生长因子(VEGF)等血管活性物质,这些炎性细胞因子会进一步损伤血管内皮,进而促进冠状动脉的粥样硬化<sup>[21]</sup>。同时,潜在的血管内皮功能障碍,导致血管舒张能力受限,

降低了其代偿能力从而增加心血管疾病的风险。另外,发生低血糖时,交感兴奋引起血液成分及血流动力学的改变,P-选择素、血管性血友病因子(vWF)、凝血因子VIII也增多,红细胞浓度升高,单核细胞血小板聚集性增加<sup>[19]</sup>,血液的黏滞度、凝固性增加,纤溶平衡系统紊乱,最终会促进血管内凝血及血栓形成,引起心肌组织的缺血。所以,炎症反应、血管内皮功能障碍以及血液成分和功能异常之间有着密切联系,当发生低血糖时这些因素的变化就增加了心血管疾病风险。

#### 3.2 低血糖诱发心律失常

夜间发作低血糖的1型糖尿病患者QTc间期延长、心率/节律紊乱,QTc间期的延长,可能会导致室性心动过速、猝死的风险升高。低血糖与这种QTc间期的延长呈显著相关,并且在低血糖期间出现PR间期缩短、ST段中度下降<sup>[22]</sup>,对于心肌梗死的2型糖尿病患者研究,低血糖很大程度上会引发房颤及室性心律失常<sup>[23]</sup>。低血糖刺激儿茶酚胺的释放,儿茶酚胺的增加会引起上述心电的变化。另外,低血糖本身可以直接作用于心脏的离子通道抑制钾外流,在临床试验中高胰岛素血症及儿茶酚胺分泌的增加,也可导致血钾降低,这些都潜在存在致心肌复极异常风险。

#### 3.3 自主神经损伤

对于糖尿病患者,其糖尿病病程比较长、各种并发症相继出现或已经潜在性存在,自主神经病变后对血糖降低的敏感性有所下降,肝、肾、心等重要器官的功能也出现减退,机体本身对维持正常血糖的调节能力已经开始下降;并且低血糖会进一步损伤自主神经及机体对抗调节低血糖的能力,这种损伤与患者死亡率增加具有直接的相关性<sup>[24-26]</sup>,如此形成一恶性循环。严重的低血糖应激反应使机体肾上腺素能神经系统活动增加,交感神经活性增强,进而引起血管痉挛、血液呈高黏滞状态以及血流速度缓慢,从而容易触发局部组织缺血事件(心绞痛、心肌梗死、猝死和卒中等)的发生。所以,低血糖会增加心血管事件的风险,尤其是病程较长的糖尿病患者,这也是对ACCORD和VADT试验研究结果的一种可能解释。

## 4 争议

Goyal等<sup>[27]</sup>对30 536名急性心肌梗死患者研究却发现,入院时低血糖虽然与30天死亡率相关,

但这种相关随着入院治疗而减弱,并且患者无论是否给予胰岛素治疗入院后出现的低血糖事件与不良后果没有明确的相关性,因此认为,低血糖可能不是急性心肌梗死患者不良预后的直接原因。低血糖与急性心肌梗死患者的死亡率增加确有相关性,但是这种相关风险可能只限于自发性低血糖的患者,而应用胰岛素治疗后的医源性低血糖与其较高的死亡率风险却不相关<sup>[28]</sup>。DIGAMI 2 数据分析,1 253 例急性心肌梗死的 2 型糖尿病患者平均随访 2.1 年,院内初期出现的低血糖与其不良预后无关并且不是未来发病率或死亡率的独立危险因素<sup>[29]</sup>。可见,低血糖对心血管疾病患者死亡率等作用仍存在争议,但是这些结果的差异多源于治疗措施的选择、低血糖的界定标准、血糖的测定方法、低血糖防护措施的有无、检测人员的训练水平以及患者人群的选定,因此,研究这个问题设计更为精细严谨的临床试验是必要的。

总而言之,低血糖严重影响心血管疾病的预后,加强对患者血糖控制的同时,应当积极防止低血糖的发生。开展低血糖致冠心病机制的研究以及对低血糖患者进行危险分层,将有利于提高对低血糖的认识、实施个体化治疗以及改善心血管疾病的预后。

#### [参考文献]

[1] Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(13): 1 255-261.

[2] Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al. Research correspondence: U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 178-180.

[3] Li DB, Hua Q, Guo J, et al. Admission glucose level and in-hospital outcomes in diabetic and non-diabetic patients with ST-elevation acute myocardial infarction[J]. *Intern Med*, 2011, 50(21): 2 471-475.

[4] Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, et al. Is hypoglycaemia a marker for increased long-term mortality risk in patients with coronary artery disease? An 8-year follow-up [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2004, 11(2): 135-143.

[5] Yang SW, Zhou YJ, Nie XM, et al. Effect of abnormal fasting plasma glucose level on all-cause mortality in older patients with acute myocardial infarction: results from the Beijing Elderly Acute Myocardial Infarction Study (BEA-

MIS)[J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(2): 94-104.

[6] Nusca A, Patti G, Marino F, et al. Prognostic role of pre-procedural glucose levels on short- and long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary revascularization[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011 Jun 16. doi: 10.1002/ccd.23185.

[7] Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk[J]. *Circulation*, 2008, 117(8): 1 018-027.

[8] Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes; a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2010, 375: 481-489.

[9] Ehara N, Morimoto T, Furukawa Y, et al. Effect of baseline glycemic level on long-term cardiovascular outcomes after coronary revascularization therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with hypoglycemic agents[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105: 960-966.

[10] Scherthaner G. Diabetes and Cardiovascular Disease: Is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGAR [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2010, 160(1-2): 8-19.

[11] Mattila TK and de Boer A. Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2010, 70(17): 2 229-245.

[12] 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: b4 909.

[13] Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 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[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32: 187-192.

[14] Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1 283-297.

[15] ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2 560-572.

[16] Desouza CV, Bolli GB, Fonseca, V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events [J]. *Diabetes Care*,

- 2010, 33(6): 1 389-394.
- [17] Galloway PJ, Thomson GA, Fisher BM, et al. Insulin-induced hypoglycemia induces a rise in C-reactive protein [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23: 861-862.
- [18] Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Kitabchi AE, et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects [J]. *Metabolism*, 2009, 58: 443-448.
- [19] Wright RJ, Newby DE, Stirling D, et al. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation; putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): p1 591-597.
- [20] Gogitidze JN, Hedrington MS, Briscoe VJ, et al. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1 529-535.
- [21] Dantz D, Bewersdorf J, Fruehwald-Schultes B, et al. Vascular endothelial growth factor: a novel endocrine defensive response to hypoglycemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 835-840.
- [22] Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Huopio H, et al. Electrocardiographic alterations during hyperinsulinemic hypoglycemia in healthy subjects [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2008, 13: 97-105.
- [23] Karpenko AI, Moskalenko VV. Some clinical-pathogenetical characteristics of arrhythmias in patients with myocardial infarction and diabetes mellitus type 2 [J]. *Lik Sprava*, 2010, (3-4): 63-68.
- [24] Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1 895-901.
- [25] Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54: 3 592-601.
- [26] Adler GK, Bonyhay I, Failing H, et al. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control [J]. *Diabetes* 2009, 58: 360-366.
- [27] Goyal A, Mehta SR, Diaz R, et al. Differential clinical outcomes associated with hypoglycemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2009, 120(24): 2 429-437.
- [28] Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2009, 301(15): 1 556-564.
- [29] Mellbin LG, Malmberg K, Waldenstrom A, et al. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial [J]. *Heart*, 2009, 95(9): 721-727.

(此文编辑 李小玲)