

低血糖與心血管疾病

盧英立 黃建寧

中山醫學大學附設醫院 內科部內分泌新陳代謝科

摘要

低血糖 (hypoglycemia) 一直是糖尿病患者血糖控制的一大障礙，讓醫療從業人員對於積極血糖管控顯得投鼠忌器。一些大型的臨床試驗已經證實積極的血糖控制可以降低小血管疾病 (microvascular disease)，但對於是否能有效降低大血管疾病 (macrovascular disease) 的證據則還不充分。最近一些大型的臨床試驗，針對病史較久的糖尿病患者，發現積極的血糖控制對於心血管疾病，可能是沒有好處，甚至是有害的。於是治療過程的低血糖，到底是不是元兇，受到廣泛的討論。低血糖會造成交感腎上腺的活化 (sympathoadrenal activation)、心臟再極化異常 (abnormal cardiac repolarization)、血栓形成增加 (increased thrombogenesis)、發炎反應 (inflammation)、內皮細胞功能異常 (endothelial dysfunction)，以及心臟自主神經功能失調 (impaired cardiac autonomic function)。從大型臨床試驗分析 (ACCORD 及 ADVANCE)，低血糖雖無法解釋積極血糖控制組較多的死亡率或抵銷了積極血糖管控的好處，卻發現不管是對照組或積極血糖管控組，發生嚴重低血糖的患者，大血管疾病、小血管疾病、任何原因造成的死亡及非心血管疾病的發生率，相較未發生嚴重低血糖的患者，均呈有意義的升高。故雖然無法確定低血糖與心血管疾病的因果關係，但低血糖對於糖尿病程長的患者，的確是一個代表預後不好的標記。

關鍵詞：低血糖 (Hypoglycemia)
心血管疾病 (Cardiovascular disease)
糖尿病 (Diabetes mellitus)
小血管疾病 (Microvascular disease)
大血管疾病 (Macrovascular disease)

前言

糖尿病患者較非糖尿病的族群其小血管或大血管的併發症皆明顯的增加。一些大型的臨床試驗已經證實積極的血糖控制可以降低小血管疾病，但是否能有效降低大血管疾病的證據則還不充分。最近一些大型的臨床試驗

(ACCORD、ADVANCE、VADT)¹，針對病史較久的糖尿病患者，發現積極的血糖控制對於心血管疾病，可能是沒有好處，甚至是有害的。血糖管控過程中產生的低血糖，是不是會造成死亡率增加或抵消了積極血糖管控的好處，引發諸多討論。當然，造成低血糖的原因²，除了藥物外 (胰島素、口服降血糖藥、酒精)，肝臟

衰竭、心臟衰竭、腎臟衰竭、嚴重感染症、某些惡性腫瘤、腎上腺功能不足、甲狀腺功能低下、營養不良、胰島素瘤 (insulinoma)、自體免疫等等，均會造成低血糖。傳統低血糖的定義是根據 Whipple's triad。現今低血糖的定義則是血漿葡萄糖值小於 70 mg/dL。低血糖 (hypoglycemia) 一直是糖尿病患者血糖控制的一大障礙，讓醫療從業人員對於積極血糖管控顯得投鼠忌器。第一型糖尿病的大型臨床試驗 (DCCT) 顯示積極血糖管控組嚴重低血糖發生率為 65%，對照組為 35%³。第二型糖尿病的大型臨床試驗 (UKPDS) 顯示嚴重低血糖發生率在對照組、口服降血糖藥組 (glibenclamide)、胰島素組分別為 0.7%、1.4%、1.8%⁴。在 4-T study⁵ 發現嚴重低血糖發生率以餐前胰島素組 (prandial insulin group) 最高，基礎胰島素組 (basal insulin group) 最低，預混型胰島素組 (biphasic insulin group) 則介於中間。低血糖的發生率和糖尿病的病史及胰島素使用持續的時間呈正相關⁶，第一型糖尿病明顯大於第二型糖尿病。然而，第二型糖尿病隨著病程及胰島素使用期間的增加，低血糖的發生率會趨近於第一型糖尿病⁷。事實上，低血糖的發生率可能是被低估的，因為有些患者可能有低血糖不自覺症或在早期已自行矯正而未列入紀錄。

在本文中，藉由誘發低血糖來定量血液中一些分子的濃度變化，探討低血糖和血管事件 (vascular events) 可能的機轉。並以兩大臨床試驗 (ACCORD 及 ADVANCE) 來探討嚴重低血糖和血管事件及死亡率的關係。最後綜合早期 (UKPDS 33、UKPDS 34) 與最近的大型臨床試驗 (ACCORD、ADVANCE、VADT)，來闡述目前對於積極血糖控制的方針。

低血糖造成心血管疾病可能的機轉

低血糖時會誘發一些反向調控反應，包括胰島素分泌下降，生糖素 (glucagon) 分泌上升，血漿中腎上腺素 (epinephrine) 及正腎上腺素 (norepinephrine) 濃度增加，以及腎上腺皮質素 (cortisol) 上升。除了上述的反應外，低血糖還會影響發炎性細胞動素 (inflammatory cytokine)，

血管內皮功能 (endothelial function)，以及改變血小板的凝集⁸。

一、交感腎上腺的活化 (sympathoadrenal activation)

低血糖時刺激腎上腺素及正腎上腺素的分泌，使心臟收縮力增加，心輸出量增加，心臟作功於是增加。對於已經有冠狀動脈心臟病的人，會惡化心肌的缺血⁹。一些研究發現低血糖時心電圖會有 QT 間隔延長 (prolonged QTc) 及 ST 段 (ST segment) 下降的情形，這些變化容易造成心室頻脈及猝死¹⁰。也有一些專家認為胰島素所造成的低血糖及當時所釋放的兒茶酚胺會造成低血鉀，因此使心臟再極化異常¹¹，造成心律不整。

二、發炎反應，血液凝集系統異常，及內皮細胞功能異常

發炎反應已知和糖尿病及心血管疾病有關。低血糖時，數種發炎的指標如 CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 、endothelin-1 等均會上升¹²。這些發炎性細胞動素的增加會造成內皮細胞的傷害以及凝血功能的異常，心血管疾病的風險於是增加。內皮血管生長因子 (VEGF) 在低血糖後亦會上升¹³。有些細胞動素如 IL-1，會經由正向回饋而加重低血糖¹⁴。

有一個小型的研究試圖找出低血糖時造成血管傷害的可能物質，找了 16 個健康的個體及 16 個第一型糖尿病的病人。每一組均接受胰島素的輸注，一次保持正常血糖，另一次則誘發低血糖¹⁵。結果發現，在健康的個體，血液中 platelet-monocyte aggregation 的活性及 P-selectin 的濃度在低血糖後均會增加。這代表血小板的活化。代表發炎反應的 CD40 在低血糖後的 24 小時在血液中達到高點。同時發現，在胰島素的輸注下保持正常血糖，血液中 sCD40L (soluble CD40 ligand)、tPA、P-selectin 均會下降。在第一型糖尿病的病人，血液中 CD40 的表現及 sCD40L 的濃度在低血糖時均會增加。Platelet-monocyte aggregation 的活性也在低血糖後 24 小時後增加。同樣的，在胰島素的輸注下保持正常血糖，血液中 P-selectin 及 vWF 濃度均下降。因此，低血糖不管在健康的個體或糖尿病的病

人，均會造成發炎反應及血小板、內皮細胞功能的異常。而在胰島素的輸注下避免低血糖，也許有抗發炎，抗動脈粥狀化的效果。

由上述兩點，低血糖時可能透過下列幾種機轉而造成心血管疾病 (圖一)⁸：1. 交感腎上腺的活化 (sympathoadrenal activation)：經由兒茶酚胺；2. 心臟再極化異常 (abnormal cardiac repolarization)，造成心律不整；3. 血栓形成增加 (increased thrombogenesis)：經由 platelet-monocyte aggregation 及 P-selectin；4. 發炎反應 (inflammation)：血液中 CD40、sCD40L、CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 的濃度增加；5. 內皮細胞功能異常 (endothelial dysfunction)：endothelin-1、tPA、vWF 的作用；6. 心臟自主神經功能失調 (impaired cardiac autonomic function)¹⁶。

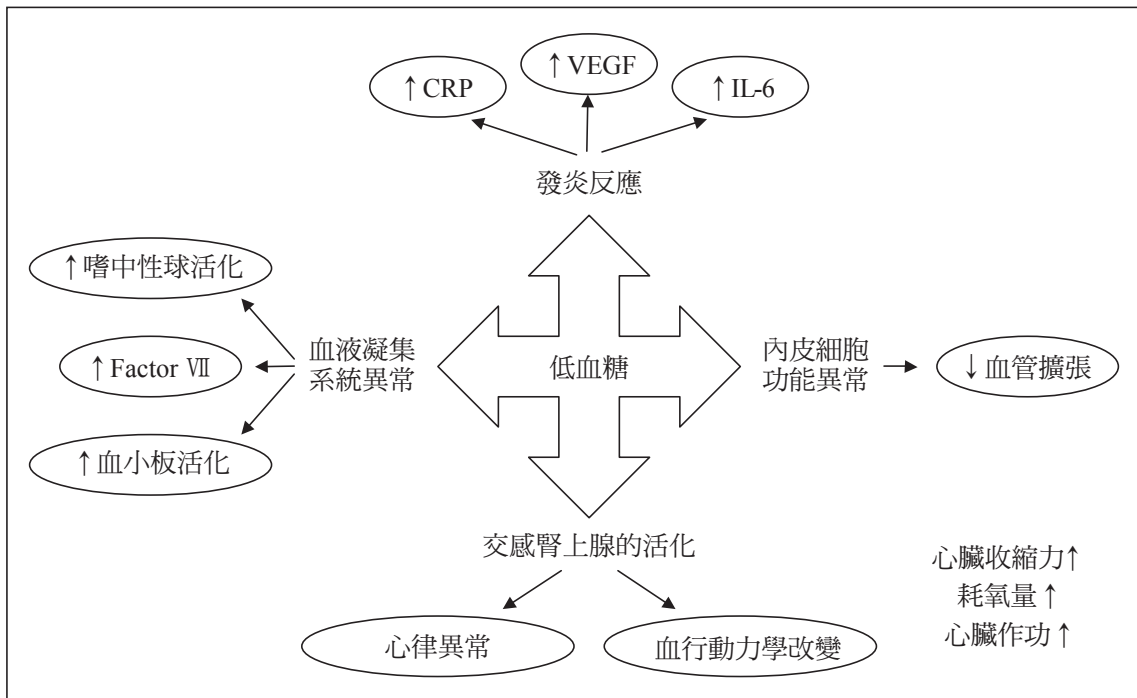
從大型臨床試驗中探討低血糖與心血管疾病或死亡率的關係

雖然低血糖和心血管疾病的關係早在西元 1932 年已被提出¹⁷，但一直未被深入研究。直到最近幾個大型的臨床試驗 (ACCORD、ADVANCE、VADT)¹，針對病史較久的糖尿病患者，發現積極的血糖控制對於心血管疾病，

可能是沒有好處，甚至是有害的。因此血糖管控過程中產生的低血糖，是不是會造成死亡率增加或抵消了積極血糖管控的好處，受到廣泛的討論。以下將以兩大臨床試驗 (ACCORD 及 ADVANCE) 來探討嚴重低血糖和血管事件及死亡率的關係。

一、ACCORD

ACCORD study 主要是一個總共 10,251 人參與的大型臨床試驗¹⁸，參與的個體其糖尿病病程約 10 年，其中 35% 已知有心血管疾病。隨機分成兩組，一組為嚴格血糖控制，另一組則為一般標準控制，要看嚴格血糖控制對於已經有心血管疾病或心血管危險因子的第二型糖尿病病人，是否能降低心血管事件的發生率。追蹤 3.5 年後，主要結果 (非致命性心肌梗塞、非致命性中風、死於心血管疾病) 在嚴格血糖控制組並沒有顯著的好處 (風險比為 0.90，95% 信賴區間為 0.78 到 1.04，P 值為 0.16)。最震撼的是，任何原因的死亡率在嚴格血糖控制組居然是增加的 (風險比為 1.22，95% 信賴區間為 1.01 到 1.46，P 值為 0.04)。同時發現嚴格血糖控制組發生嚴重低血糖的頻率較高 (16.2% 及 5.1%)。於是，我們根據 ACCORD study 來探討嚴重低血糖和



圖一：低血糖造成心血管疾病可能的機轉。⁸

死亡率的關係¹⁹。結果發現，不管是嚴格血糖控制組或是一般標準控制組，發生過嚴重低血糖者，死亡率均較沒發生過低血糖者高¹⁹（嚴格血糖控制組風險比為 1.41，95% 信賴區間為 1.03 到 1.93；一般標準控制組風險比為 2.30，95% 信賴區間為 1.46 到 3.65）。同時也發現在一般標準控制組若發生嚴重低血糖者，其年死亡率會較嚴格血糖控制組發生嚴重低血糖者高（3.7% 及 2.8%，但統計上不顯著）。因此，嚴格血糖控制會增加嚴重低血糖的發生率，不管是嚴格血糖控制或是一般標準控制，只要發生過嚴重低血糖，其死亡率便會增加。但弔詭的是，以所有發生過嚴重低血糖者來統計，在一般標準控制組卻有較高的死亡率，雖然統計上並不顯著。故低血糖的確和死亡率有關係，但無法用來解釋為何 ACCORD 嚴格血糖控制組會有較高的死亡率。

二、ADVANCE

ADVANCE study 也是一個有 11,140 人參與的大型臨床試驗²⁰，參與的個體其糖尿病病程約 8 年，其中 32% 已知有心血管疾病，隨機分成兩組，一組為嚴格血糖控制，另一組則為一般標準控制，要看嚴格血糖控制對於病程已久的第二型糖尿病病人，是否能降低大小血管事件的發生率。追蹤約 5 年後，糖化血色素在嚴格血糖控制組及一般標準控制組分別為 6.3% 及 7.0%。主要結果（大血管加小血管事件）在嚴格血糖控制組有顯著的好處（風險比為 0.90，95% 信賴區間為 0.82 到 0.98，P 值為 0.01）。然而，如果單以大血管事件來看，則沒有顯著的好處（風險比為 0.94，95% 信賴區間為 0.84 到 1.06，P 值為 0.32）。最近新英格蘭醫學期刊有一篇根據 ADVANCE study 的結果來分析嚴重低血糖和血管事件及死亡率²¹的關係。嚴格血糖控制組較一般標準控制組有較多嚴重低血糖的發生率（2.7% 及 1.5%）。在嚴格血糖控制組，嚴重低血糖的發生率隨著時間而增加，即進入臨床試驗愈久，愈容易發生嚴重低血糖；相對於嚴格血糖控制組，一般標準控制組嚴重低血糖的發生率則較為穩定，不隨時間而增加。這似乎意味著嚴格血糖控制組是因為隨著時間血糖控

制趨於正常而發生嚴重低血糖，但一般標準控制組發生低血糖則和本身的大小血管疾病或非血管疾病有關。統計嚴重低血糖與其之後發生不良臨床事件的平均時間：死於非心血管疾病者、發生小血管事件者、任何原因死亡者、死於心血管疾病者、發生大血管事件者分別為 0.74 年、0.99 年、1.05 年、1.31 年、1.56 年。相似於 ACCORD study，不管是嚴格血糖控制組還是一般標準控制組，曾經發生過嚴重低血糖者，有較高且顯著的死亡率，而且在一般標準控制組更高。更進一步探討，單一次嚴重低血糖其任何原因造成的死亡風險比為 1.57，95% 信賴區間為 1.02 到 2.41；二次或二次以上嚴重低血糖其風險比為 1.24，95% 信賴區間為 0.58 到 2.68。拿兩者的風險比來比較，P 值大於 0.10。所以嚴重低血糖和不良臨床事件之間並沒有劑量效應（dose-response），也就是說不會嚴重低血糖次數愈多，心血管事件或死亡率就愈高。除了劑量效應，更分析嚴重低血糖和之後的不良臨床事件是否和時間有關係，因此比較嚴重低血糖後三個月及六個月各種不良臨床事件的風險比。結果發現不管是三個月還是六個月，各種不良臨床事件均較未發生嚴重低血糖者有意義的增加。然而各種不良臨床事件如大血管事件、小血管事件、死亡率等的風險比在三個月及六個月並無顯著差異（亦即拿各種不良臨床事件的三個月及六個月的風險比來比較，P 值均大於 0.05）。故嚴重低血糖的確和大小血管疾病或任何原因造成的死亡有密切的關係，不管在嚴格血糖控制組或是一般標準控制組。然而，根據以上的分析，嚴重低血糖和心血管疾病或死亡率似乎缺乏明顯的因果關係，因此目前只能說嚴重低血糖是一個代表預後不好的標記。

到底嚴重低血糖會不會造成心血管疾病或死亡的增加呢？如果以低血糖時所誘發的一些反應如發炎反應，血栓形成增加，或內皮細胞功能異常來看，的確是會造成某種程度的血管傷害。然而，年紀大及糖尿病本身也是心血管疾病的危險因子。低血糖和之後的不良臨床事件，除了心血管事件增加，非心血管事件亦增加。因此低血糖會不會直接造成心血管疾病或

死亡的增加還是不能確立。由大型的臨床試驗來看，ADVANCE study 中，從嚴重低血糖到任何原因造成的死亡平均是 1.05 年，比到大血管事件的 1.56 年還短，這似乎暗示病人罹患嚴重低血糖是處在一個重病的狀態。況且，嚴重低血糖和心血管疾病或死亡也沒有劑量效應和時間上的因果關係，從目前的證據看來，不能說低血糖會直接造成心血管疾病或死亡。不管是 ACCORD study 還是 ADVANCE study，那些發生過嚴重低血糖者，都是在一般標準控制組年死亡率較高，這也許可以用低血糖所造成的血糖波動 (glucose variability) 來解釋。

綜合早期與最近的大型臨床試驗的結果

將早期的 UKPDS 33、UKPDS 34 及最近的 ACCORD、ADVANCE、VADT 等大型臨床試驗綜合分析²²，嚴重低血糖也是在嚴格血糖控制組呈現有意義的增加。對於非致死性的心肌梗塞，在嚴格血糖控制組有意義的減少。然而，心血管死亡率及任何原因造成的死亡雖在嚴格血糖控制組有稍微降低的趨勢，但統計上卻不顯著。當然，綜合分析中每個臨床試驗所選擇的個體條件不盡相同，但整體看來，嚴格血糖控制對糖尿病病人是有好處的，只是血糖控制的目標，應個別化 (individualize) 考量。低血糖無法用來解釋 ACCORD 嚴格血糖控制組為何會有較高的死亡率，低血糖和各種不良臨床事件的因果關係也尚未確立。臨床上，盡其所能將病人的血糖管控在合理的範圍並避免低血糖，應該能使糖尿病患者得到最大的好處。

結論

低血糖可能造成心血管事件的機轉包括交感腎上腺的活化，心臟再極化異常，血栓形成增加，發炎反應，內皮細胞功能異常，心臟自主神經功能失調。從大型臨床試驗分析，嚴重低血糖和大血管疾病、小血管疾病、任何原因造成的死亡及非心血管疾病的發生率，相較未發生嚴重低血糖的患者，均呈有意義的升高。然而，卻沒有明顯的劑量效應和時間上的因果

關係。目前的證據顯示，低血糖對於糖尿病程長的患者，的確是一個代表預後不好的標記。

參考文獻

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S11-61.
2. Philip EC. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Henry MK, Shlomo M, Kenneth SP, et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Co. 2008; 1503-33.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46: 271-86.
4. Gore MO, McGuire DK. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS): cardiovascular observation in context. *Diab Vasc Dis Res* 2009; 6: 53-5.
5. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three – year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1736-47.
6. UK Hypoglycemia Study Group. Risk of hypoglycemia in type 1 and 2 diabetes: effect of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50: 1140-47.
7. Cryer PE. Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemic management of diabetes. *Endor Pract* 2008; 14: 750-6.
8. Cyrus VD, Geremia BB, Vivian F. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33: 1389-94.
9. Egeli ES, Berkmen R. Action of hypoglycemia on coronary insufficiency and mechanism of ECG alterations. *Am Heart J* 1960; 59:527-40.
10. Laitinen T, Lyyra LT, Huopio H, et al. Electrocardiographic alterations during hyperinsulinemic hypoglycemia in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; 13: 97-105.
11. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, et al. Mechanism of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: 1469-74.
12. Razavi NL, Kitabochi AE, Stentz FB, et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 2009; 58: 443-8.
13. Dantz D, Bewersdorf J, Fruehwald SB, et al. Vascular endothelial growth factor: a novel endocrine defensive response to hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 835-40.
14. Del RA, Roggero E, Randolph A, et al. IL-1 resets glucose homeostasis at central levels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 16039-44.
15. Rohana JW, David EN, David S, et al. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1591-7.
16. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, et al. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes* 2009; 58:360-6.
17. Strouse SSS, Katz LN, Rubinfield SH. Treatment of older

- diabetic patients with cardiovascular disease. JAMA 1932; 98: 1703-6.
18. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-59.
 19. Denise EB, Michael EM, Richard MB, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010; 340: b4909.
 20. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72.
 21. The ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010; 363: 1410-8.
 22. Tanika NK, Lydia AB, Vivian AF, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Ann Intern Med. 2009; 151: 394-403.

Hypoglycemia and Cardiovascular Disease

Ying-Li Lu, and Chien-Ning Huang

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Chung Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan*

Hypoglycemia is always a barrier to control blood sugar in patients with diabetes. It makes physicians to have scruples in intensive glycemic control. Some large clinical trials have proven that intensive glycemic control could lower the rate of microvascular disease. However, it is still controversial for macrovascular disease. Recent large clinical trials looking at intensive glycemic control have shown no benefit or potential harm in patients with a longer duration of diabetes. Thus, hypoglycemia as a risk factor for cardiovascular events is a topic of much debate. Hypoglycemia causes sympathoadrenal activation, abnormal cardiac repolarization, increased thrombogenesis, inflammation, endothelial dysfunction, and impaired cardiac autonomic function. Despite hypoglycemia was not a likely explanation for the excess mortality in the ACCORD trial and no survival benefit in the ADVANCE trial, it was true both in standard glucose control and intensive glucose control that hypoglycemia was clearly associated with increased macrovascular, microvascular, and death from both cardiovascular and noncardiovascular causes. In conclusion, hypoglycemia is really a marker of vulnerability to a wide range of adverse clinical outcomes. But current evidences cannot make sure that hypoglycemia has a direct cause of these outcomes. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 115-120)