

·临床研究·

利用动态血糖监测早期发现无症状低血糖症对脑卒中合并糖尿病患者康复治疗的意义*

黄美玲¹ 王玉龙^{1,2} 方锐¹ 王坤¹ 欧晓慧¹ 骆伟¹ 山林林¹

摘要

目的:评价动态血糖监测系统(continuous glucose monitoring system,CGMS)对脑卒中合并糖尿病患者在康复治疗中发生无症状低血糖症的意义。

方法:35例康复医学科脑卒中合并糖尿病患者入院后在康复治疗介入时均安装CGMS,连续佩戴72h,同时使用便携式末梢血糖仪和试纸进行每日末梢血糖监测(三餐前、三餐后2h、睡前及凌晨3:00),比较两种方法对低血糖及无症状低血糖检出情况。

结果:CGMS监测出无症状低血糖例数比末梢血糖监测高,差异有显著性意义($P < 0.01$)。35例患者无症状低血糖多发生在3:00—8:00,占22.86%,血糖值平均为 (3.25 ± 1.07) mmol/L,最低值为2.3mmol/L。

结论:CGMS能及时监测无症状低血糖现象,避免风险发生。

关键词 脑卒中;糖尿病;动态血糖监测;无症状低血糖

中图分类号:R741,R587.1 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2017)-07-0788-05

The significance of early detection of hypoglycemia unawareness in patients with stroke complicated with diabetes mellitus during rehabilitation by continuous glucose monitoring/HUANG Meiling, WANG Yulong, FANG Rui, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017,32(7): 788—792

Abstract

Objective: To evaluate the significance of continuous glucose monitoring system(CGMS) in hypoglycemia unawareness of stroke patients with diabetes mellitus during rehabilitation therapy.

Method: The CGMS was installed in 35 stroke patients with diabetes mellitus for 72 hours during rehabilitation exercise intervention after admission. At the same time, blood glucose level was monitored by using portable peripheral blood glucose meters and test strips for 8 times a day, including before meals, after meals, at bedtime, in the middle of the night. The detection rates of hypoglycemia and hypoglycemia unawareness were analyzed and compared.

Result: The detection rate of hypoglycemia unawareness by using CGMS was significantly higher than that of portable peripheral blood glucose meters($P < 0.01$). 22.86% of the 35 patients showed hypoglycemia unawareness from 3:00 to 8:00. The average blood glucose level was (3.25 ± 1.07) mmol/L and the lowest value was 2.3 mmol/L.

Conclusion: Hypoglycemia unawareness can be timely detected by CGMS. Risk can be avoided by using CGMS.

Author's address The Second People's Hospital of Shenzhen, 518035

Key word stroke;diabetes mellitus;hypoglycemia unawareness

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.07.011

*基金项目:深圳市卫生和计划生育委员会课题(201506024)

1 深圳市第二人民医院(深圳大学第一附属医院)康复医学科,深圳,518035; 2 通讯作者

作者简介:黄美玲,女,主治医师; 收稿日期:2017-01-04

糖尿病、脑卒中是我国的主要慢性病种,特别是近年来我国的糖尿病患者已经超过印度成为了糖尿病第一大国^[1]。糖尿病是脑卒中发病的重要因素^[2]。大量脑卒中合并糖尿病偏瘫患者需要进行康复训练,低血糖问题严重影响患者的康复效果及临床的安全把控。低血糖是糖尿病患者最常见的急性并发症^[3],脑卒中则是糖尿病发生血糖急剧变化时容易引起的病症之一,而对脑卒中进行处理时,患者还可能同时出现血糖骤降的情况。低血糖对脑卒中患者的脑损伤非常严重,患者不仅会完全昏迷,甚至有致命可能。低血糖是指人体血糖水平 $\leq 3.9\text{mmol/L}$,伴或不伴低血糖的临床症状^[4]。2005年美国糖尿病协会对低血糖进行了重新定义和分类,把无低血糖症状但测得血糖值 $\leq 3.9\text{mmol/L}$ 定义为无症状低血糖症(hypoglycemia unawareness, HUN)^[5]。与有症状的低血糖相比,HUN存在隐匿性,其风险超过有症状的低血糖。已有的研究证明不适量的运动可促使患者发生HUN^[6],所以在康复治疗中HUN的筛查是康复治疗有效开展的安全保障。但是目前在康复医学科通常采用传统的血糖仪监测指尖血糖,只能监测点血糖,不能提供实时动态血糖监测,不能发现康复治疗中低血糖实时变化。近年来,动态血糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGMS)在临床中的作用已被糖尿病专科医护人员认可,它可以监测患者血糖的动态变化,及时判断高低血糖情况,减少患者风险。国外开展的相关研究已表明,实时CGMS结果具有良好的准确性^[7-8]。但国内尚无康复医学科应用CGMS监测实施常规康复治疗的血糖变化情况。本研究旨在将CGMS应用于康复医学科脑卒中合并糖尿病患者康复治疗中,重点筛查出低血糖患者,防止康复意外的发生,保障患者康复治疗的安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2015年8月—2016年7月深圳市第二人民医院康复医学科住院的脑卒中合并糖尿病患者35例。纳入标准:①符合1995年中华医学会第四次全国脑血管病学术会议《各类脑血管疾病诊断要点》中脑卒中诊断标准,经头颅CT、MRI确诊;②均为2型

糖尿病(type 2 diabetes mellitus T2DM),糖尿病诊断均符合中国2型糖尿病防治指南标准^[9];②病程 ≥ 2 周,生命体征(体温、呼吸、脉搏、血压)稳定,意识清楚者;④存在肢体功能障碍,Brunnstrom分期:Ⅲ—Ⅳ期,有良好的认知功能,能明白治疗师的指令,可配合训练及相关检测;⑤知情同意书;⑥降糖方案不变情况下,血糖控制平稳,饮食及生活方式规律;⑦未口服 β -R阻滞剂等影响心率的药物;⑧年龄 ≥ 45 岁;⑨MMSE评分 ≥ 22 分。

排除标准:①短暂性脑缺血发作患者,妊娠或哺乳期妇女;②有严重言语功能障碍和认知功能障碍,不能配合完成相关检测;③四肢瘫痪者;④合并各种急性感染、空腹血糖 $> 16.8\text{mmol/L}$ 、酮症酸中毒、增殖性视网膜病、肾功能不全以及严重心脑血管系统疾病等。

1.2 方法

1.2.1 血糖监测方法:35例患者入院后康复治疗介入开始时均安装美国MiniMed CGMS,该系统包括发送器、检测器、充电器、血糖记录器、信息提取器和计算机软件等,将感应器探头置于患者腹部脐周皮下,患者连续佩戴72h后拆卸,期间每日至少监测8次指尖血糖(瑞特血糖仪):三餐前、三餐后2h、睡前及凌晨3:00。在记录本上记录血糖值、进食情况、运动强度及时间和低血糖发生情况,并把这些信息输入CGMS。试验期间患者进餐时间及进餐内容相对统一。佩戴72h后取下感应器,经信息提取器将数据下载到计算机,用专门软件分析连续72h血糖值(该系统每5min记录1次平均血糖值,每天可监测288次,监测范围在2.2—22.2mmol/L,最终获得72h的血糖图谱,每天至少输入4次血糖值进行校正^[10],重点提取分析低血糖数据。

1.2.2 康复治疗方法:根据《中国脑卒中康复治疗指南》^[11],遵循循序渐进原则,开展规范化的康复治疗。肢体功能的康复训练:①良肢位的摆放:包括仰卧位、患侧卧位、健侧卧位等体位的肢体摆放,以及定时体位变换;②关节活动度训练:以患侧为主,包括患侧上肢的肩、手、腕和下肢的髋、膝、踝关节,以及躯干、脊柱的被动和主动训练;③体位转换训练:包括床上各方向的移动,被动活动健侧和患侧,翻身起坐训练,靠物辅助和主动翻身起坐训练,床上搭桥

训练,以及床椅间的转移训练等;④肌力强化训练:包括向心收缩与离心收缩肌力训练,开链运动与闭链运动训练,肌力训练等,训练频率每组6—10次,每日训练2—3组,每日共训练60min;⑤改善肌张力:对肌张力偏低的患者进行关节挤压、肌肉刺激、拍打、抗阻训练,对出现痉挛的患者进行抗痉挛体位的摆放、关节活动度训练、痉挛肌肉的牵拉和伸展训练和夹板疗法,必要时口服抗痉挛药物;⑥平衡协调训练:包括坐位、跪位、立位的静态和动态平衡训练;⑦步行训练:包括步行前准备训练及步态训练,准备训练含患侧负重训练、中心转移训练,平衡杠内步行训练等;步态训练含步态控制训练、步行稳定性训练和耐力训练等;⑧作业训练:包括患侧上肢及手的控制、精细、协调训练等。日常生活活动能力训练:包括饮食指导、个人卫生指导、更衣指导、器具使用指导;辅助工具的使用包括轮椅、手杖、矫形器,每日1—2次,每次30min。康复治疗均在餐后2h进行。

1.3 效果评价

HUN诊断:依据美国糖尿病协会指南(American Diabetes Association,ADA)^[5]接受药物治疗的糖尿病患者手测指血糖 $\leq 3.9\text{mmol/L}$,但无低血糖症状。根据2009年《中国动态血糖监测临床运用指南》,24h内血糖 $\leq 3.9\text{mmol/L}$ 的时间之和 $\geq 12\%$ (3h)则表示患者发生低血糖^[12]。CGMS血糖值 $\leq 3.9\text{mmol/L}$ 且持续时间超过30mins规定为1次低血糖事件^[13]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件包进行数据录入和统计分析,计数资料用例数、百分比描述;计量资料用均数、标准差描述,CGMS及末梢血糖监测无症状低血糖的检出比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 CGMS与末梢血糖监测对低血糖及无症状低

血糖检出比较

见表1。

2.2 无症状低血糖发生时间段与低血糖值分析

CGMS 监测结果显示:35例患者HUN多发生在3:00—8:00,占22.86%(表2),血糖值平均为 $(3.25\pm 1.07)\text{mmol/L}$,最低值为 2.3mmol/L 。实时动态血糖监测图谱显示,2例患者夜间HUN现象持续时间达4—5h;1例患者连续3d出现低血糖。

表1 CGMS及末梢血糖监测低血糖情况比较 (n=35)

项目	低血糖		无症状低血糖	
	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)
CGMS	24	68.57	12	34.29
末梢血糖监测	9	25.71	3	8.57
χ^2 值	11.849		5.43	
P值	0.001		0.02	

表2 患者无症状低血糖发生时间段分析

项目	CGMS		末梢血糖监测	
	例数	%	例数	%
8:00—12:00	1	2.86	0	0
12:00—18:00	0	0	0	0
18:00—22:00	1	2.86	0	0
22:00—3:00	2	5.71	2	5.71
3:00—8:00	8	22.86	1	2.86

2.3 采用CGMS 检测出低血糖事件的时间分析

24例患者中有18例(75%)在3am—6am时间段出现过低血糖事件,有12例(50%)患者在0am—3am时间段出现过低血糖,有10例(41%)患者在6am—9am(主要在6am—8am,只有1例患者出现在8am—9am)时间段出现过低血糖。而在康复治疗中,9am—12am、3pm—6pm 时间段分别有9例(38%)、8例(33%)出现过低血糖。CGMS 表明后半夜及凌晨0am—8am是低血糖发生主要时间段,康复治疗中9am—12am、3pm—6pm是日间低血糖发生的主要时间段。见表3。

表3 24例CGMS低血糖患者低血糖事件发生的时间及频率

	0am—3am	3am—6am	6am—9am	9am—12am	12am—3pm	3pm—6pm	6pm—9pm	9pm—12pm
频率	50%(12/24)	75%(18/24)	41%(10/24)	38%(9/24)	8%(2/24)	33%(8/24)	13%(3/24)	25%(6/24)

注:1名低血糖患者可以在多个测量时间点出现检测出低血糖事件

3 讨论

糖尿病患者血糖控制不佳是脑卒中再发的重要因素之一,因此严格控制血糖、防止二次卒中,是广

大医务工作者面临的重要问题之一。糖尿病合并脑卒中的患者因疾病应激,体内糖代谢情况发生紊乱,极易出现低血糖症状^[14]。频繁的血糖监测是康复治

疗过程中发现低血糖的主要措施。传统的血糖监测的方法是指端血糖监测,具有经济、方便等优点,但其存在如下弊端:①反复测指血糖增加患者的痛苦;②信息量有限,监测次数极为有限;③无法探测无症状的高/低血糖;④进行点监测,运动前及运动后,不能对运动全过程实行实时监测,往往是滞后的血糖变化。而CGMS可改善传统指端血糖监测的弊端,CGMS通过检测皮下组织间液反映血糖水平,可持续监测血糖变化,获取每日血糖波动的曲线图^[15],了解糖尿病患者全面的血糖信息,每天只需要输入4次指尖血糖校正,不需要在康复治疗过程中反复暂停运动进行指端血糖监测,可减少患者频繁的指尖采血的痛苦,增加了患者的依从性。尽管临床证明CGMS的可用性,但是它在临床使用数量上受到限制存在以下几个原因:①测定血糖范围有限(2.2—22.2mmol/L),范围以外无法监测;②价格较贵;③其组织间液葡萄糖浓度的变化较血糖滞后约4—10min;④需要输入指端血糖值进行校准,受指端血糖值准确性的影响。鉴于两种血糖监测方法的利弊分析,CGMS可发现指端血糖不能发现的问题,如隐匿性低血糖及高血糖,尤其是夜间HUN,可在脑卒中合并糖尿病这类发生低血糖的高危患者中应用。采用CGMS监测患者住院康复治疗全天血糖变化,不仅可以发现HUN,还可以监测康复治疗过程中血糖的动态变化,直观观察运动的有效性,低血糖的提前预警,避免了在血糖急剧下降时进行康复治疗,并及时干预,降低医疗风险。

低血糖是一直糖尿病治疗中常见的副作用^[16],对糖尿病患者产生不良影响,HUN更是危害严重。糖是脑细胞的能量来源,在血糖水平降低时,会导致脑功能障碍,大脑皮质首先受累,其次是基底核、下丘脑、脑干受损^[17]。临床可出现脑血管痉挛、认知功能障碍、癫痫发作、昏迷、甚至死亡^[18—20]。2014年Mohseni^[21]的研究中指出,在低血糖所致的神经功能损害中,高达1/3的概率发生在HUN患者身上。与有症状的低血糖相比,HUN存在隐匿性及潜行性,其风险超过有症状的低血糖。有研究证明,HUN是由先前反复发生低血糖所致,这种情况称为低血糖性自主神经障碍(hypoglycemia-associated autonomic failure,HAAF)^[22]。当血糖降低后,机体有自我调

节机制,可刺激肾上腺素分泌,促进肝糖原分解,使血糖回升达正常水平。血糖控制不佳,低血糖导致二次卒中危害巨大。近年来在康复医学科收治的昏迷患者中不少就是糖尿病低血糖昏迷患者。有文献报道,糖尿病低血糖中约25%为HUN^[23]。这与本研究CGMS监测发现HUN34.29%是接近的,而指尖血糖监测只有8.57%,前者是后者的4倍,说明指尖血糖监测还是有绝大多数HUN未被发现。本研究表1显示,两种监测方法比较提示,CGMS在评估患者血糖波动和HUN方面具有独特优势($P < 0.01$),是及早发现夜间HUN风险的重要措施。表2显示,35例患者HUN多发生在3:00—8:00。糖尿病患者HUN多发生在夜间^[23],与本研究HUN发生时段相同,说明夜间HUN是糖尿病患者糖代谢的特点,包括康复治疗的患者。其原因可能夜间患者处于睡眠状态,肾上腺素对低血糖反应比非睡眠状态时低,加之糖尿病自主神经病变使症状反应迟钝,低血糖表现不典型。且患者后半夜无摄食,机体的糖供给主要依靠肝糖原输出,而糖尿病患者由于控制饮食和葡萄糖利用障碍,平时肝糖原储备相对不足,因此易在后半夜出现低血糖。

已有的研究证明先前反复发生低血糖及不适量的运动可促使患者发生HUN^[6]。因此,从医疗安全角度讲,监测运动过程中是否发生低血糖的问题值得重视。CGMS不仅可以监测到夜间不易发现的HUN,还可以监测康复治疗中的低血糖。国内外的理论及实验研究已证明了运动疗法是糖尿病治疗行之有效的方法,坚持长期规律性运动锻炼,有利于提高糖尿病患者的胰岛素敏感性^[24],换言之,运动可起到降低血糖的作用。但这里所说的运动并不是指脑卒中合并糖尿病患者的常规康复治疗。目前脑卒中合并糖尿病患者的常规康复训练以肢体功能恢复训练为主,很多康复训练方法可以有效促进患者功能恢复^[25]。本研究表3显示,CGMS筛查出的24例低血糖患者发生低血糖时间频率中,半夜及凌晨0am—8am仍是低血糖发生的主要时间段,日间康复治疗时间段9am—12am、3pm—6pm发生低血糖频率远没有前者高。表2显示,HUN发生的时间段大部分在半夜至凌晨,均不在康复治疗的时间。说明常规的康复治疗对脑卒中合并糖尿病血糖控制平

稳的患者是安全的,其强度没有引起HUN的发生,其运动量对糖代谢影响比较小,这与常规康复训练量不能达到有氧训练时间和强度要求有关^[26]。康复治疗没有出现HUN,且不是低血糖出现的主要时段,还考虑与本研究纳入的患者均为血糖控制平稳者有关。本研究的不足之处是没有将血糖控制不平稳的患者纳入,如果将血糖控制不平稳的患者纳入后可能会导致运动后低血糖发生率增加。

4 结论

HUN较有症状的低血糖反应的潜在危害性更大,主要与先前反复发生低血糖的诱因有关,因此如何及时发现低血糖,尤其是HUN的发生,在糖尿病的整个治疗过程中是个重要环节,也是保障康复治疗安全性、避免医疗纠纷的前提。CGMS能在夜间不干扰患者正常睡眠的情况下及早发现不易被传统监测方法探测到的低血糖现象,它的直观变化曲线和图谱也为康复医学科医务人员提供一种保障康复治疗安全性的可视手段,及早发现HUN,及时干预,减少风险,防止二次卒中的发生。CGMS应用于康复治疗中,可增加患者配合治疗的针对性和动力,使康复治疗更具安全性。但本研究病例数尚少,目前只对康复医学科刚入院的患者开展常规康复治疗时应用CGMS进行监测血糖,尚没有对经过常规康复治疗一段时间增加运动量后的患者进行随访,特别是运动中、运动后对血糖影响的程度及持续时间尚需进一步研究。

参考文献

- [1] IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 109(3): 461—465.
- [2] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. New Eng J Med, 2008, 358(24): 2545—2559.
- [3] 谭晓青,李冬敏,朱淑芳,等.品管圈活动在降低2型糖尿病住院患者低血糖发生率中的应用[J].护理管理杂志,2014,14(7): 525—528.
- [4] 林珠华,林美华.40例老年糖尿病患者发生低血糖的原因与对策[J].蛇志,2012,24(1):82.
- [5] American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting Hypoglycemia in diabetes[J]. Diabetes Care, 2005, 28 (5): 1245—1249.
- [6] McGregor VP, Greiwe JS, Banarar S, et al. Limited impact of vigorous exercise on defenses against hypoglycemia: relevance to hypoglycemia associated autonomic failure[J]. Diabetes, 2002, 51: 1485—1492.
- [7] Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, et al. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose[J]. Diabetes Care, 1987, 10(5): 622—628.
- [8] 张春风,葛焕琦,谢云,郑辉.探讨实时动态血糖监测在2型糖尿病患者中的准确性[J].天津医药,2015,43(8):936—938.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):893—898.
- [10] 刘畅,陶晓峰,高政南,等.动态血糖监测与胰岛素泵联合应用治疗2型糖尿病的临床效果研究[J].临床合理用药杂志,2014,4(18):26—28.
- [11] 中华医学会神经病学分会神经康复学组,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会办公室.中国脑卒中康复治疗指南(2011完全版)[J].中国康复理论与实践,2012,18(4):301—318.
- [12] 中国医学会糖尿病学会.中国动态血糖检测临床运用指南[J].中华医学杂志,2009:3388—3392.
- [13] Helen RM, Susan K, Gerry R, et al. Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy[J]. Diabetes Care, 2007, 30(11): 2785—2791.
- [14] 李鸿雁.护理干预对脑卒中偏瘫患者康复依从性及康复效果的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2010,12(8):11—15.
- [15] Guerci B, Floriot M, Durain D, et al. Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs[J]. Diabetes Care, 2003, 26: 582—589.
- [16] Radermecker RP, Sheen AJ. Management of blood glucose in patients with stroke[J]. Diabetes & Metabolism, 2010, 36(3): S94—99.
- [17] 周亚军,赵玉武.低血糖性脑损害研究进展[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2009,16(6):453—456.
- [18] Bramlage P, Gitt AK, Binz C, et al. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 6(11): 122—131.
- [19] Gataullina S, Dellatolas G, Perdry H, et al. Comorbidity and metabolic context are crucial factors determining neurological sequelae of hypoglycaemia[J]. Dev Med Child Neurol, 2012, 54(11): 1012—1017.
- [20] Lin YY, Hsu CW, Shen WH, et al. Risk factors for recurrent hypoglycemia in hospitalized diabetic patients admitted for severe hypoglycemia[J]. Yonsei Medical Journal, 2010, 51(3): 367—374.
- [21] Mohseni S. Neurologic damage in hypoglycemia[J]. Handb Clin Neurol, 2014, (126): 513—532.
- [22] Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2002, 51: 724—733.
- [23] 陈鸣明,孟健,高莺.2型糖尿病无症状低血糖患者的护理[J].护理学杂志,2007,22(11):28—29.
- [24] 陆再英,钟南山.内科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2008.780.
- [25] Forrester LW, Wheaton LA, Luft AR. Exercise-mediated locomotor recovery and lower-limb neuroplasticity after stroke[J]. Rehabil Res Dev, 2008, 45(2): 205—220.
- [26] 王尊,范宏娟,陆晓,张丽霞等.康复训练对空腹血糖正常脑卒中患者糖耐量的影响[J].中国康复医学杂志,2012,27(2): 165—166.