

糖尿病肾病患者低血糖症的病理生理学分析及防治要点

赵敬娜, 王丽英, 钟志芳, 苏香彪, 罗 莉

北京大学国际医院血液净化中心, 北京

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月31日

摘 要

血液透析(hemodialysis, HD)中低血糖是HD的常见并发症, 本文对低血糖发病机制及处理相关的最新文献进行复习, 对肾脏在机体血糖稳定中所起的作用, 肾衰时低血糖发生的过程与机理, 防治要点主要是针对抗糖尿病制剂的选择, 剂量调节, 新的药物如SGLT2抑制剂的应用等, 并对血透引起的低血糖症的机理与危害进行讨论。

关键词

糖尿病肾病, 血液透析, 低血糖, 预防

Pathophysiological Analysis and Prevention of Hypoglycemia in Diabetic Nephropathy Patients

Jingna Zhao, Liying Wang, Zhifang Zhong, Xingbiao Su, Li Luo

Blood Purification Center, International Hospital, Peking University, Beijing

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 31st, 2023

Abstract

Hypoglycemia in hemodialysis (HD) is a common complication of HD. This paper reviews the latest literature on the pathogenesis and treatment of hypoglycemia, and discusses the role of kidney in stabilizing blood sugar, the process and mechanism of hypoglycemia in renal failure, the key points of prevention and treatment, such as the selection of antidiabetic agents, dosage adjustment, ap-

plication of new drugs such as SGLT2 inhibitors, etc., and discusses the mechanism and harm of hypoglycemia caused by hemodialysis.

Keywords

Diabetic Nephropathy, Hemodialysis, Hypoglycemia, Prevent

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

当前对透析低血糖症的报道虽然很多,但是文章综述少,对其病因学讨论尚欠缺从病理的深度分析,本文着重从肾脏在机体血糖稳定中所起的作用,肾衰时低血糖发生的过程与机理,而防治要点主要是针对抗糖尿病制剂的选择,剂量调节,新的药物如钠葡萄糖共转运蛋白 2 (the sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2)抑制剂的的应用等,并对血透引起的低血糖症的机理与危害进行讨论。

2. 糖尿病肾病(DN)低血糖症的发生率及其危害

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的并发症之一,是慢性肾脏病(chronic kidney discasos, CKD)的首要原因[1],血液透析(hemodialysis, HD)是慢性肾功能衰竭患者延续生命的主要治疗方法,低血糖是 DN 血液透析患者常见并发症之一,其发生率可达 16.9%~47.6% [2]。透析中反复发生低血糖直接影响生存率和生活质量[3] [4],损伤心脑血管等重要器官,血糖较高的患者感染机率增加,血脂代谢受影响,动脉粥样硬化较严重,低血糖、高血糖不仅不利于保护 CKD 患者残余肾功能,还会增加其心血管事件和全因死亡率[5]。低血糖症也与药物副作用有关的因素,接受胰岛素,磺脲类降糖药物和格列奈特治疗的患者低血糖症可导致跌倒,骨折,抑郁,心律不齐和生活质量下降,严重的低血糖症是痴呆和认知能力下降的危险因素[6]。研究报告称,因低血糖而需要住院的患者死亡率为 32% [7]。这种增加的风险归因于葡萄糖体内稳态的改变,导致肾脏糖异生减少,胰岛素和药物耐受性改变。Mattishent K [8]纳入了 44 项研究,涉及 2,507,434 名参与者,荟萃分析:使用降糖药治疗的老年患者发生与低血糖相关的严重不良事件,研究显示,低血糖与死亡,痴呆,大血管和微血管并发症,心血管死亡,跌倒和骨折之间存在显著关联。低血糖与心律不齐之间的潜在联系,这可能部分解释了低血糖后心肌梗塞,中风,跌倒和死亡风险增加有关。对患有严重低血糖症的患者进行的放射学研究表明,海马和颞区,大脑皮层,黑质和基底神经节的神经元对低血糖症特别敏感[9]。认知能力下降可能反过来使年老体弱的人容易因血糖过低而跌倒,骨折和死亡。尤其是在发生低血糖事件后的近期内。在这一弱势人群中,应避免低血糖发作。

3. 肾脏在维持机体血糖稳定中发挥的作用

3.1. 肾葡萄糖稳态的概论

人的肾脏通过三种不同的机制参与葡萄糖稳态的调节和糖尿病中发现的异常,通过糖异生作用将葡萄糖释放到循环中,从循环以满足其能源需求,从肾小球滤液中重新吸收葡萄糖到循环中以保存葡萄糖。血浆葡萄糖浓度由葡萄糖进入循环中去除的相对速率决定。通常,尽管葡萄糖向循环中的输送速率(例如进餐)和组织对葡萄糖的需求(例如在运动期间)每日波动很大,但血浆水平在一整天都保持在相对狭窄的

范围内。进餐后最高血浆浓度通常 $< 9.0 \text{ mmol/L}$ [10], 中度禁食或运动后的最低血浆浓度通常为 $> 3.0 \text{ mmol/L}$ [11] [12]。一方面, 人体必须防御高血糖症, 高血糖症与慢性影响(包括视网膜病, 神经病变, 肾病和过早的动脉粥样硬化)和急性影响有关(包括糖尿病性酮症酸中毒和高渗性高血糖症, 具有明显的发病率和死亡率); 另一方面, 人体还必须防御低血糖症, 因为低血糖症会引起心律不齐, 神经功能障碍, 昏迷, 癫痫发作和死亡[13]。脑功能特别取决于血浆葡萄糖水平是否充足, 因为脑无法存储或产生葡萄糖, 并且替代能源要么供不应求(例如酮体), 要么无法通过血脑屏障。

血浆葡萄糖浓度的精确调节是主要由激素和神经因素决定, 它们调节葡萄糖的内源性产生。急性葡萄糖调节机制涉及胰岛素, 胰高血糖素和儿茶酚胺, 它们可能在几分钟内影响血浆葡萄糖水平的变化。胰岛素通过直接的酶活化/失活, 以及减少糖原异生性底物的可用性和对糖原异生性激活剂的作用来抑制肝脏和肾脏中的葡萄糖释放[14]。胰高血糖素对肾脏没有影响, 但是会增加肝脏的糖异生和糖原分解作用。儿茶酚胺具有多种急性作用, 包括刺激肾葡萄糖释放, 抑制胰岛素分泌, 刺激胰高血糖素分泌, 增加糖原异生底物供应, 刺激脂解作用和降低组织葡萄糖摄取。

生长激素, 甲状腺激素和皮质醇可通过改变肝脏, 肾脏, 脂肪组织和肌肉对胰岛素, 胰高血糖素和儿茶酚胺的敏感性以及改变关键酶的活性来影响葡萄糖水平, 这些酶影响糖原的储存和代谢。糖异生性前体(乳酸, 糖原和氨基酸)的可用性。在吸收后状态下, 组织对葡萄糖的吸收在很大程度上取决于组织需求和周围血浆葡萄糖浓度的质量作用效应, 并在较小程度上取决于胰岛素和反调节激素(例如甲状腺激素, 生长激素, 儿茶酚胺和皮质醇)。在这些情况下, 大多数葡萄糖的吸收发生在不需要胰岛素的组织(例如脑, 胃肠道, 肾髓质)中。然而, 在餐后状态下, 尽管胰岛素和其他激素对组织摄取葡萄糖的影响更大, 但是肝脏和肾脏中释放到循环中的葡萄糖的变化仍然非常重要。

在过夜禁食吸收后环境中, 肾脏消耗的葡萄糖约占人体所有葡萄糖消耗量的 10%。进餐后, 它们的葡萄糖利用率绝对增加。就全身葡萄糖的经济性而言, 通常认为摄入的葡萄糖中约有 45%在肝脏中转化为糖原, 约 30%被骨骼肌吸收, 后来转化为糖原, 约 15%被脑吸收, 约 5%被脂肪组织吸收, 约 10%被肾脏吸收[13] [15]。葡萄糖的代谢命运在肾脏的不同区域有所不同。由于其低的氧张力和低水平的氧化酶, 肾髓质由于其能量需求而专心使用葡萄糖。因此, 乳酸是肾脏髓质中摄取的葡萄糖的主要代谢终产物, 而不是二氧化碳和水。相反, 肾皮质具有很少的葡萄糖磷酸化能力, 但是具有高水平的氧化酶。因此, 肾脏的这一部分不会吸收和使用大量的葡萄糖, 而游离脂肪酸的氧化作用。

3.2. 肾葡萄糖吸收

除了通过糖异生和通过利用葡萄糖合成新的葡萄糖分子将葡萄糖释放到循环系统中外, 肾脏还可以通过从肾小球滤过液中重新吸收葡萄糖使葡萄糖返回循环系统来影响葡萄糖稳态。通常, 肾脏每天会过滤约 180 升血浆。由于整个 24 小时内的平均血浆葡萄糖浓度为 5.5 mmol/L (100 mg/dL), 因此每天约有 180 g 的葡萄糖被肾脏过滤。在健康个体中, 实际上所有这些物质都被重新吸收到循环系统中, 尿液中基本上不含葡萄糖。为了说明这一点, 在给定的一天中, 肾脏的重吸收是肾脏影响葡萄糖稳态的主要机制。因此, 可以预期肾小管葡萄糖重吸收的改变对葡萄糖稳态具有相当大的影响。

3.3. 糖尿病中的肾脏在维持机体血糖中发挥的作用

在糖尿病患者中, 肾脏正常影响葡萄糖稳态的所有方式都发生了改变。糖尿病患者空腹状态下肾脏向循环中释放的葡萄糖增加, 实际上, 肾糖原异生的相对增加显著大于肝糖原异生的增加。与肝脏相似, 在禁食状态下肾脏释放的葡萄糖增加是糖异生的结果[16]。进餐后, 与正常葡萄糖耐量的人群相比, 糖尿病患者的肾脏葡萄糖释放量增加更大[17]。Meyer 等发现, 在摄入 75 g 葡萄糖后的 4.5 小时内, 糖尿

病患者的全身葡萄糖出现显著大于正常个体。许多这种差异是由于内源性葡萄糖释放增加的结果。因为在糖尿病患者中,摄入葡萄糖的全身表现仅增加了 7 g。内源性葡萄糖释放增加的百分之四十是由于肾葡萄糖释放增加。这主要是由于内源性葡萄糖释放的抑制作用减弱以及所摄入葡萄糖的初始内脏螯合程度降低的程度所致。考虑到胰岛素可以调节肾葡萄糖的释放[14],对于餐后胰岛素释放减少且存在胰岛素抵抗的糖尿病患者,这种作用并不出乎意料。其他可能的解释可能包括在吸收后状态中出现的肾脏糖异生增加。在餐后状态下,糖尿病患者的组织摄取葡萄糖增加,并且其分布也发生了改变。在摄入 75 g 葡萄糖后的 4.5 小时内,肾脏对葡萄糖的摄取量增加了两倍以上,无论是糖尿病患者还是非糖尿病患者,而肌肉中的葡萄糖摄取没有显著改变。此外,较少的葡萄糖被氧化[17]。糖尿病患者的糖尿不会在正常情况下不会在非糖尿病患者中产生糖尿的血浆葡萄糖水平发生。这是糖尿病患者肾小球滤出液对葡萄糖的重吸收增加的结果。葡萄糖的最大运输量并且仅在高于正常血浆葡萄糖水平时才开始出现糖尿。

4. 抗糖尿病制剂选用

钠葡萄糖共转运蛋白 2 (the sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2)抑制剂目前正在 II 型糖尿病患者中进行临床试验,作为降低高血糖症的一种新方法。SGLT2 抑制剂的作用不应依赖胰腺 β 细胞功能,随着时间的流逝而恶化。其作用的胰岛素独立性也可能意味着降血糖发作的可能性较小。此外,这些药物的糖尿作用意味着它们可能不会导致体重增加,甚至可能导致体重减轻。SGLT2 抑制剂具有渗透性利尿作用,可能对血压升高的患者有益。理论上的安全性和耐受性问题包括多尿症,电解质失衡,尿路感染,生殖器真菌感染和肾功能损害,患有肾性糖尿病患者没有遭受这些不利影响[18][19]。

5. 血液透析过程中发生低血糖的机制

5.1. 血液透析中低血糖的定义

市面上有无糖透析液和有糖透析液,虽然使用无糖透析液能够减少细菌繁殖,但使用无糖透析液透析过程中低血糖发生风险升高,血液透析过程中血糖下降的可能原因基本归为使用无糖透析液,尤其是伴有糖尿病的规律血液透析患者[20][21]。利用无糖透析液进行血液透析时,约有 40% 患者会发生无症状低血糖(血糖低于 4 mmol/L) [22]为判定低血糖标准。有作者将低血糖定义为血糖 < 70 mg/dL,因为研究表明在此水平上会发生听觉诱发电位的下降[23],并且胰腺的 α 和 β 细胞出现了初始的生理变化[24]。

5.2. 透析过程中糖分丢失

葡萄糖属于小分子溶质,能够顺浓度梯度自由弥散到透析液中,因此在使用无糖透析液时,血液中的葡萄糖会大量丢失入透析液,而属于大分子的胰岛素则不被透出,以及透析中患者胰岛素活性的恢复,都使得透析中低血糖发生率明显上升。陈为霞[25]等人研究选取 2017 年 10 月至 2018 年 12 月江苏省多家医院,最终纳入 102 例患者,所有患者采用无糖碳酸氢盐透析液并单独采用胰岛素治疗,记录透析前、透析 1 h、透析 2 h、透析 3 h、透析结束时血糖以分析血糖变化及低血糖、高血糖发生情况,结果 102 例患者血液透析过程中血糖平均为(8.4 ± 3.2) mmol/L,其中透析前、透析 1 h、透析 2 h、透析 3 h、透析结束时平均血糖分别为(11.5 ± 5.9)、(8.0 ± 3.7)、(7.5 ± 3.2)、(7.6 ± 2.7)、(7.6 ± 2.7) mmol/L,提示伴有糖尿病的规律血液透析患者透析开始至透析 2 h 血糖呈持续下降趋势,平均血糖于透析 2 h 时达到最低值,随透析时间延长持续下降。

5.3. 透析液的因素

使用无糖透析液时,每小时丢失葡萄糖约 5.5 g [26],大部分低血糖均发生在透析 2 小时以后[27]。

有研究显示,使用无糖透析液进行血液透析 4 h,透析期间丢失葡萄糖 20~30 g [28]。张金林[29]研究,选取 52 例糖尿病肾病血液透析患者,随机分为含糖(葡萄糖浓度 5.5 mmol/L)透析液组和无糖透析液进行血液透析,对低血糖发生情况进行统计分析,结果含糖透析液组在透析时低血糖发生率低于无糖透析液组(4.88% vs 16.51%, $p < 0.01$),随着透析时间延长,无糖透析液组更易发生低血糖($p < 0.01$)。目前市面上使用无糖透析液,含糖透析液容易滋生细菌、加重脂代谢紊乱、不利于储存等缺点,故使用无糖碳酸盐透析液进行血液透析。目前无证据证明透析液的含糖量与慢性炎症存在因果关系,相反,多项研究表明,与无糖碳酸氢盐透析液相比,含糖透析液可以升高 HD 期间的血糖,降低低血糖的发生率。同时,在透析液中含有葡萄糖能提高透析液中细胞外渗透压,减少液体入细胞内,从而降低透析相关低血压的风险 [22]。

5.4. 老年人药物使用

糖尿病透析患者肾功能下降,肾脏对胰岛素的清除、排泄和灭活能力降低,胰岛素属于大分子物质,不易被透出,血液透析时如果没有改变胰岛素用量将增加低血糖的发生风险[30]。有研究认为,肾衰竭患者在接受磺脲类药物(如格列奇特)或胰岛素治疗时,最易发生严重的急性低血糖事件[31]。B 受体阻滞剂、水杨酸类药物在降低肝糖原生产的同时,可增加低血糖的发生风险[32]。美国医师协会建议,当肾小球滤过率降至 10~50 mL/min 时,胰岛素剂量减少 25%,当肾小球滤过率降至 10 mL/min 时,胰岛素剂量进一步降至 50% [33]。因此,糖尿病肾病透析患者胰岛素应遵循个体化治疗原则,从小剂量开始,根据血糖情况调整胰岛素用量,防止低血糖事件发生。糖尿病患者透析中出现低血糖,会使其不适反应加重,促使死亡率增加。

5.5. 胰岛素使用

Roma Y [34]一项回顾性研究,对 150 名需要血液透析的糖尿病住院患者进行胰岛素治疗。收集了人口统计学,基线特征和血糖数据,重点关注低血糖发作的血糖截止值分别小于 70, <54 和 <40 mg/dL。针对每位患者发生低血糖事件,分析了血液透析前后 24 小时的详细葡萄糖和胰岛素数据。使用 T 检验,单向方差分析和卡方检验进行统计分析。观察到随着胰岛素每日总剂量升高,发生低血糖的风险呈线性增加,其中近 65%的低血糖发作发生在胰岛素剂量 > 0.2 单位/kg 的情况。所有降血糖事件的大部分(61%)发生在血液透析之前的 24 小时内。I 型糖尿病与低血糖症独立相关,占总人数 19%,至少发生一次低血糖,低血糖的发生率为 82%,而 2 型糖尿病患者为 42.6% ($p = 0.003$)。低血糖事件的大部分(61%)发生在 HD 前几天,而在 HD 之后的 8 小时内发生的低血糖事件较少(14.6%)。三分之一的患者出现清晨低血糖症,在所有低血糖发作的 37%,在所有清晨低血糖发作中,大部分(63%)发生在 HD 日之前的透析日早晨。与 2 型糖尿病相比, I 型糖尿病发生低血糖的几率高 7 倍。在对重要因素进行调整后,胰岛素剂量(总剂量或基础剂量)降低至 0.25 单位/kg 时,低血糖发生率显著降低(15.8% vs 30%, $p < 0.08$)。这种低血糖发生率归因于失功肾脏无法清除外源胰岛素和口服降血糖药,导致更长的半衰期,此外,肾糖异生受损可降低对低血糖症的反应。

5.6. 营养缺乏

透析不充分和体内毒素积累可导致血液透析患者食欲减退,食欲减退是导致营养不良的重要因素,Section of Endocrinology [35]作者研究 92 例维持性血液透析患者,有 35 例(38%)通过糖尿病患者的透析营养不良评分(DMS)归为营养良好的患者,53 例(57.6%)为中度营养不良,四例(4.35%)严重营养不良。较大的比例是年龄较大(71 岁对 63 岁, $p < 0.001$),女性(57.89%对 34.29%, $p = 0.028$)和丧偶妇女(42.11%对

14.29%, $p = 0.014$), 高龄和女性易造成营养不良, 这可能由于潜在的心理疾病引起的, 例如抑郁症以及食物制备和食用中的经济或身体影响, 与衰老过程相关的许多变化可以促进营养不良, 通常与味觉和嗅觉的下降, 牙齿健康的恶化以及体育活动的减少有关, 这可能会影响营养摄入。营养不良和自主神经病变进一步减弱了对低血糖的反调节, 代谢和激素反应。营养不良在糖尿病患者中普遍存在, 需要尽早注意识别和管理。

6. 血液透析中低血糖的干预

6.1. 含糖透析液的使用

杜艺[36]等研究选择中山大学附属第五医院肾内科血液净化中心患者, 416 次透析中使用无糖透析液及葡萄糖浓度为 4.5 mmol/L 透析液的患者各时段低血糖的发生率均高于使用透析液葡萄糖浓度为 6.0 mmol/L 的患者差异有显著性, 说明血液透析可影响即刻血糖浓度且与透析液葡萄糖含量有关。Burmeister 等[26]对 20 例分别使用无糖透析液、含糖 3.5 mmol/L 透析液、含葡萄糖 5.5 mmol/L 透析液进行血液透析 DN 透析患者的研究发现, 使用无糖透析液和低糖透析液 DN 透析患者的血糖风险更高, 且含葡萄糖 5.5 mmol/L 透析液不会引起患者血糖的异常升高, 可能与含葡萄糖 5.5 mmol/L 透析液与生理血糖水平(5.5 mmol/L)接近有关。

6.2. 降糖药物使用

监测血糖 Hironori Abe [37]等对 70 名年龄在 65 岁以上, 仅接受口服治疗且糖化血红蛋白水平 $< 8\%$ 的 2 型糖尿病患者。该设备使用了快速血糖监测系统。除其他口服降糖药外, 根据所用药物的类型将患者分为三类, 并进行了比较: 服用磺脲类药物的患者; 服用格列奈类的患者; 既不服用磺脲类也不服用格列奈类的患者。FreeStyle Libre Pro, 一种用于连续血糖监测设备, 每分钟测量皮下组织液中的葡萄糖浓度, 并每 15 分钟记录一次数值。结果显示, 变异系数与低血糖发生率之间存在显著相关性, 这表明随着血糖波动幅度的增大, 低血糖发生率也更高。仅接受口服治疗的老年 2 型糖尿病患者中糖化血红蛋白引起低血糖的临界值为 6.3%, 低血糖的临界值为 6.7%。低血糖定义为葡萄糖水平 $< 70 \text{ mg/dL}$ 。接受磺脲类药物低血糖发生率之间存在显著相关性, 这表明随着血糖波动幅度的增大, 低血糖发生率也更高。磺脲类药物作用更快, 半衰期更短。因此, 磺脲类药物可以更早地增加胰岛素分泌, 并降低餐后高血糖症。其作用也将很快消退, 观察到格列奈类药物引起的低血糖持续时间比磺脲类组少。由于格列奈对降低空腹血糖的影响最小, 仅在餐后才促进胰岛素的分泌。至少对于老年人而言, 与磺脲类相比, 更适合使用格列奈类。在 2 型糖尿病患者中, 低血糖频率与糖化血红蛋白之间存在相关性, 表明低血糖频率随糖化血红蛋白降低而增加, 一旦糖化血红蛋白值下降至 6.3%或 6.7%, 就应更加注意低血糖症, 低血糖症的存在可能会促使药物调整。孔玉侠等[38]研究表明, 年龄 ≥ 60 岁是门诊 2 型糖尿病患者发生低血糖的危险因素。分析认为主要与老年人感知能力降低, 胃肠功能减弱, 多种药物作用及存在多种慢性病有关。

6.3. 静脉推注葡萄糖

在刘东[39]等研究 40 例糖尿病患者 HD 前停用或减量胰岛素, 所有患者于餐后立即开始 HD 治疗, HD 期间不进食, 第一次 HD 期间无特殊处理, 第二次 HD 于 2.5 h 输注 30 g 葡萄糖, 分别于每个时间段监测血糖, 最后 11 例出现低血糖, 占 78.6%, 非糖尿病组 10/26 出现低血糖, 占 38.5%, 于 HD 2.5 h 后经静脉给患者补充 30 g 葡萄糖, 所有患者未发生低血糖, 透析后血糖也无明显增高。HD 期间无症状性低血糖的发生率较高, 且低血糖多发生在透析 2 h 及透析结束时, 因此, 为及时发现患者低血糖, 透析过程中患者若有不适应严密监测血糖变化。

6.4. 饮食指导

饮食管理是控制血糖极其重要的一个环节,了解患者的饮食习惯,制订严格科学的饮食方案,饮食结构应适当提高蛋白、脂肪含量,减少含糖量,避免饥饿。为防止低血糖的发生,可在 HD 前适量进餐,经常有低血糖症状出现者,随身携带一些糖果或点心,HD 后期时服用可缓解症状发生,有不适症状随时告诉护士监测血糖并及时做出相应的处理。

6.5. 心理护理

老年 DN 患者因长期承受疾病折磨,经济压力大,透析预后差,社会家庭支持降低,健康状况的改变,情绪状态,透析中出现低血糖症状后患者有恐惧心理,健康信仰等因素的影响,导致患者自我管理的意愿降低。同时认知和行为能力降低,依从性差。护士应加强与患者及家属的沟通与交流,建立良好的护患关系,及时掌握心理状态予以疏导,鼓励积极乐观的心态战胜疾病,提高患者自我管理意识和能力。

7. 小结

综上所述,糖尿病 HD 患者低血糖发生率较高,年龄增大、药物使用、营养缺乏并提出相应的干预措施,含糖透析液的使用,降糖药物使用、根据血糖情况给予相应处理,饮食指导以及心理干预等。近年来糖尿病患者及糖尿病 HD 患者逐渐增多,透析中低血糖是不容忽视的,对其影响因素进行分析并提出干预措施具有重要临床意义。糖尿病的老年人还需要进行进一步的工作,以通过持续的血糖监测与监测相结合的更好的监测来建立有效的降低血糖最小化策略。通过实施诸如营养咨询和社会心理干预等预防措施,营养不良的检测对于防止进一步的营养消耗,血糖过低和患者预后不良至关重要。在此基础上能有的放矢,效果更好,SGLT2 抑制剂的研发应用,具有代表性的发展方向,能更好地服务于临床。

参考文献

- [1] Ghaderian, S.B., Hayati, F., Shayanpour, S., *et al.* (2015) Diabetes and End-Stage Renal Disease; A Review Article on New Concepts. *Journal of Renal Injury Prevention*, **4**, 28-33.
- [2] 钱立平. 糖尿病肾病血液透析患者并发低血糖的护理研究进展[J]. 实用糖尿病杂志, 2016, 12(2): 56-57.
- [3] 孙晓丹, 刁宗礼, 刘旭, 等. 糖尿病肾病维持性血液透析患者死亡危险因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(7): 633-636.
- [4] Ricks, J., Molnar, M.Z., Kovesdy, C.P., *et al.* (2012) Glycemic Control and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients with Diabetes: A 6-Year Cohort Study. *Diabetes*, **61**, 708-715. <https://doi.org/10.2337/db11-1015>
- [5] Chu, Y., Lin, H.M., Wang, J.J., *et al.* (2017) Epidemiology and Outcomes of Hypoglycemia in Patients with Advanced Diabetic Kidney Disease on Dialysis: A National Cohort Study. *PLOS ONE*, **12**, e174601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174601>
- [6] Johnston, S.S., Conner, C., Aagren, M., Ruiz, K. and Bouchard, J. (2012) Association between Hypoglycaemic Events and Fall-Related Fractures in Medicare Covered Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **14**, 634-643. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01583.x>
- [7] Haviv, Y.S., Sharkia, M. and Safadi, R. (2000) Hypoglycemia in Patients with Renal Failure. *Renal Failure*, **22**, 219-223. <https://doi.org/10.1081/JDI-100100866>
- [8] Mattishent, K. and Loke, Y.K. (2021) Meta-Analysis: Association between Hypoglycemia and Serious Adverse Events in Older Patients Treated with Glucose-Lowering Agents. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 571568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.571568>
- [9] Sheen, Y.J. and Sheu, W.H. (2016) Association between Hypoglycemia and Dementia in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **116**, 279-287. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.004>
- [10] Rizza, R.A., Gerich, J.E., Haymond, M.W., Westland, R.E., Hall, L.D., Clemens, A.H., *et al.* (1980) Control of Blood Sugar in Insulin-Dependent Diabetes: Comparison of an Artificial Endocrine Pancreas, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, and Intensified Conventional Insulin Therapy. *The New England Journal of Medicine*, **303**, 1313-1318.

- <https://doi.org/10.1056/NEJM198012043032301>
- [11] Wahren, J., Felig, P. and Hagenfeldt, L. (1978) Physical Exercise and Fuel Homeostasis in Diabetes Mellitus. *Diabetologia*, **14**, 213-222. <https://doi.org/10.1007/BF01219419>
- [12] Consoli, A., Kennedy, F., Miles, J. and Gerich, J. (1987) Determination of Krebs Cycle Metabolic Carbon Exchange *in Vivo* and Its Use to Estimate the Individual Contributions of Gluconeogenesis and Glycogenolysis to Overall Glucose Output in Man. *Journal of Clinical Investigation*, **80**, 1303-1310. <https://doi.org/10.1172/JCI113206>
- [13] Gerich, J.E. (2000) Physiology of Glucose Homeostasis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **2**, 345-350. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2000.00085.x>
- [14] Meyer, C., Dostou, J., Nadkarni, V. and Gerich, J. (1998) Effects of Physiological Hyperinsulinemia on Systemic, Renal, and Hepatic Substrate Metabolism. *American Journal of Physiology*, **275**, F915-F921. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1998.275.6.F915>
- [15] Meyer, C., Dostou, J.M., Welle, S.L. and Gerich, J.E. (2002) Role of Human Liver, Kidney, and Skeletal Muscle in Postprandial Glucose Homeostasis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **282**, E419-E427. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00032.2001>
- [16] Meyer, C., Stumvoll, M., Nadkarni, V., Dostou, J., Mitrakou, A. and Gerich, J. (1998) Abnormal Renal and Hepatic Glucose Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, **102**, 619-624. <https://doi.org/10.1172/JCI2415>
- [17] Meyer, C., Woerle, H.J., Dostou, J.M., Welle, S.L. and Gerich, J.E. (2004) Abnormal Renal, Hepatic, and Muscle Glucose Metabolism Following Glucose Ingestion in Type 2 Diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **287**, E1049-E1056. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00041.2004>
- [18] Santer, R., Kinner, M., Lassen, C.L., Schneppenheim, R., Eggert, P., Bald, M., *et al.* (2003) Molecular Analysis of the SGLT2 Gene in Patients with Renal Glucosuria. *Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 2873-2882. <https://doi.org/10.1097/OI.ASN.0000092790.89332.D2>
- [19] Scholl-Burgi, S., Santer, R. and Ehrich, J.H. (2004) Long-Term Outcome of Renal Glucosuria Type 0: The Original Patient and His Natural History. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **19**, 2394-2396. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh366>
- [20] 杨俐娟, 鞠昌萍. 尿病肾病维持性血液透析过程中发生低血糖的危险因素及预防的研究进展[J]. 全科护理, 2017, 15(31): 3863-3865. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4748.2017.31.008>
- [21] Padmanabhan, A., Velayudham, B., Vijaykumar, N., *et al.* (2018) Evaluation of Glycemic Status during the Days of Hemodialysis Using Dialysis Solutions with and without Glucose. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, **29**, 1021-1027. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.243951>
- [22] Jackson, M.A., Holland, M.R., Nicholas, J., *et al.* (2000) Hemodialysis Induced Hypoglycemia in Diabetic Patients. *Clinical Nephrology*, **54**, 30-34.
- [23] De Feo, P., Gallai, V., Mazzotta, G., *et al.* (1988) Modest Decrements in Plasma Glucose Concentration Cause Early Impairment in Cognitive Function and Later Activation of Glucose Counterregulation in the Absence of Hypoglycemic Symptoms in Normal Man. *Journal of Clinical Investigation*, **82**, 436-444. <https://doi.org/10.1172/JCI113616>
- [24] Heller, S.R. and Cryer, P.E. (1991) Reduced Neuroendocrine and Symptomatic Responses to Subsequent Hypoglycemia after 1 Episode of Hypoglycemia in Nondiabetic Humans. *Diabetes*, **40**, 223-226. <https://doi.org/10.2337/diab.40.2.223>
- [25] 陈为霞, 鞠昌萍, 崔蕾, 等. 伴有糖尿病的规律血液透析患者血液透析过程中血糖变化: 多中心横断面研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(33): 4183-4189.
- [26] Burmeister, J.E., Milstersteiner Dda, R., Burmeister, B.O., *et al.* (2015) Risk of Hypoglycemia during Hemodialysis in Diabetic Patients Is Related to Lower Pre-Dialysis Glycemia. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **59**, 137-140. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000026>
- [27] Akoh, J.A. (2011) Central Venous Catheters for Haemodialysis: A Review. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*, **8**, 99-103. <https://doi.org/10.4103/1117-1936.170774>
- [28] 李宓. 血液净化相关并发症[M]. 北京: 科学出版社, 2016: 243.
- [29] 张金林. 糖尿病肾病患者应用无糖及含糖透析液对血糖的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(8): 51-52.
- [30] Williams, M.E. and Garg, R. (2014) Glycemic Management in ESRD and Earlier Stages of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, **63**, S22-S38. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.10.049>
- [31] Haneda, M. and Morikawa, A. (2009) Which Hypoglycemic Agents to Use in Type 2 Diabetic Subjects with CKD and How? *Nephrology Dialysis Transplantation*, **24**, 338-341. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn616>
- [32] 吕佳颐, 戴兵, 孙丽君, 等. 维持性血液透析患者低血糖的发生机制及预防[J]. 中国血液净化, 2016, 15(3):

186-189.

- [33] Charpentier, G., Riveline, J.P. and Varroud-Vial, M. (2000) Management of Drugs Affecting Blood Glucose in Diabetic Patients with Renal Failure. *Diabetes & Metabolism*, **26**, 73-85.
- [34] Gianchandani, R., Neupane, S. and Heung, M. (2018) Hypoglycemia in Hospitalized Hemodialysis Patients with Diabetes: An Observational Study. *Journal of Diabetes Science and Technology*, **12**, 33-38. <https://doi.org/10.1177/1932296817747620>
- [35] Uy, M.C., Lim-Alba, R. and Chua, E. (2018) Association of Dialysis Malnutrition Score with Hypoglycemia and Quality of Life among Patients with Diabetes on Maintenance Hemodialysis. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, **33**, 137-145. <https://doi.org/10.15605/jafes.033.02.05>
- [36] 杜艺, 李宓, 李杰, 等. 二种不同葡萄糖浓度透析液对终末期糖尿病肾病血液透析患者血糖水平的影响[J]. 中国血液净化, 2007, 6(6): 314-316.
- [37] Abe, H., Shikuma, J., Suwanai, H., *et al.* (2019) Assessing Hypoglycemia Frequency Using Flash Glucose. *Geriatrics & Gerontology International*, **19**, 1030-1035. <https://doi.org/10.1111/ggi.13765>
- [38] 孔玉侠, 董爱梅, 郑嘉堂, 等. 门诊2型糖尿病患者低血糖及其影响因素分析研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(8): 936-941. <https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.034>
- [39] 刘东, 伦立德, 张赤兵, 等. 血液透析对糖尿病患者血糖的影响[J]. 中国血液净化, 2005, 4(12): 663-679.