

• 专科护理 •

2 型糖尿病患者低血糖风险预测模型的构建与验证

左丹,赵锡丽,代旭丽

摘要:**目的** 构建 2 型糖尿病患者低血糖风险预测模型,并验证其临床预测效果。**方法** 采用便利抽样法选取 1 149 例 2 型糖尿病患者相关资料,随机分为建模组(766 例)、验证组(383 例),采用 Logistic 回归分析构建预测模型、Hosmer-Lemeshow(H-L)检验模型的拟合优度及受试者工作特征曲线下面积判断模型的预测效果。**结果** 建模组、验证组低血糖发生率分别为 26.76%、23.24%;Logistic 回归分析结果显示:体重指数($OR=0.120$)、住院时间($OR=2.052$)、糖尿病病程($OR=6.434$)、周围血管病变($OR=2.979$)、糖化血红蛋白($OR=0.215$)和三酰甘油($OR=0.470$)是低血糖发生的主要影响因素;构建模型的受试者工作特征曲线下面积为 0.867,约登指数最大值为 0.614,最佳临界值为 0.329,对应的灵敏度为 0.766、特异度为 0.848,H-L 检验 $P=0.071$;验证组独立数据检验结果显示,受试者工作特征曲线下面积为 0.895,灵敏度为 0.730,特异度为 0.884。**结论** 构建的预测模型效能较好,可为临床医护人员早期识别 2 型糖尿病低血糖高危人群提供参考。

关键词: 2 型糖尿病; 低血糖; 体质量; 周围血管病变; 三酰甘油; 血糖; 风险预测; 模型

中图分类号: R473.5 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2021.01.030

Establishment and verification of a hypoglycemia risk prediction model for type 2 diabetic patients Zuo Dan, Zhao Xili, Dai Xuli.
Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Abstract: **Objective** To establish a hypoglycemia risk prediction model for type 2 diabetic patients, and to verify its predictive effect. **Methods** The related data of 1149 type 2 diabetic patients were selected using convenience sampling, which were then randomized into a modeling group ($n=766$) and a validation group ($n=383$). The logistic regression analysis was used to establish the prediction model, the Hosmer-Lemeshow test and the area under the ROC curve were utilized to judge the goodness of fit and predictive effect of the model. **Results** The occurrence rate of hypoglycemia in the modeling group and validation group was 26.76% and 23.24% respectively. The logistic regression analysis showed that, body mass index ($OR=0.120$), length of hospital stay ($OR=2.052$), duration of diabetes ($OR=6.434$), peripheral vascular disease ($OR=2.979$), glycosylated hemoglobin ($OR=0.215$) and triacylglycerol ($OR=0.470$) were the main influencing factors of hypoglycemia. As for the modeling group, the area under the ROC curve was 0.867, with the maximum value of Youden index was 0.614, the optimal critical value was 0.329, the sensitivity was 0.766, the specificity was 0.848, and H-L test $P=0.071$. The test results of the validation group data indicated that, the area under the ROC curve was 0.895, the sensitivity was 0.730, and specificity was 0.884. **Conclusion** The established prediction model has good predictive effect, which could provide reference for clinical medical staff identifying the high-risk groups of hypoglycemia early.

Key words: type 2 diabetes mellitus; hypoglycemia; weight; peripheral vascular disease; triacylglycerol; glucose; risk prediction; model

据国际糖尿病联盟最新统计数据显示,全球约 4.63 亿糖尿病患者,预计到 2030 年将增至 5.784 亿;其中,中国糖尿病患者人数位居全球首位,高达 1.164 亿,且以 2 型糖尿病为主^[1]。2 型糖尿病患者住院治疗期间低血糖是其主要并发症之一,研究表明,发生低血糖尤其是反复、严重低血糖患者的心血管事件发生率和全因病死率升高^[2-3]、低血糖恐惧感增加^[4]、驾驶意外事件增加^[5]、门诊就医次数及住院费用增加^[6],严重影响患者生活质量和远期预后。早期正确识别低血糖的发生风险,有利于临床对低血糖高风险人群的二级预防管理。本研究回顾性分

析 1 149 例患者临床资料,筛选出 2 型糖尿病患者低血糖发生的独立危险因素,旨在构建并验证 2 型糖尿病患者低血糖风险预测模型,为早期筛查低血糖高危人群并尽早启动预见性干预提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 采用便利抽样法,抽取 2019 年 1 月至 2020 年 7 月入住我院内分泌科且病历资料完整的 2 型糖尿病患者。纳入标准:符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[7]提出的糖尿病诊断标准,确诊为 2 型糖尿病;住院时间 >24 h。排除标准:有精神病史或认知障碍;合并恶性肿瘤或处于疾病终末期。共纳入 2 型糖尿病患者 1 149 例,根据 Logistic 回归建模要求,采用随机数字表法将其按照 2:1 比例分为建模组 766 例和验证组 383 例。本研究已获医院伦理委员会批准(批号:2019 年科伦审第 30 号)。

1.2 方法

1.2.1 评估工具 研究者在文献回顾、课题小组讨

作者单位:重庆医科大学附属第二医院内分泌科(重庆,400010)

左丹:女,硕士在读,护师

通信作者:赵锡丽,1143804764@qq.com

科研项目:重庆市科学技术局 2019 年度技术创新与应用发展专项面上项目(cstc2019jscx-msxmX0201)

收稿:2020-08-31;修回:2020-10-08

论和专家咨询基础上设计、修改并形成危险因素调查表,共选取 18 个危险预测因子,包括:①一般资料。性别、年龄、文化程度、体重指数、吸烟史、饮酒史、住院时间、高血压史。②疾病相关资料。病程、糖尿病并发症(周围神经病变、周围血管病变、视网膜病变、肾病)、糖尿病治疗方案(口服降糖药、胰岛素泵、皮下胰岛素注射、口服降糖药+胰岛素)。③实验室相关资料。糖化血红蛋白、三酰甘油、高密度脂蛋白、肾小球滤过率。

1.2.2 资料收集方法 采用回顾性研究法,由研究者通过查阅患者电子病历收集相关资料。低血糖监测方法为床旁指尖血糖监测法。低血糖评估根据《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[7],将血糖≤3.9 mmol/L,伴有心悸、焦虑、出汗等,出现昏迷、抽搐及认知障碍者,或日常血糖监测≤3.9 mmol/L,但无症状者定义为低血糖。

1.2.3 统计学方法 收集的数据经双人核对无误后录入 Excel 2019 软件,采用 SPSS26.0 软件进行统计分析,计数资料采用频数、百分比进行描述,组间比较采用 χ^2 检验或 Mann-Whitney *U* 检验。采用 Logistic 回归分析筛选独立危险因素($\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.01$)并构建预测模型。检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用 ROC 曲线下面积来验证模型预测效果,并通过 Hosmer-Lemeshow 检验判断模型的拟合优度。

2 结果

2.1 2 型糖尿病患者一般资料及低血糖发生情况

2 型糖尿病患者 1 149 例,男 590 例,女 559 例;年龄 22~91(61.73±11.68)岁。294 例(25.59%)患者发生低血糖。建模组患者 766 例,男 387 例,女 379 例;年龄 22~91(62.25±11.48)岁;205 例(26.76%)发生低血糖。验证组患者 383 例,男 203 例,女 180 例;年龄 27~90(60.70±12.03)岁;89 例(23.24%)发生低血糖。

2.2 建模组 2 型糖尿病患者低血糖的单因素分析 见表 1。

2.3 建模组 2 型糖尿病患者低血糖的多因素分析 以患者是否发生低血糖作为因变量(赋值:否=0,是=1),将单因素分析中差异有统计学意义的 15 个变量作为自变量,进行 Logistic 回归分析,进入回归方程的变量有体重指数(赋值:<18.5=0,18.5~1,24.0~2,≥28.0=3)、住院时间(赋值:<10 d=0,10~d=1,≥20 d=2)、糖尿病病程(赋值:<5 年=0,5~年=1,>10 年=2)、周围血管病变(赋值:无=0,有=1)、糖化血红蛋白(赋值:<7%=0,7%~10%=1,>10%=2)和三酰甘油(赋值:≤1.7 mmol/L=0,>1.7 mmol/L=1),结果见表 2。

2.4 2 型糖尿病患者低血糖风险预测模型的建立及预测效能 根据 Logistic 回归分析及赋值结果,最终构建 2 型糖尿病患者低血糖风险预测模型为:Logit

表 1 建模组 2 型糖尿病患者低血糖的单因素分析例(%)

项 目	例数	低血糖	非低血糖	χ^2	<i>P</i>
性别				9.189	0.002
男	387	85(21.96)	302(78.04)		
女	379	120(31.66)	259(68.34)		
年龄(岁)				20.224	0.000
22~	37	3(8.11)	34(91.89)		
40~	240	46(19.17)	194(80.83)		
60~91	489	156(31.90)	333(68.10)		
文化程度				4.705	0.195
小学以下	153	45(29.41)	108(70.59)		
初中	210	57(27.14)	153(72.86)		
中专/高中	189	57(30.16)	132(69.84)		
大专以上	214	46(21.50)	168(78.50)		
体重指数				124.021	0.000
<18.5	28	23(82.14)	5(17.86)		
18.5~	321	132(41.12)	189(58.88)		
24.0~	313	38(12.14)	275(87.86)		
≥28.0	104	12(11.54)	92(88.46)		
住院时间(d)				23.683	0.000
<10	487	102(20.94)	385(79.06)		
10~	266	97(36.47)	169(63.53)		
≥20	13	6(46.15)	7(53.85)		
糖尿病病程(年)				76.643	0.000
1~	190	11(5.79)	179(94.21)		
5~	299	77(25.75)	222(74.25)		
10~40	277	117(42.24)	160(57.76)		
周围神经病变				10.657	0.001
有	570	170(29.82)	400(70.18)		
无	196	35(17.86)	161(82.14)		
周围血管病变				28.807	0.000
有	76	40(52.63)	36(47.37)		
无	690	165(23.91)	525(76.09)		
视网膜病变				6.614	0.010
有	168	58(34.52)	110(65.48)		
无	598	147(24.58)	451(75.42)		
肾病				12.885	0.000
有	370	121(32.70)	249(67.30)		
无	396	84(21.21)	312(78.79)		
糖尿病治疗方案				3.462	0.326
口服降糖药	289	76(26.30)	213(73.70)		
胰岛素泵	286	69(24.12)	217(75.88)		
皮下胰岛素注射	46	13(28.26)	33(71.74)		
口服降糖药+胰岛素	145	47(32.41)	98(67.59)		
糖化血红蛋白(%)				107.015	0.000
<7	201	108(53.73)	93(46.27)		
7~10	385	78(20.26)	307(79.74)		
>10	180	19(10.56)	161(89.44)		
高血压史				1.066	0.302
有	365	104(28.49)	261(71.51)		
无	401	101(25.19)	300(74.81)		
吸烟史				11.594	0.001
有	220	40(18.18)	180(81.82)		
无	546	165(30.22)	381(69.78)		
饮酒史				4.982	0.026
有	214	45(21.03)	169(78.97)		
无	552	160(28.99)	392(71.01)		
三酰甘油(mmol/L)				41.422	0.000
≤1.7	453	160(35.32)	293(64.68)		
>1.7	313	45(14.38)	268(85.62)		
高密度脂蛋白(mmol/L)				6.921	0.009
≤1.29	509	121(23.77)	388(76.23)		
>1.29	257	84(32.68)	173(67.32)		
肾小球滤过率(mL/min)				19.381	0.000
<60	43	18(41.86)	25(58.14)		
60~90	147	56(38.10)	91(61.90)		
>90	576	131(22.74)	445(77.26)		

(*P*)=0.835-2.123×体重指数+0.719×住院时间+1.862×糖尿病病程+1.092×周围血管病变-1.537×糖化血红蛋白-0.756×甘油三酯。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示,*P*=0.071,提示该模型拟合较好。采用 ROC 曲线检验预测模型得分与患者发生低血糖的区分能力,结果表明该模型

的 ROC 曲线下面积为 0.867 (95% CI: 0.837 ~ 0.898, $P < 0.01$)。以约登指数最大值 (0.614) 选取

预测模型的最佳临界值 (0.329), 此时 ROC 曲线的灵敏度为 0.766, 特异度为 0.848。

表 2 2 型糖尿病患者发生低血糖的多因素分析结果 ($n = 766$)

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数项	0.835	0.657	1.616	0.204	2.306	—
体重指数	-2.123	0.583	13.266	0.000	0.120	0.038~0.375
住院时间	0.719	0.217	11.009	0.000	2.052	1.342~3.139
糖尿病病程	1.862	0.382	23.764	0.000	6.434	3.044~13.600
周围血管病变	1.092	0.315	12.002	0.001	2.979	1.607~5.526
糖化血红蛋白	-1.537	0.235	42.928	0.000	0.215	0.136~0.431
三酰甘油	-0.756	0.230	10.810	0.001	0.470	0.299~0.737

2.5 2 型糖尿病患者低血糖风险预测模型的独立数据验证 本研究选取 383 例患者资料验证该模型的预测效果, 将患者资料代入本预测模型公式, 当截断值 ≥ 0.329 时认为会发生低血糖, 并绘制截断值的 ROC 曲线, 结果显示, ROC 曲线下面积为 0.895, 灵敏度为 0.730, 特异度为 0.884。

3 讨论

3.1 构建 2 型糖尿病患者低血糖风险预测模型的临床价值 有研究表明, 低血糖作为实现和维持最佳血糖控制的主要障碍之一, 不论其严重程度如何均会对患者的心脏、代谢、神经或认知功能等方面造成一定损害, 严重者甚至危及患者生命^[8-10]。因此, 早期识别低血糖高危人群对于预防和干预其发生具有重要的临床意义。本研究构建的 6 变量低血糖风险预测模型, 不论是模型构建还是对数据进行内部验证时均具有较高的灵敏度和特异度, 说明该模型预测效果较好且结果稳定, 既可帮助患者动态评估整个住院期间的低血糖发生风险, 实现血糖安全管理的有效性和延续性, 提高血糖控制达标率, 改善患者住院体验; 又有利于医护人员为患者采取针对性的干预措施, 如制订个性化的血糖监测频率和降糖方案、改善糖化血红蛋白、缩短住院时间、改善周围血管病变、纠正代谢紊乱等, 从而降低低血糖发生率, 提高患者远期生存质量, 优化医疗资源的合理配置。

3.2 2 型糖尿病患者低血糖发生影响因素分析

3.2.1 体重指数、糖化血红蛋白、三酰甘油 本研究发现, 体重指数与低血糖发生呈负相关, 体重指数越高的患者越不容易发生低血糖, 与多项研究结果^[11-12]基本一致。可能的原因为: 体重指数较低的患者其肝糖原储存能力较差, 胰高血糖素和肾上腺素分泌减少, 导致低血糖发生时肝糖原利用率降低, 葡萄糖逆调节机制受损, 对低血糖的识别和防御能力下降; 多数肥胖患者体内存有不同程度的胰岛素抵抗, 这可能会降低其对降糖药的反应性, 因此对低血糖的发生起到一定的保护性作用。在临床实际工作中, 应在充分考虑患者体重指数对低血糖反应阈值影响的情况下为患者制订个性化的降糖方案, 并指导患者进行科

学、营养、全面、合理的膳食搭配。本研究表明, 糖化血红蛋白越低 (尤其是 $< 7\%$), 低血糖发生风险越高, 与 Torimoto 等^[13]研究结果一致。糖化血红蛋白可反映患者近 3 个月平均血糖水平, 其值越低说明患者平均血糖水平越低, 而低平均血糖水平是低血糖发生的独立危险因素^[14]。对于有低血糖病史的患者, 相关文献建议糖化血红蛋白 $< 8.0\%$ ^[15]。刘玲等^[16]研究建议将糖化血红蛋白控制在 $7.0\% \sim 7.9\%$ 作为预防低血糖发生的 A 级推荐原则。临床医护人员应为患者制定适宜的血糖控制目标, 讲解糖尿病相关基础知识, 以尽可能达到糖化血红蛋白最佳水平。研究证实, 高三酰甘油是低血糖发生的保护因素, 与轻度低血糖风险降低相关^[12], 与本研究结果一致。一方面可能是因为脂质代谢紊乱导致患者对低血糖反应下降, 另一方面高三酰甘油往往提示患者体内脂肪含量较多, 而脂肪组织可分泌一定量的升糖激素, 从而降低患者低血糖发生风险, 提示医护人员应及时纠正代谢紊乱, 密切关注患者代谢情况。

3.2.2 住院时间、糖尿病病程、并存周围血管病变

本研究表明, 住院时间是低血糖发生的危险因素, 与 Alghamdi 等^[17]研究结果一致, 但目前对于其发生原因尚无定论, 推测其原因可能为患者病情相对较重、血糖控制差且波动幅度大、并发症较多, 三者相互促进从而增加低血糖发生风险。未来需要进一步研究证实住院时间与低血糖之间的因果关系。既往研究显示, 糖尿病病程越长低血糖发生率越高^[13,18], 与本研究结果一致, 可能因为病程长的患者往往存在各种慢性并发症、胰岛细胞功能逐渐衰竭、降糖药物及胰岛素蓄积增加, 易诱发低血糖。因此, 医护人员应密切关注患者血糖变化及糖尿病相关靶器官功能损害情况, 制订个体化治疗方案。并存周围血管病变的患者更容易发生低血糖, 与 Simon 等^[19]研究结果一致, 这可能与神经交感活性不能及时被低血糖刺激激活, 低血糖防御性反馈调节能力降低有关。目前, 关于周围血管病变与低血糖之间的相关研究较少, 因此, 后期需要进一步研究加以证实。但医护人员仍应做好早期筛查工作, 教育和指导患者定期进行自我监测和

复诊。

4 小结

本研究通过回顾电子病历选取患者住院期间常用的客观变量构建 2 型糖尿病患者低血糖风险预测模型,数据获取方便且该模型具有较高的预测性能,为临床医护人员早期防治低血糖高危人群提供了便捷、高效的筛查工具。但本研究为单中心、回顾性研究,且缺乏外部验证,可能存在一定的结果偏倚,未来需要进行多中心的、更大样本的前瞻性队列研究,以进一步完善和提高模型的预测效能和外推性。此外,本研究低血糖的监测是通过床旁指尖血糖监测法而非连续动态血糖监测法,可能存在低血糖漏诊现象,建议未来有条件的医院可采取连续动态血糖监测法以降低低血糖漏诊率,构建更完善的预测模型。

参考文献:

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Ninth Edition[EB/OL]. (2017-12-01)[2019-11-14]. <https://www.diabetesatlas.org/en/.html>.
- [2] Heller S, Lingvay I, Marso S P, et al. Risk of severe hypoglycaemia and its impact in type 2 diabetes in DEVOTE[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, doi:10.1111/dom.14049. Online ahead of print.
- [3] Davis S N, Duckworth W, Emanuele N, et al. Effects of severe hypoglycemia on cardiovascular outcomes and death in the veterans affairs diabetes trial[J]. Diabetes Care, 2019, 42(1):157-163.
- [4] 顾培培,吕素,李玉雪,等. 2 型糖尿病患者低血糖恐惧与饮食行为依从性的相关性[J]. 护理学杂志, 2019, 34(22):25-28.
- [5] 刘欢欢,李斌,刘海蔚,等. 糖尿病患者低血糖对驾驶的影响及干预研究现状[J]. 护理学杂志, 2018, 33(13):101-104.
- [6] Yue X M, Wu J H, Ruan Z, et al. The burden of hypoglycemia in patients with insulin-treated diabetes mellitus in China: analysis of electronic medical records from 4 tertiary hospitals[J]. Value Health Reg Issues, 2020, 21:17-21.
- [7] 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]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8):2-42.
- [8] Cryer P E. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes[J]. Diabetologia, 2002, 45(7):937-948.

- [9] International Hypoglycemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1):155-157.
- [10] Hendrickx C, Ivory N, Singh H, et al. Impact of severe hypoglycaemia on psychological outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review[J]. Diabet Med, 2019, 36(9):1082-1091.
- [11] Yun J S, Park Y M, Han K, et al. Association between BMI and risk of severe hypoglycaemia in type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab, 2019, 45(1):19-25.
- [12] Gu W J, Ren Y F, Ji L N, et al. Non-linear associations of risk factors with mild hypoglycemia among Chinese patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(3):462-468.
- [13] Torimoto K, Okada Y, Hajime M, et al. Risk factors of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: a study based on continuous glucose monitoring[J]. Diabetes Technol Ther, 2018, 20(9):603-612.
- [14] Han K, Yun J S, Park Y M, et al. Development and validation of a risk prediction model for severe hypoglycemia in adult patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study[J]. Clin Epidemiol, 2018, 10:1545-1559.
- [15] 郭洁茹,李娟. 中美权威 2 型糖尿病防治指南药物治疗更新透视[J]. 医药导报, 2018, 37(11):1299-1302.
- [16] 刘玲,万青,米元元,等. 成人 2 型糖尿病住院患者低血糖管理及预防的最佳证据总结[J]. 护士进修杂志, 2019, 34(12):1089-1095.
- [17] Alghamdi E M, Alghubayshi L A, Alshamrani R A, et al. Hypoglycemic risk factors among hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus at King Abdulaziz Medical City, Jeddah[J]. Cureus, 2020, 12(1):e6742.
- [18] 夏君. 住院糖尿病患者低血糖症的发生特点及相关危险因素分析[D]. 长春:吉林大学, 2016.
- [19] Simon D, de Pablos-Velasco P, Parhofer K G, et al. Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes: risk factors and associations with patient-reported outcomes: the PANORAMA study[J]. Diabetes Metab, 2015, 41(6):470-479.

(本文编辑 李春华)

为适应我国信息化建设需要,扩大作者学术交流渠道,本刊已入网万方数据知识服务平台、中国知网、维普网、超星期刊。故凡向本刊投稿并录用的稿件,将一律由编辑部统一纳入以上数据库,进入因特网提供信息服务。如作者不同意将文章编入上述数据库,请在来稿时声明,本刊将做适当处理。

《护理学杂志》编辑部