

表題

重症低血糖の病態と臨床所見

論文の区分

博士課程

著者名

辻本哲郎

担当指導教員氏名

加計正文 教授

所属

自治医科大学大学院医学研究科

地域医療学系 専攻

総合医学 分野

内科系総合医学

2015年1月9日申請の学位論文

目次

I. はじめに

II. 目的

III. 1型と2型糖尿病患者の重症低血糖時のバイタルサイン, QT延長, 新規発症の心血管疾患

III-1. 方法

III-2. 結果

III-3. 考察

IV. 非糖尿病患者の重症低血糖後 90 日以内の死亡に関する予測因子

IV-1. 方法

IV-2. 結果

IV-3. 考察

V. 重症低血糖の季節変動

V-1. 方法

V-2. 結果

V-3. 考察

VI. おわりに

VII. 参考文献

I. はじめに

重症低血糖はけいれん、意識障害、死につながりうる危険な状態であることは以前より認識されている¹。しかしながら、心血管疾患に対するリスクの高い2型糖尿病患者において、イベント抑制のために良いと考えられていた血糖値の厳格管理により死亡が増加した ACCORD 試験²の結果は、糖尿病患者における低血糖と死亡リスク上昇との関連を再考するきっかけとなった。いくつかの研究において糖尿病患者における重症低血糖が心血管疾患や死亡のリスクを上昇させる可能性や重症低血糖が致死的不整脈を誘発する可能性が示唆されている^{3,4}。さらに重症疾患や冠動脈疾患患者において低血糖が高い死亡率と関連していることも報告されている⁵⁻⁷。低血糖が危険な状態であることはこれまでの症例報告、観察研究、軽度から中等度の低血糖を誘発する小規模な介入研究から予想される^{8,9}。また、最近の報告では低血糖とQT延長との関連も示唆されている¹⁰⁻¹²。さらに、重症低血糖と関連するHbA1c¹³⁻²⁰や敗血症²¹⁻²³が季節変動を示すことから、重症低血糖も季節変動を示す可能性が考えられている。しかしながら、重症低血糖の危険性がより一層注目されてはいるものの、重症低血糖時の全身状態や同時に出現する合併症などに関し詳細な報告はほとんどなく、季節変動に関しても不明な点が多い。

そこで我々は重症低血糖に関するさらなる理解のために、重症低血糖の病態と臨床所見について詳細に調査した。

Ⅱ. 目的

今回の研究目的は、

- 1) 1型と2型糖尿病患者の重症低血糖時のバイタルサイン、QT延長、新規発症の心血管疾患について調査すること²⁴

- 2) 重症低血糖を呈した非糖尿病患者と糖尿病患者の全身状態の違いと非糖尿病患者の90日死亡率の予測因子を調査すること²⁵

- 3) 重症低血糖の季節変動を調査すること²⁶

である。

Ⅲ.

1 型と 2 型糖尿病患者の重症低血糖時の バイタルサイン、QT 延長、新規発症の心血管疾患

Ⅲ-1. 方法

研究デザインと方法

国立国際医療研究センター病院に 2006 年 1 月 1 日から 2012 年 3 月 31 日まで
に重症低血糖で救急搬送された糖尿病患者をレトロスペクティブに調査した。
研究対象としては、重症低血糖を呈した 1 型もしくは 2 型糖尿病患者とした。
来院時に心肺停止であった患者は除外した。重症低血糖は自力での回復が困難
でブドウ糖静注等の医学的介入を要する状態と定義した²⁷。重症低血糖患者の
血糖値は主に中央検査室で測定(79%、325/413)されていたが、簡易血糖測定のみ
での測定(21%、88/413)も含んでいた。1 症例で血糖値が不明であった。我々は
患者背景、バイタルサイン、来院時の心電図とともに重症低血糖時に新規に診
断されたすべての合併症や死亡率についても評価した。患者背景には年齢、性

別といった一般的なデータだけでなく、重症低血糖の原因についても調査した。最低 2 名の糖尿病専門医が独立して診療記録、検査結果、心電図などのデータを調査した。結果が不一致であった際には別の第 3 の糖尿病専門医により解決した。糖尿病は、以前より糖尿病と診断されている、もしくは糖尿病治療薬により治療されていることで診断し、さらに糖尿病は 1 型、2 型、その他の糖尿病に分類した。1 型糖尿病は以前の診断もしくは GAD 抗体陽性により確認し、2 型糖尿病は以前の診断もしくは特別な耐糖能障害の誘因となる状態がないことにより確認した。複数回重症低血糖での受診歴がある場合はそれぞれ別の症例として対応した。すべての対象者は帰宅もしくは転院するか死亡するまでフォローされた。

意識レベルとバイタルサイン

重症低血糖時の意識レベルは Glasgow Coma Scale (GCS)スコアで評価した²⁸。GCS は 3 つのパラメータ eye 1-4、verbal 1-5、motor 1-6 で構成され、3 が最も反応が悪く、15 が最も反応がよいという意識レベルを評価するスコアである。また、重症低血糖時の体温、血圧、脈拍、心拍数、呼吸数も評価した。患者体温は来院時に直腸だけでなく腋下もしくは鼓膜でも評価されていたが、直腸温を

優先した。低体温は 35°C未満と定義した²⁹。収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数は来院時の値を用いた。収縮期血圧と拡張期血圧は、降圧薬や血管拡張薬の使用がない条件のもので、重症低血糖の治療開始 1 時間後と 12 時間後にも評価した。重症高血圧は収縮期血圧 180 mmHg 以上もしくは拡張期血圧 120 mmHg と定義した³⁰。

新規に診断された疾患

重症低血糖エピソードとともに新規に診断された心血管疾患、心房細動、外傷についても診療記録、検査結果、心電図、放射線画像を用い評価した。心血管疾患や外傷は調査前に厳格に定義した。心血管疾患は、血管形成術を要する冠動脈疾患、急性期の病変であることが放射線画像で確認された急性期脳卒中と定義した。外傷は外傷性の頭蓋内出血、骨折、擦過傷、打撲など何らかの外力による損傷と定義した。来院時の診療記録や心電図から心房細動以外の不整脈の有無についても調査した。

QT 間隔とその他の測定値

患者背景について分からない条件下で独立した二名により、来院時の重症低血糖患者のQTとRR間隔を12誘導心電図のII誘導における連続する5拍以上の波形を用い評価した³¹。また、QTとRR間隔がII誘導で評価困難なときはその他の肢誘導を用いた。補正QT間隔(QTc)はBazett formulaを用い計算した。

$$QTc = QT \text{ interval} \div \text{square root of the R-R interval}$$

また、Fridericia cube-root correction (QTcF)でもQT間隔を評価した。

$$QTcF = QT \text{ interval} \div \text{cube root of the R-R interval}$$

QTcとQTcFはともに0.44秒以上を延長、0.5秒以上を著明な延長と考えた。心房細動の患者においては、観察範囲内で最も長いRR間隔と最も短いRR間隔に続くQT間隔を測定し、それらに先行するRR間隔の平方根で割り、それぞれの和の平均で評価した³²。心房細動患者のQTcFもQTcと同様の方法で評価した。2段脈やペースメーカー挿入後の患者のQT間隔は評価対象外とした。

血清クレアチニンやカリウムは来院時の採血で評価され、ヘモグロビンA1c(HbA1c)は来院の前後1か月以内の値を用いた。血清カリウムは3.5 mEq/L未満を低カリウム血症と定義した。推定の糸球体濾過量(GFR)は日本腎臓学会の推奨する計算式で算出した³³。

$$\text{estimated GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287} (\times 0.739 \text{ 女性の場合})$$

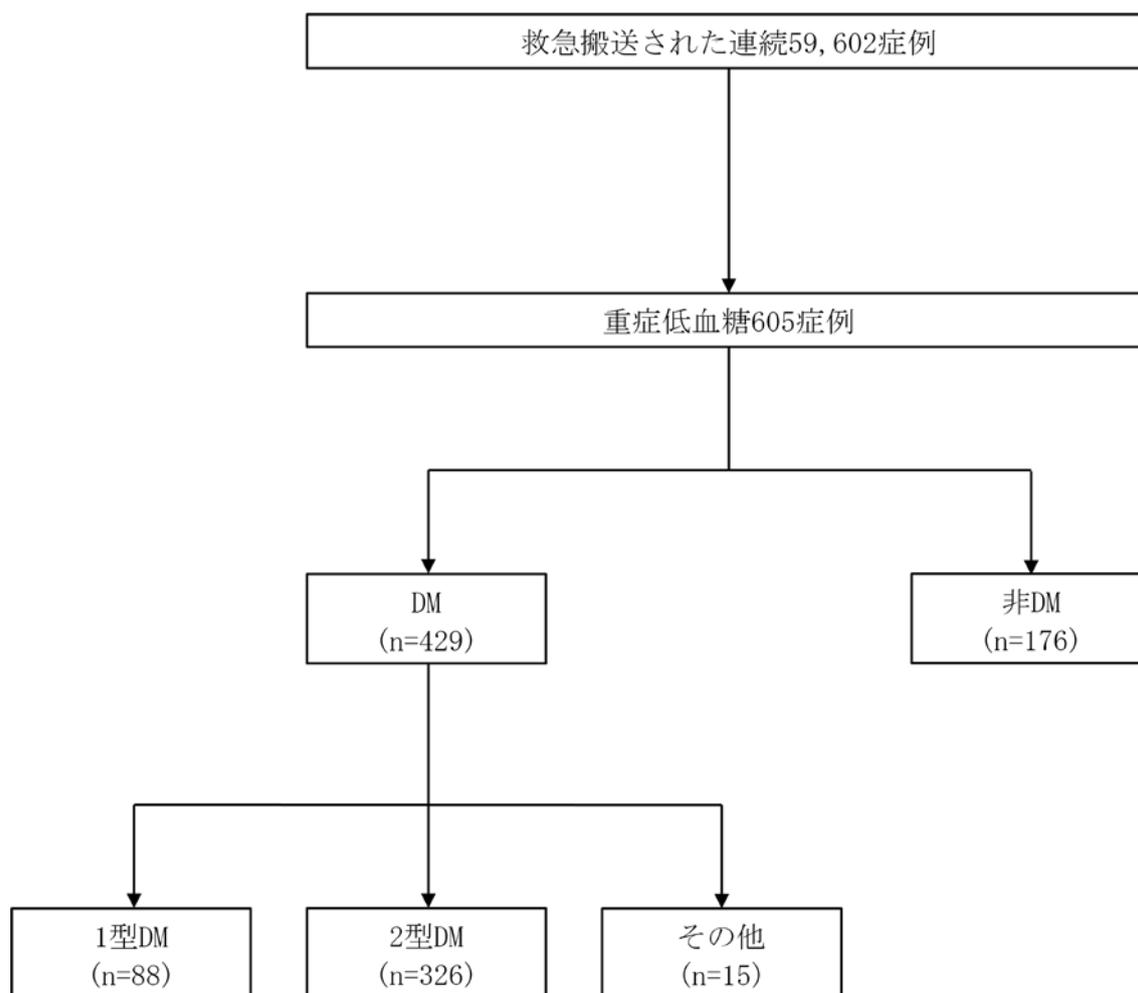
統計解析

対象患者は最初に1型糖尿病か2型糖尿病に分類された。データはn (%), 平均(標準偏差)、中央値(Interquartile range: IQR)で示された。連続変数はt検定もしくはMann-Whitney検定で比較した。カテゴリー変数はX²乗検定もしくはFisherの正確検定を用いて比較した。GCSスコア、体温、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数は血糖の中央値付近の35 mg/dL (mmol/Lへの変換は×0.0555)で2群に分けて解析した。両側検定の結果、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。統計解析にはStata 11.1(StataCorp, College Station, TX)を用いた。

III-2. 結果

救急搬送された連続59,602症例がスクリーニング対象となり、重症低血糖414症例(356患者)が今回の調査対象基準を満たした(Fig. 1)。

Figure 1. 本研究のフローチャート



DM, diabetes mellitus。

今回の対象症例の特徴をTable 1に示す。1型糖尿病群(n = 88)と2型糖尿病群(n = 326)において、血糖の中央値はそれぞれ 32(24-42)と31(24-39)であり、有意差は

認めなかった。治療としては、すべての患者がブドウ糖を静注されていた。HbA1cはそれぞれ8.3%と6.6%で1型糖尿病群と比較し2型糖尿病群のHbA1cは有意に低値であった。また、1型糖尿病群と比較すると2型糖尿病群では年齢が有意に高く、既存の高血圧や心房細動、心血管疾患の既往を多く認めていた。腎機能に関しても2型糖尿病群の方が有意に低下していた。また、1型糖尿病群、2型糖尿病群ともに糖尿病罹病期間は20年と16年という長い罹病期間を認めた。

Table 1. 対象患者の特徴

特徴	1 型 DM (n=88)	2 型 DM (n=326)	P 値
年齢 (年)	44.6 ± 14.3	71.4 ± 12.8	<0.001
女性	28 (31.2%)	113 (34.7%)	0.36
心血管疾患の既往	6 (6.8%)	72 (22.1%)	0.001
心筋梗塞	0 (0.0%)	21 (6.4%)	0.01
狭心症	0 (0.0%)	15 (4.6%)	0.04
脳卒中	5 (5.7%)	37 (11.4%)	0.11
以前からの併存疾患			
高血圧	26 (29.6%)	225 (69.0%)	<0.001

ARB/ACE-I	15 (17.2%)	131 (40.9%)	<0.001
Ca拮抗薬	7 (8.0%)	119 (37.2%)	<0.001
利尿薬	6 (6.9%)	81 (25.3%)	<0.001
心房細動	1 (1.1%)	20 (6.1%)	0.05
肝硬変/肝細胞癌	0 (0.0%)	14 (4.3%)	0.04
肝以外のがん	0 (0.0%)	12 (3.7%)	0.06
血糖値 (mg/dL) (n = 413)	32 (24-42)	31 (24-39)	0.59
HbA1c (%) (n = 172)¶	8.3 (7.3-9.0)	6.6 (6.0-7.2)	<0.001
糖尿病罹病期間 (years) (n = 253)	20 (10-29)	16 (8-24)	0.14
血糖降下薬			
SU薬	0 (0%)	137 (43.5%)	<0.001
インスリン	88 (100%)	161 (51.0%)	<0.001
その他	7 (7.9%)	124 (39.4%)	<0.001
推定GFR (mL/min/1.73m ²) (n = 374)∥	86.0 (74.1-101.6)	56.2 (32.3-79.3)	<0.001
カリウム (mEq/L) (n = 391)	3.5 (3.3-3.8)	3.6 (3.2-4.1)	0.14

データはn, n (%), 平均 ± 標準偏差、中央値 (IQR)で表示。DM, diabetes mellitus;

ARB, angiotensin II receptor blockers; ACE-I, angiotensin converting enzyme

inhibitors; SU, Sulfonylurea; GFR, glomerular filtration rate。

続いて、重症低血糖の原因について Table 2 に示す。 1 型も 2 型糖尿病群も重症低血糖の原因は 95%前後の高い確率で血糖降下薬であった。重症低血糖の原因となった血糖降下薬の中で、1 型糖尿病群においてはその病態からもインスリンが原因であった。また、2 型糖尿病群においてはインスリンと SU 薬で原因の大部分を占めていた。2 型糖尿病群において、重症低血糖の原因が SU 薬による場合とインスリンによる場合で来院時の血糖値はそれぞれ 31 (25-37) mg/dL と 31 (24-40) mg/dL で有意差は認めなかった(P = 0.81)。

Table 2. 1型と2型糖尿病における重症低血糖の原因

重症低血糖の原因	1 型 DM	2 型 DM	P 値
血糖降下薬	85 (96.6%)	305 (93.6%)	0.48
SU 薬	0 (0.0%)	129 (39.6%)	<0.001
インスリン	85 (96.6%)	156 (47.9%)	<0.001
その他	0 (0.0%)	20 (6.1%)	0.13
アルコール	3 (3.4%)	6 (1.9%)	0.40

低栄養/飢餓	0 (0.0%)	5 (1.5%)	0.58
感染	0 (0.0%)	4 (1.2%)	0.58
がん	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1.00
その他	0 (0.0%)	5 (1.5%)	0.58

データはn (%)で表示。DM, diabetes mellitus; SU, Sulfonylurea。

続いて重症低血糖時の意識レベルとバイタルサインについてFigure 2に示す。

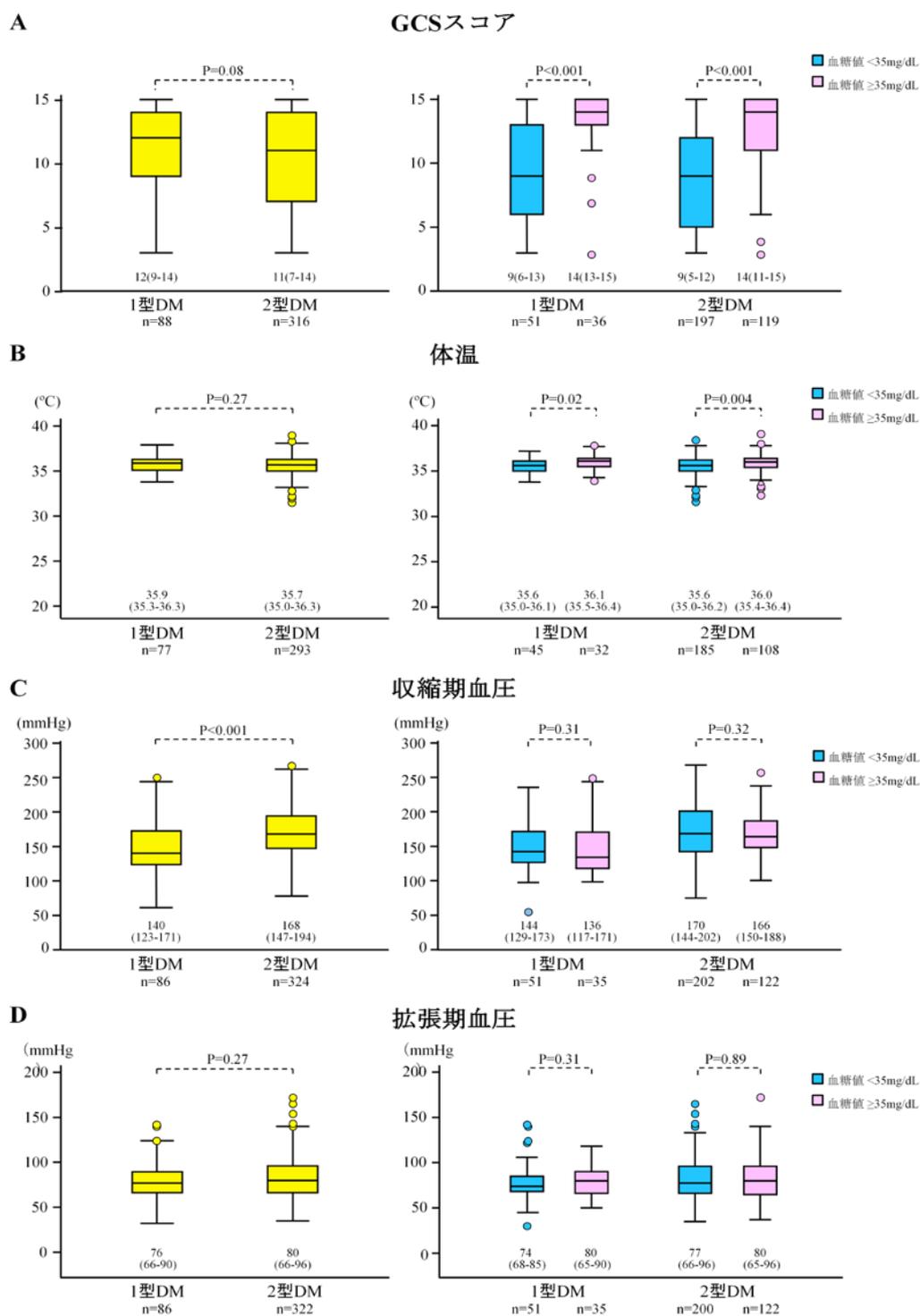
GCSスコアは1型、2型糖尿病群でそれぞれ12 (9-14)、11 (7-14)であり、血糖値<35と ≥ 35 mg/dLを比較すると血糖値が低い方が両群とも有意にGCSスコアも低値であった(1型糖尿病群: 9 [6-13] vs. 14 [13-15], $P < 0.001$. 2型糖尿病群: 9 [5-12] vs. 14 [11-15], $P < 0.001$) (Fig. 2A)。GCSスコアで最低の3であった症例は1型糖尿病群で6症例(6.8%)、2型糖尿病群で36症例(11.0%)であった。また、体温に関しても1型、2型糖尿病群ではそれぞれ35.9 (35.3-36.3) $^{\circ}\text{C}$ 、35.7 (35.0-36.3) $^{\circ}\text{C}$ で有意差は認めなかったが、血糖値<35と ≥ 35 mg/dLを比較すると血糖値が低い方が両群とも有意に体温も低値であった(1型糖尿病群: 35.6 [35.0-36.1] $^{\circ}\text{C}$ vs. 36.1 [35.5-36.4] $^{\circ}\text{C}$, $P = 0.02$. 2型糖尿病群: 35.6 [35.0-36.2] $^{\circ}\text{C}$ vs. 36.0 [35.4-36.4] $^{\circ}\text{C}$, $P = 0.004$) (Fig. 2B)。35 $^{\circ}\text{C}$ 未満の低体温は1型、2型糖尿病群でそれぞれ18.0%と22.6%で認めた(P

= 0.37)。体温の最低値は1型糖尿病群で33.8°C、2型糖尿病群で31.7°Cであった。

収縮期血圧は1型糖尿病群に比べ2型糖尿病群で有意に高値であった(140 [123-171] mmHg vs. 168 [147-194] mmHg, $P < 0.001$)が、両群とも血糖値の違いによる有意差は認めなかった (1型糖尿病群: 144 [129-173] mmHg vs. 136 [117-171] mmHg, $P = 0.31$ 。 2型糖尿病群: 170 [144-202] mmHg vs. 166 [150-188] mmHg, $P = 0.32$) (Fig. 2C)。1型糖尿病群において収縮期血圧の最大値は252 mmHgで、収縮期血圧200 mmHg以上を9症例(10.5%)で認めた。また、2型糖尿病群において収縮期血圧の最大値は269 mmHgで、収縮期血圧200 mmHg以上を70症例(21.6%)、収縮期血圧250 mmHg以上を8症例(2.5%)で認めた。拡張期血圧に関しても血糖値の違いによる有意差は認めなかった (1型糖尿病群: 74 [68-85] mmHg vs. 80 [65-90] mmHg, $P = 0.31$ 。 2型糖尿病群: 77 [66-96] mmHg vs. 80 [65-96] mmHg, $P = 0.89$) (Fig. 2D)。1型糖尿病群において拡張期血圧の最大値は144 mmHgで、拡張期血圧120 mmHg以上を4症例(4.7%)で認めた。また、2型糖尿病群において拡張期血圧の最大値は174 mmHgで、拡張期血圧120 mmHg以上を18症例(5.6%)で認めた。心拍数数も1型、2型糖尿病群ともに血糖値による違いは認められなかった (1型糖尿病群: 74 [66-90] bpm vs. 80 [72-90] bpm, $P = 0.23$ 。 2型糖尿病群: 84 [75-98] bpm vs. 84 [73-96] bpm, $P = 0.41$)。1型糖尿病群において心拍数の最大値は113 bpmで、心拍数100 bpm以上を9症例(10.6%)で認めた。また、2型糖尿病群において心拍数

の最大値は173 bpmで、心拍数100 bpm以上を63症例(19.7%)、心拍数150bpm以上を5症例(1.7%)で認めた。

Figure 2. 1型と2型糖尿病の重症低血糖時の意識レベルとバイタルサイン

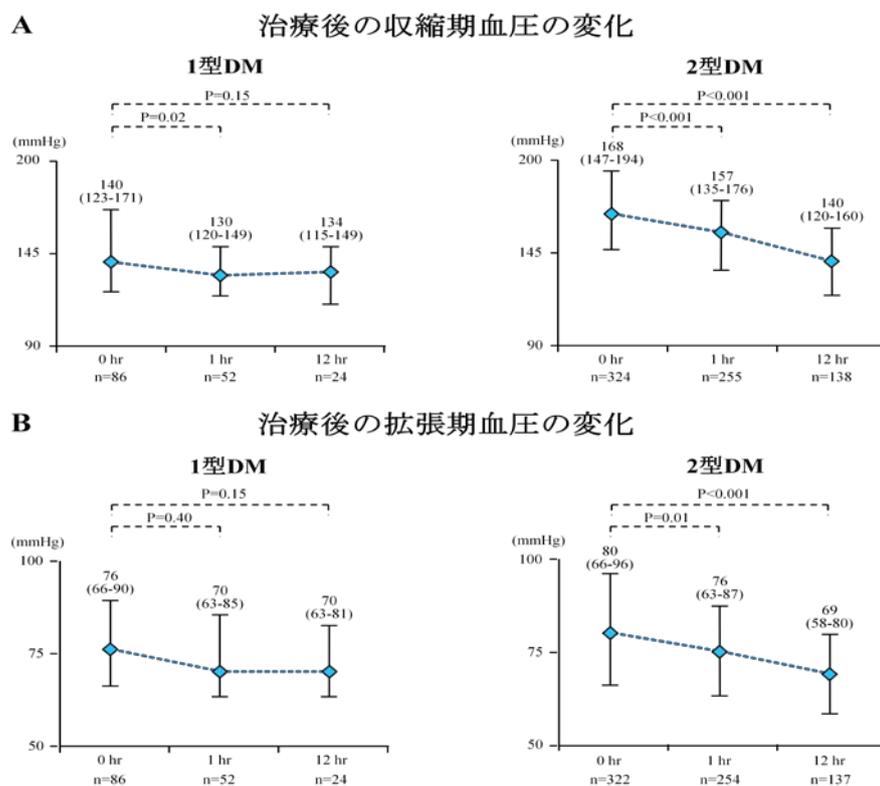


来院時における重症低血糖時の意識レベルとバイタルサイン: GCSスコア(A)、体温(B)、収縮期血圧(C)、拡張期血圧(D)。データは中央値(第1四分位-第3四分位)

を箱の中央線(下端-上端)で示し、さらに箱から1.5四分偏差以内で中央から最も離れた点まで数直線を引いて表示。さらに離れた値に関しては外れ値として点で表示。DM, diabetes mellitus。

続いて治療後の血圧の変化を Figure 3 に示す。1 型糖尿病群において治療開始前と治療 12 時間後を Mann-Whitney 検定で比較した結果、低下傾向にあったが有意差は認めなかった(治療前 140 [123-171] mmHg vs. 治療 12 時間後 134 [115-149] mmHg, $P = 0.15$)。また、2 型糖尿病群において治療後速やかに収縮期血圧は低下し、治療 12 時間後は治療前と比較し有意に低下していた (治療前 168 [147-194] mmHg vs. 治療 12 時間後 140 [120-160] mmHg, $P < 0.001$)。拡張期血圧に関しても両群とも収縮期血圧と同様の結果であった (1 型糖尿病群: 治療前 76 [66-90] mmHg vs. 治療 12 時間後 70 [63-81] mmHg, $P = 0.15$ 。 2 型糖尿病群: 80 [66-96] mmHg vs. 69 [58-80] mmHg, $P < 0.001$)。

Figure 3. 1型と2型糖尿病の重症手血糖治療前後の血圧の変化



治療後の収縮期血圧の変化(A)と拡張期血圧の変化(B)。データは中央値(第1四分位-第3四分位)で示し、治療開始前と治療開始1時間後、治療開始12時間後をMann-Whitney検定でそれぞれ比較。DM, diabetes mellitus。

続いて来院時の臨床所見と短期的な転帰をTable 3に示す。重症低血糖時の1型と2型糖尿病群の重症高血圧の発生率はそれぞれ19.8%と38.8%であり、両群間に有意差を認めた(P = 0.001)。1型糖尿病群においては重症高血圧の発生は以前か

ら高血圧があった症例がなかった症例より有意に多かったが(P = 0.02)、2型糖尿病群においては両群間に有意差は認めなかった(P = 0.17)。また、1型、2型糖尿病群において低カリウム血症をそれぞれ42.4%、36.3%、QT延長(QTc ≥ 0.44秒)をそれぞれ50.0%、59.9%と高率に認めた。新規に診断された心血管疾患と心房細動は2型糖尿病群でのみそれぞれ1.5%、4.3%で認められた。また、心血管疾患を発症した5症例はいずれも以前からの高血圧の合併があり、推定GFRが60 mL/min/1.73m²未満であった。1型、2型糖尿病群ともに外傷が5%以上で認められ、2型糖尿病群のなかには外傷性くも膜下出血や骨折を合併した症例も認められた。1型、2型糖尿病群において死亡率はそれぞれ0%と1.8%であった。2型糖尿病群でさらに死亡例と生存例とで血糖値を比較するとそれぞれ18(14-33)、31(24-39)と死亡例の方が有意に低値であった(P = 0.02)。

Table 3. 重症低血糖時の臨床所見と転帰

イベント	1 型 DM (n=88)	2 型 DM (n=326)	P 値
重症高血圧	17 (19.8%)/86	125 (38.8%)/322	0.001
以前からの高血圧あり	9 (34.6%)/26	92 (41.3%)/223	0.51
以前からの高血圧なし	8 (13.3%)/60	33 (33.3%)/99	0.005

低 K 血症

血清 K 値 <3.5 mEq/L	36 (42.4%)/85	111 (36.3%)/306	0.30
血清 K 値 <3.0 mEq/L	9 (10.6%)/85	31 (10.1%)/306	0.90

QT 延長

QTc \geq 0.44 秒	16 (50.0%)/32	100 (59.9%)/167	0.29
QTcF \geq 0.44 秒	9 (28.1%)/32	72 (43.1%)/167	0.11
QTc \geq 0.50 秒	0 (0%)/32	24 (14.4%)/167	0.02
QTcF \geq 0.50 秒	0 (0%)/32	12 (7.2%)/167	0.11

新規に診断された合併症

心血管疾患	0 (0%)/88	5 (1.5%)/326	-
心房細動	0 (0%)/88	14 (4.3%)/326	-
外傷	5 (5.8%)/88	19 (5.8%)/326	-
くも膜下出血	0 (0%)/88	2 (0.6%)/326	-
骨折	0 (0%)/88	2 (0.6%)/326	-
死亡	0 (0%)/88	6 (1.8%)/326	-

データはn、n (%）、平均 \pm 標準偏差で表示。DM, diabetes mellitus。QTc: Bazett formulaを用い計算。QTcF: Fridericia formulaを用い計算。

III-3. 考察

本研究により重症低血糖時のバイタルサイン、QT延長、合併症、その後の短期的な臨床経過を示すことができ、1型と2型糖尿病患者で重症低血糖時に異なる状態を呈していることが明らかとなった。低血糖は交感神経系を活性化しエピネフリンやノルエピネフリンなどの拮抗ホルモンの分泌を促し、結果として循環動態を変化させる^{34,35}。1型と2型糖尿病患者において重症低血糖時に著明に血圧が上昇する症例を認めたが、低血糖に対するカテコラミン分泌等がその一因と考えられ、特に2型糖尿病において多くの症例で著明な心負荷がかかっていると考えられる。また、1型糖尿病患者では治療前後で血圧の変化が少なかったが、繰り返す低血糖による自律神経障害「hypoglycemia-associated autonomic failure」が影響している可能性が考えられる^{36,37}。また、重症低血糖時に低体温となっている症例もしばしば認めたが、以前の研究報告から視床下部体温中枢に低血糖が影響した結果と考えられる³⁸。重症低血糖時に低カリウム血症を認めた症例も多く、インスリン、カテコラミン分泌などによりカリウムが細胞内に移行した可能性などが考えられる^{39,40}。また、QT延長を認める症例も多く、カテコラミン分泌や低K血症などが心筋の再分極に影響したと考えられる^{10-12, 41}。

低体温、低カリウム血症、QT延長などは致死的不整脈につながる可能性もあることからいずれも重症低血糖の危険な側面と考えられる。心血管疾患を同時に合併していた症例は2型糖尿病患者で認め、明らかな因果関係は不明だが、重症高血圧など著明な心血管ストレスが心血管疾患につながった可能性が考えられる。死亡した症例は血糖レベルがより低かったことから、血糖レベルが状態の重症度を反映している可能性も考えられる。

本研究の限界として単一施設での研究であることや欠損データの存在などが挙げられる。今後、多施設でより規模の大きい研究が必要と考えられる。また、血管形成術が不要な冠動脈疾患や画像で評価できなかった脳血管障害について十分に評価できなかったことがあげられる。しかし、今回の心血管疾患の診断は確実なものであり、重症低血糖とともに心血管疾患を同時に発症している症例が確実に存在することが明らかになった。また、年齢やbody mass index (BMI) など1型と2型糖尿病の患者背景の違いが重症低血糖時のバイタルサインなどどのような影響を及ぼすか十分に考慮できていないことも本研究の限界の一つである。さらに、今回の研究では来院時に心肺停止の症例を除外しているが、致死的な心血管疾患や不整脈が院外で発症している可能性は否定できず、dead-in-bed syndromeや突然死についてさらなる研究が必要である^{42,43}。

IV.

非糖尿病患者の重症低血糖後 90 日以内の 死亡に関する予測因子

IV-1. 方法

研究デザインと方法

2006年1月から2012年3月までに国立国際医療研究センター病院において病
院外で重症低血糖を呈し搬送された患者をレトロスペクティブに調査した。重
症低血糖は来院前に自分自身で回復できなかった何らかの低血糖症状を認めた
状態と定義した。重症低血糖患者の血糖値は主に中央検査室で測定(78%、
411/529)されていたが、簡易血糖測定のみでの測定(22%、118/529)も含んでいた。
血糖値 20 mg/dL 未満は全例中央検査室で測定された。最低二名の糖尿病専門医
が独立して診療記録、検査結果、心電図などのデータを調査した。結果が不
一致であった際には別の第三の糖尿病専門医により解決した。糖尿病は、以前よ
り糖尿病と診断されている、もしくは糖尿病治療薬により治療されていること

で定義し、非糖尿病は糖尿病のない状態と定義した。来院時心肺停止の患者は除外した。複数回重症低血糖での受診歴がある場合は最も近い受診についてのみ調査した。対象患者は重症低血糖のイベントがあつてから 90 日間フォローされた。

臨床所見

重症低血糖時の意識レベルは Glasgow Coma Scale (GCS) スコアで評価した²⁸。また、重症低血糖時の体温、血圧、脈拍、心拍数、呼吸数も評価した。低体温は 35°C 未満、中等度以上の低体温は 32°C 未満と定義した²⁹。重症高血圧は収縮期血圧 180 mmHg 以上もしくは拡張期血圧 120 mmHg と定義した³⁰。重症低血糖エピソードとともに新規に診断された疾患についても診療記録、検査結果、心電図、放射線画像を用い評価した。心血管疾患は、血管形成術を要する冠動脈疾患、放射線画像で確認された脳卒中と定義した。敗血症は感染が起因となった全身性炎症反応症候群(SIRS)と定義した。SIRS は次の 4 つの基準のうち 2 つ以上を満たした場合と定義した(体温:>38°C、<36°C、心拍数:>90 bpm、呼吸数>20 回/分、白血球>12,000/mm³)。補正 QT 間隔(QTc)は Bazett formula を用い計算した。

$QTc = QT \text{ interval} \div \text{square root of the R-R interval}$

QTcは0.44秒以上を延長、0.5秒以上を著明な延長と考えた^{31, 32}。

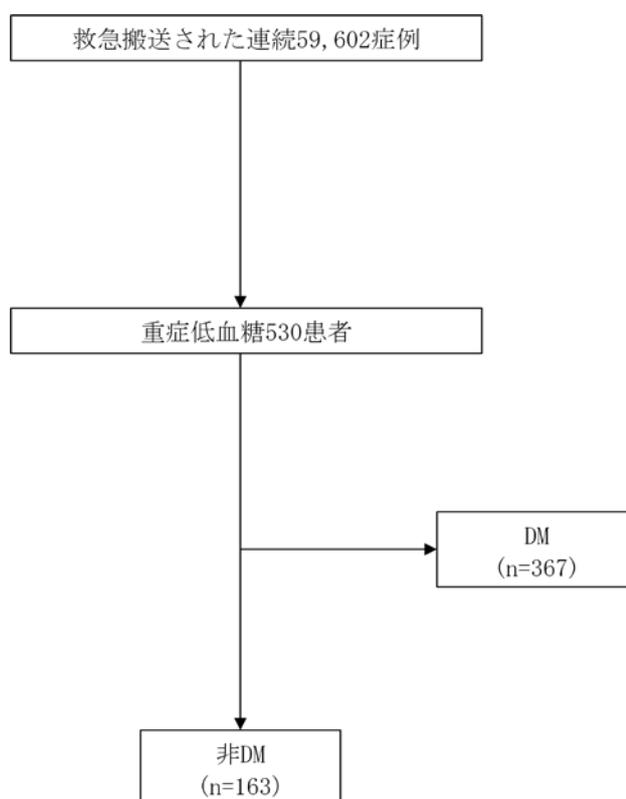
統計解析

対象患者は非糖尿病か糖尿病に分類され、データはn(%）、平均(標準偏差)、中央値(IQR)で示された。連続変数はt検定もしくはMann-Whitney検定で比較した。カテゴリー変数はX²乗検定もしくはFisherの正確検定を用いて比較した。非糖尿病患者の重症低血糖後の死亡に関する予測因子を調べるためCox比例ハザードモデルを使用した。年齢、性別、既存の基礎疾患、QT延長、敗血症の併存、血糖値を単変量解析で死亡と有意な関連を示す変数のみに限定し、それらの変数で多変量解析を行った。Kaplan-Meier曲線が重症低血糖後90日以内の死亡率を評価する際に用いられ、グループ間の比較にはログランク検定が用いられた。P<0.05を統計学的有意とし、統計解析にはStata 11.1(StataCorp, College Station, TX)を用いた。

IV-2. 結果

救急外来に救急車で運ばれた連続 59,602 症例がスクリーニングされ、重症低血糖患者 530 人が解析対象となった(Fig. 4)。

Figure 4.



DM, diabetes mellitus。

Table 4 に対象者の特徴を示す。非糖尿病群 (n = 163)と糖尿病群 (n = 367)の血糖値はそれぞれ 42.9 ± 23.2 mg/dl と 33.7 ± 15.7 mg/dl であった。年齢、性別に有

意差は認めなかったが、糖尿病群の方が既存の高血圧や心血管疾患の割合が高く、推定 GFR も有意に低値であった。

Table 4. 対象者の特徴

特徴	非 DM(n=163)	DM(n=367)	P 値
年齢 (年)	63.3±20.0	66.1±16.5	0.08
女性	35.6%	32.7%	0.51
心血管疾患の既往	11.0%	18.8%	0.02
以前からの併存疾患			
高血圧	19.0%	60.8%	<0.001
心房細動	3.1%	5.2%	0.36
肝硬変/肝細胞癌	4.3%	4.1%	>0.99
がん(肝細胞癌除く)	6.8%	3.0%	0.05
血糖値 (mg/dL) (n=529)	42.9±23.2	33.7±15.7	<0.001
推定 GFR (mL/min/1.73m ²) (n=490)	72.6±37.3	61.6±32.2	<0.001

データはn、%、平均 ± 標準偏差で表示。DM, diabetes mellitus; GFR, glomerular filtration rate。

続いて重症低血糖の原因について Table 5 に示す。重症低血糖の原因としては糖尿病患者では血糖降下薬が大部分を占めていたが、非糖尿病患者では低栄養/飢餓、アルコール、胃切除後、感染など種々の要因が認められた。非糖尿病患者の血糖降下薬が原因となった3症例(1.8%)のうち2症例は自殺企図、1症例はSU薬の間違った内服で、いずれの症例も軽快し帰宅している。

Table 5. 非糖尿病患者と糖尿病患者の重症低血糖の原因

重症低血糖の原因	非 DM (n=163)	DM(n=367)	P 値
血糖降下薬	1.8%	93.2%	<0.001
低栄養/飢餓	39.9%	1.1%	<0.001
アルコール	23.3%	2.7%	<0.001
胃切除後	8.0%	1.1%	<0.001
感染	8.6%	1.1%	<0.001
その他	18.4%	0.8%	<0.001

データはn、%で表示。DM, diabetes mellitus。

続いて非糖尿病と糖尿病患者の重症低血糖時の臨床所見と 90 日以内の死亡率について Table 6 に示す。GCS スコアに有意差は認めなかったが、血圧、体温は有意に非糖尿病群の方が低値であった。著明な QT 延長(補正 QT 間隔 \geq 0.5 秒)を認めた割合は非糖尿病群と糖尿病群でそれぞれ 22.1%と 14.7%であり、有意差は認めなかった(P = 0.11)。重症低血糖後 90 日以内の死亡率は NDM 群の方が DM 群に比べ有意に高かった(20.3% vs. 1.6%、P < 0.001)。非糖尿病患者の主な死因としては感染(51.5%)、肝硬変/肝細胞癌(15.2%)、がん(9.1%)であった。

Table 6. 重症低血糖時の臨床所見と発症後 90 日以内の死亡率

臨床所見と死亡率	非 DM	DM	P 値
GCS スコア	10.7 \pm 4.2	10.0 \pm 4.1	0.07
収縮期血圧(mmHg)	126.0 \pm 31.1	165.6 \pm 35.4	<0.001
拡張期血圧(mmHg)	73.2 \pm 22.5	80.2 \pm 22.0	<0.001
重症高血圧	8.1%	33.6%	<0.001
体温($^{\circ}$ C)	35.0 \pm 2.5	35.6 \pm 1.0	<0.001

低体温(<35°C)	29.8%	22.0%	0.06
中等度/重症低体温(<32°C)	11.9%	0.3%	<0.001
血清 K 値(mEq/L)	3.9±0.8	3.7±0.7	<0.001
<3.5 mEq/L	26.6%	35.7%	0.04
QT 延長 (n=95)			
QTc ≥ 0.44 秒	56.8%	58.7%	0.76
QTc ≥ 0.50 秒	22.1%	14.7%	0.11
新規に診断された合併症			
心血管疾患	0.6%	1.4%	0.67
心房細動	4.3%	3.8%	0.81
敗血症の併存	17.8%	4.1%	<0.001
90 日以内の死亡率	20.3%	1.6%	<0.001

データは%、平均 ± 標準偏差で表示。DM, diabetes mellitus; GCS, Glasgow Coma Scale。QTc: Bazett formulaを用い計算。

続いて非糖尿病患者の死亡例と関連する因子についての解析結果を Table 7 に示す。単変量解析の結果、年齢、肝硬変/肝細胞癌、がん、敗血症、血糖値が死

亡と有意な関連を示した。血糖 40 mg/dL 以上と未満の Kaplan-Meier 曲線については Figure 5 に示す。多変量 Cox 比例ハザードモデルでの解析の結果、年齢、肝硬変/肝細胞癌、がん、敗血症の併存とともに、血糖値<40 mg/dl は非糖尿病患者における死亡の独立した予測因子であった(ハザード比 3.75; 95%信頼区間 1.52-9.27; P = 0.004)。

Table 7. 非糖尿病患者の90日以内の死亡に関連する因子についての解析結果

単変量解析			
変数	ハザード比	95%信頼区間	P 値
年齢 (年)	1.03	1.01-1.06	0.003
≥65	2.64	1.14-6.10	0.02
女性	0.81	0.40-1.63	0.56
以前からの併存疾患			
高血圧	1.58	0.75-3.32	0.22
心房細動	1.44	0.34-6.05	0.61
肝硬変/肝細胞癌	7.40	2.79-19.63	<0.001
がん(肝細胞癌除く)	2.90	1.01-8.32	0.04

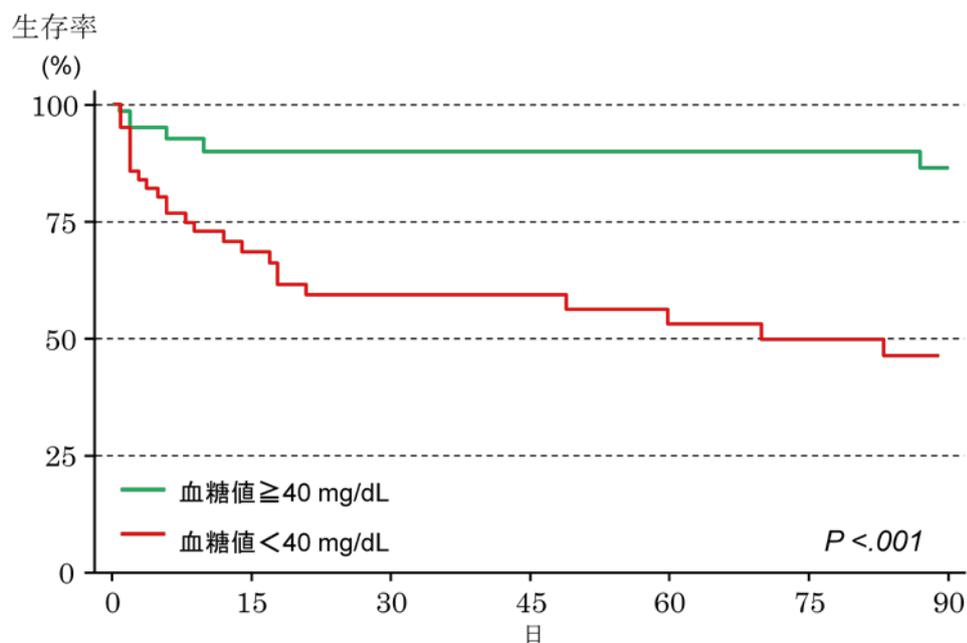
QTc \geq 0.50 秒	1.26	0.33-4.80	0.72
敗血症	3.91	1.96-7.82	<0.001
血糖値 (mg/dL)	0.96	0.94-0.98	<0.001
<40	4.65	1.91-11.31	0.001

多変量解析

変数	ハザード比	95%信頼区間	P 値
年齢 \geq 65 歳	3.42	1.33-8.81	0.01
肝硬変/肝細胞癌	9.68	3.24-28.86	<0.001
がん(肝細胞癌除く)	3.64	1.22-10.88	0.02
敗血症	3.17	1.55-6.48	0.002
血糖値 < 40 mg/dL	3.75	1.52-9.27	0.004

QTc: Bazett formulaを用い計算。

Figure 5. 非糖尿病患者の死亡に関するKaplan-Meier曲線



血糖値 ≥ 40mg/dL (No. at risk)	82	30	28	26	26	25	24
血糖値 < 40mg/dL (No. at risk)	81	30	24	20	18	14	13

IV-3. 考察

非糖尿病患者は糖尿病患者と比べ重症低血糖の原因も多岐にわたり、全身状態も悪く高い死亡率を示すことが示唆された。以前より重症低血糖が死亡率の上昇と関連することは報告されていたが⁵⁻⁷、非医原性の重症低血糖を呈した患

者の転帰を詳細に調査した研究はほとんどない。そして、本研究により重症低血糖を呈した非糖尿病患者は年齢、肝硬変/肝細胞癌、がん、敗血症、来院時血糖値が90日死亡率と関連することが明らかとなった。重症低血糖を発症した患者が高齢者である場合やがんを併存している場合は死亡率が高いことに注意すべきである。肝臓は血糖値のコントロールに極めて重要な臓器であるが、肝硬変/肝細胞癌といった肝疾患を併存する患者が非医原性の重症低血糖を発症した際には、糖新生やグリコーゲン分解が著明に障害され、肝障害の程度が極めて重症であることを示唆している可能性がある。また、重症低血糖が敗血症で認められることは報告されている⁴⁴。その機序解明のための研究もすすんでいるが、マクロファージの豊富な組織における糖取り込みの増加や糖産生の低下などが関連している可能性が示唆されている^{45,46}。そして、重症低血糖を呈した敗血症はより重症度が高い可能性も考えられる⁴⁷。ブドウ糖はほとんどすべての臓器における主要なエネルギー源であり、生命活動をする上で必須である。非医原性に血糖値が低下すると、インスリン分泌抑制と拮抗ホルモン分泌により血糖値を上昇させるが、このような環境下においても血糖が上昇しない場合は、背景疾患や病態が極めて重篤ですべての臓器が危機的状況に直面している可能性がある。今回の研究結果から、血糖値そのものが患者重症度を反映する新しいマーカーになる可能性も考えられる。しかし、患者のBMIや栄養状態が十分に解

析できなかったことは本研究の限界の一つである。

V.

重症低血糖の季節変動

V-1. 方法

研究デザインと方法

日本の東京にある国立国際医療研究センター病院に 2006 年 4 月 1 日から 2012 年 3 月 31 日までの 6 年間に重症低血糖で救急搬送された患者をレトロスペクティブに調査し、重症低血糖発症の季節変動について評価した。研究対象としては、重症低血糖を呈した 1 型、2 型、非糖尿病患者とした。来院時に心肺停止であった患者は除外した。重症低血糖は自力での回復が困難でブドウ糖静注等の医学的介入を要する状態と定義した²⁷。重症低血糖患者の血糖値は主に中央検査室で測定(77%、444/577)されていたが、簡易血糖測定のみでの測定(23%、133/577)も含まれていた。血糖値 20 mg/dL 未満の血糖はすべて中央検査室で測定されていた。最低二名の糖尿病専門医が独立して診療記録、検査結果、心電図などのデータを調査した。結果が不一致であった際には、別の第三の糖尿病

専門医の意見により結果をまとめた。患者背景として、年齢、性別といった一般的な臨床所見だけでなく、重症低血糖の原因についても調査した。糖尿病は、以前からの診断、もしくは糖尿病治療薬により治療されていることで診断した。さらに糖尿病は1型、2型、その他の糖尿病に分類した。1型糖尿病は以前の診断もしくはGAD抗体陽性により確認し、2型糖尿病は以前の診断もしくは特別な耐糖能障害の誘因となる状態がないことにより確認した。非糖尿病患者は糖尿病のない患者と定義した。複数回重症低血糖で受診歴がある場合はそれぞれの症例として対応した。

季節と気温

日本の気象庁のデータを用いて、東京の1981年から2012年までの月毎の平均気温(最低-最高)を調査した結果、以下のような気温であった。1月: 6.0 (2.4-9.8) °C、2月: 6.5 (2.9-10.4) °C、3月: 9.3 (5.5-13.2) °C、4月: 14.6 (10.7-18.8) °C、5月: 18.9 (15.4-22.8) °C、6月: 22.1 (19.1 -25.5) °C、7月: 25.9 (23.1-29.5) °C、8月: 27.5 (24.6-31.4) °C、9月: 23.9 (21.2-27.3) °C、10月: 18.5 (15.5-21.9) °C、11月: 13.3 (9.9-16.9) °C、12月: 8.6 (5.0-12.3) °C。そして、1年を通して東京で最も平均気温の高い7-9月の3か月間を夏とし、10-12月を秋、1-3月を冬、4-6月を春と

定義した。

HbA1c、敗血症、その他の測定項目

HbA1c は重症低血糖発症日から 3 か月以内の最も近い日のデータを用いた。

HbA1c はほとんどが 1 か月以内に測定された結果であった(94.9%、169/178)。敗血症は感染が起因となった全身性炎症反応症候群(SIRS)と定義した。SIRS は次の 4 つの基準のうち 2 つ以上を満たした場合と定義した(体温:>38°C、<36°C、心拍数:>90 bpm、呼吸数>20 回/分、白血球>12,000/mm³)。血清クレアチニンは来院時の採血で評価され、推定の糸球体濾過量(GFR)は日本腎臓学会の推奨する計算式で算出した。³³

Estimated GFR (mL/min/1.73 m²) = $194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287}$ (× 0.739 女性の場合)

統計解析

対象患者は1型、2型、非糖尿病に分類された。データはn(%）、中央値(IQR)で示された。連続変数はMann-Whitney検定で比較した。カテゴリー変数はX²乗検定もしくはFisherの正確検定を用いて比較した。重症低血糖の頻度に関し、夏と

冬での違いを解析した。両側検定の結果、 $P<0.05$ を統計学的有意とした。統計解析にはStata 11.1(StataCorp, College Station, TX)を用いた。

V-2. 結果

2006年4月1日から2012年3月31日の6年間に救急外来に救急搬送された連続57,132症例がスクリーニングされ、重症低血糖患者578症例が解析対象となった。対象者の特徴をTable 8に示す。1型、2型、非糖尿病群の血糖値はそれぞれ32(24-42) mg/dL、31(24-39) mg/dL、39(23-61) mg/dLであった。

Table 8. 対象患者の特徴

特徴	1型 DM(n= 88)	2型 DM(n=317)	非 DM(n=173)
年齢 (年)	43(32-56)	74(65-81)	65(50-77)
女性	29.6%	35.0%	35.8%
高血圧	29.6%	68.8%	22.0%

血糖値 (mg/dL)	32(24-42)	31(24-39)	39(23-61)
HbA1c (%)	8.3(7.3-9.1)	6.6(6.1-7.3)	-
糖尿病治療			
インスリン	100%	51.5%	-
SU薬	0%	43.0%	-
その他	7.9%	39.4%	-
糖尿病罹病期間(年)	20(10-29)	16(8-24)	-
eGFR (mL/min/1.73m ²)	86.0(74.1-101.6)	56.4(32.4-79.3)	70.6(44.4-97.0)
敗血症	0%	4.1%	16.8%

データはn、%、中央値 (IQR)で表示。DM, diabetes mellitus; SU, Sulfonylurea; GFR, glomerular filtration rate。

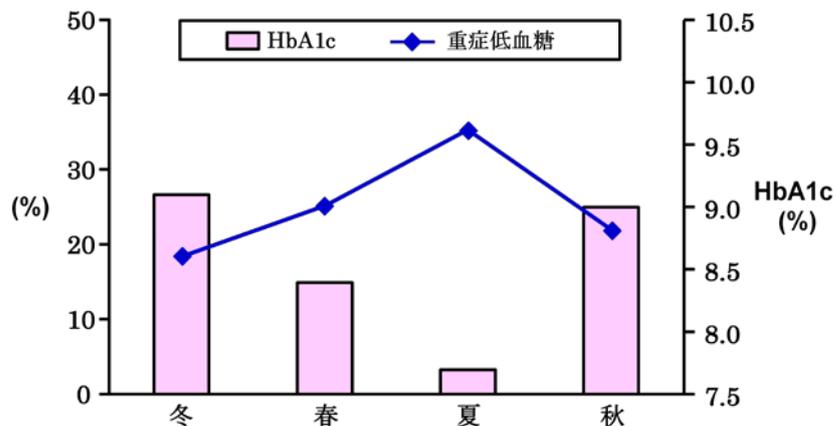
続いて Figure 6 に 1 型、2 型、非糖尿病群の季節ごとの重症低血糖発症を示す。

1 型糖尿病群(n = 88)において、重症低血糖は夏に最も多く、冬と比較し有意に多く発症していた (35.2% vs. 18.2%、P=0.01)。また、1 型糖尿病群の HbA1c は夏に最も低く冬に最も高い値であった(7.7% [7.1%-8.3%] vs. 9.1% [7.6%-10.1%]、P= 0.13)。非糖尿病群(n = 173)において重症低血糖は冬に最も多く、夏と比較し

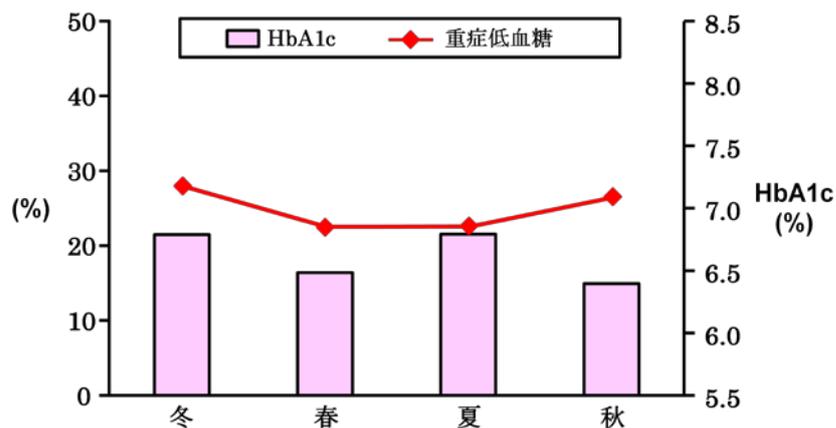
有意に多く発症していた (30.6% vs. 19.6%、 $P=0.01$)。また、非糖尿病群において敗血症の併存も冬が夏に比べ有意に多かった (24.5% vs. 5.9%、 $P = 0.02$)。2型糖尿病群($n = 317$)においては重症低血糖の発症やHbA1cに季節変動は認められなかった。

Figure 6. 重症低血糖発症の季節変動

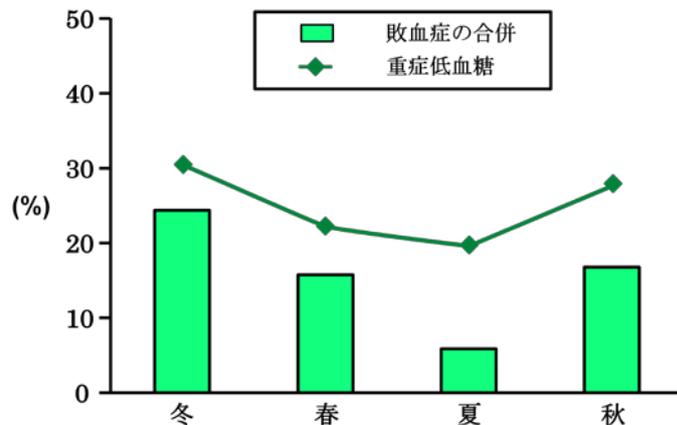
A 1型糖尿病



B 2型糖尿病



C 非糖尿病



1 型糖尿病における重症低血糖発症の各季節の割合と発症時の HbA1c 値(A)、2

型糖尿病における重症低血糖発症の各季節の割合と発症時の HbA1c 値(B)、非糖

尿病における重症低血糖発症の各季節の割合と発症時の敗血症合併の割合(C)。

V-3. 考察

重症低血糖発症が季節により変動する可能性が示唆された。1型糖尿病患者においてHbA1cが夏に低下し冬に上昇することは以前より知られており^{13,14}、その理由として冬に比べ夏に活動量が増加しインスリン抵抗性が改善すること⁴⁸⁻⁵¹、さらに、血漿コルチゾール値が夏より冬に増加することで体脂肪増加やインスリン抵抗性につながるなどが考えられ⁵²、HbA1cの低下とともに重症低血糖が夏に多くなった可能性がある。一方、2型糖尿病においては重症低血糖の発症に季節変動を認めなかったが、1型糖尿病と比べ2型糖尿病では血糖変動が小さく、HbA1cのわずかな季節変動¹⁸⁻²⁰では重症低血糖の発症にあまり影響しない可能性が考えられる。また、非糖尿病患者においては冬に重症低血糖を多く発症していたが、重症低血糖と関連する敗血症は冬に増加するとされるが²¹、本研究においても非糖尿病患者で敗血症を冬に合併している患者が多かった。因果関係は不明であるが、冬における敗血症の増加が非糖尿病患者の重症低血糖を増加させている可能性がある。

VI. おわりに

今回の研究で重症低血糖時には1型、2型、非糖尿病で異なる状態を呈し、心血管疾患、致死的不整脈、死といった重篤なイベントにつながりうる危機的状态であることが示唆された。糖尿病患者においては、単にHbA1cを低下させるだけでなく、季節変動を意識し、治療の個別化を考慮するなど重症低血糖を起こさない最適な血糖管理が重要と考えられる。また、重症低血糖を呈した非糖尿病患者の90日後死亡率は年齢、肝硬変/肝細胞癌、がん、敗血症だけでなく、来院時の血糖値も独立して関連し、重症低血糖患者の重症度を評価する際には血糖レベルにも注目すべきと考えられる。

VII. 参考文献

1. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 26(6): 1902-1912, 2003.
2. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 358(24): 2545-2559, 2008.
3. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 340: b4909, 2010.
4. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S, Group AC. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 363(15): 1410-1418, 2010.

5. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med.* 35(10): 2262-2267, 2007.
6. Hermanides J, Bosman RJ, Vriesendorp TM, Dotsch R, Rosendaal FR, Zandstra DF, Hoekstra JB, DeVries JH. Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* 38(6): 1430-1434, 2010.
7. Investigators N-SS, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, Mitchell I, Foster D, Dhingra V, Henderson WR, Ronco JJ, Bellomo R, Cook D, McDonald E, Dodek P, Hebert PC, Heyland DK, Robinson BG. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 367(12): 1108-1118, 2012.
8. McMurtry RJ. Letter: Propranolol, hypoglycemia, and hypertensive crisis. *Ann Intern Med.* 80(5): 669-670, 1974.
9. Mann SJ, Krakoff LR. Hypertensive crisis caused by hypoglycemia and propranolol. *Arch Intern Med.* 144(12): 2427-2428, 1984.
10. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes.* 52(6): 1469-1474, 2003.
11. Gruden G, Giunti S, Barutta F, Chaturvedi N, Witte DR, Tricarico M, Fuller JH, Cavallo Perin P, Bruno G. QTc interval prolongation is independently associated with

- severe hypoglycemic attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetes Care*. 35(1): 125-127, 2012.
- 12.** Christensen TF, Tarnow L, Randlov J, Kristensen LE, Struijk JJ, Eldrup E, Hejlesen OK. QT interval prolongation during spontaneous episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes: the impact of heart rate correction. *Diabetologia*. 53(9): 2036-2041, 2010.
- 13.** Nordfeldt S, Ludvigsson J. Seasonal variation of HbA1c in intensive treatment of children with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 13(5): 529-535, 2000.
- 14.** Mianowska B, Fendler W, Szadkowska A, Baranowska A, Grzelak-Agaciak E, Sadon J, Keenan H, Mlynarski W. HbA(1c) levels in schoolchildren with type 1 diabetes are seasonally variable and dependent on weather conditions. *Diabetologia*. 54(4): 749-756, 2011.
- 15.** Higgins T, Saw S, Sikaris K, Wiley CL, Cembrowski GC, Lyon AW, Khajuria A, Tran D. Seasonal variation in hemoglobin A1c: is it the same in both hemispheres? *J Diabetes Sci Technol*. 3(4): 668-671, 2009.
- 16.** Sakura H, Tanaka Y, Iwamoto Y. Seasonal fluctuations of glycosylated hemoglobin levels in Japanese diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 88(1): 65-70, 2010.
- 17.** Liang WW. Seasonal changes in preprandial glucose, A1C, and blood pressure in diabetic patients. *Diabetes Care*. 30(10): 2501-2502, 2007.

18. Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 24(8): 1503, 2001.
19. Sohmiya M, Kanazawa I, Kato Y. Seasonal changes in body composition and blood HbA1c levels without weight change in male patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabetes Care*. 27(5): 1238-1239, 2004.
20. Gikas A, Sotiropoulos A, Pastromas V, Papazafiropoulou A, Apostolou O, Pappas S. Seasonal variation in fasting glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 3(2): 111-114, 2009.
21. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med*. 35(2): 410-415, 2007.
22. Hodgin KE, Moss M. The epidemiology of sepsis. *Curr Pharm Des*. 14(19): 1833-1839, 2008.
23. Malouf R, Brust JC. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. *Ann Neurol*. 17(5): 421-430, 1985.
24. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 37(1): 217-225, 2014.

25. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M. Prediction of 90-day mortality in patients without diabetes by severe hypoglycemia: blood glucose level as a novel marker of severity of underlying disease. *Acta Diabetol.* 2014.
26. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M. Seasonal Variations of Severe Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus, Type 2 Diabetes Mellitus, and Non-diabetes Mellitus: Clinical Analysis of 578 Hypoglycemia Cases. *Medicine (Baltimore).* 93(23): e148, 2014.
27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care.* 35 Suppl 1: S11-63, 2012.
28. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 2(7872): 81-84, 1974.
29. Brown DJ, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental hypothermia. *N Engl J Med.* 367(20): 1930-1938, 2012.
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ, National Heart L, Blood Institute Joint National Committee on Prevention DE, Treatment of High Blood P,

National High Blood Pressure Education Program Coordinating C. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 289(19): 2560-2572, 2003.

31. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, Philippides GJ, Roden DM, Zareba W, American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology tCoCN, the American College of Cardiology F. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 121(8): 1047-1060, 2010.

32. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*. 289(16): 2120-2127, 2003.

33. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 53(6): 982-992, 2009.

34. Hilsted J, Bonde-Petersen F, Norgaard MB, Greniman M, Christensen NJ, Parving HH, Suzuki M. Haemodynamic changes in insulin-induced hypoglycaemia in normal

- man. *Diabetologia*. 26(5): 328-332, 1984.
- 35.** Fisher BM, Gillen G, Dargie HJ, Inglis GC, Frier BM. The effects of insulin-induced hypoglycaemia on cardiovascular function in normal man: studies using radionuclide ventriculography. *Diabetologia*. 30(11): 841-845, 1987.
- 36.** Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 45(7): 937-948, 2002.
- 37.** Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 350(22): 2272-2279, 2004.
- 38.** Freinkel N, Metzger BE, Harris E, Robinson S, Mager M. The hypothermia of hypoglycemia. Studies with 2-deoxy-D-glucose in normal human subjects and mice. *N Engl J Med*. 287(17): 841-845, 1972.
- 39.** Christensen TF, Baekgaard M, Dideriksen JL, Steimle KL, Mogensen ML, Kildegaard J, Struijk JJ, Hejlesen OK. A physiological model of the effect of hypoglycemia on plasma potassium. *J Diabetes Sci Technol*. 3(4): 887-894, 2009.
- 40.** Zydlewski AW, Hasbargen JA. Hypothermia-induced hypokalemia. *Mil Med*. 163(10): 719-721, 1998.
- 41.** Rossing P, Breum L, Major-Pedersen A, Sato A, Winding H, Pietersen A, Kastrup J, Parving HH. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with Type 1

- diabetes mellitus. *Diabet Med.* 18(3): 199-205, 2001.
42. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med.* 8(1): 49-58, 1991.
43. Thordarson H, Sovik O. Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway. *Diabet Med.* 12(9): 782-787, 1995.
44. Miller SI, Wallace RJ, Jr., Musher DM, Septimus EJ, Kohl S, Baughn RE. Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. *Am J Med.* 68(5): 649-654, 1980.
45. Lang CH, Dobrescu C. Sepsis-induced increases in glucose uptake by macrophage-rich tissues persist during hypoglycemia. *Metabolism.* 40(6): 585-593, 1991.
46. Lang CH, Spolarics Z, Otlakan A, Spitzer JJ. Effect of high-dose endotoxin on glucose production and utilization. *Metabolism.* 42(10): 1351-1358, 1993.
47. Ssekitoleko R, Jacob ST, Banura P, Pinkerton R, Meya DB, Reynolds SJ, Kenya-Mugisha N, Mayanja-Kizza H, Muhindo R, Bhagani S, Scheld WM, Moore CC. Hypoglycemia at admission is associated with inhospital mortality in Ugandan patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 39(10): 2271-2276, 2011.
48. Ma Y, Olendzki BC, Li W, Hafner AR, Chiriboga D, Hebert JR, Campbell M, Sarnie M, Ockene IS. Seasonal variation in food intake, physical activity, and body weight in

- a predominantly overweight population. *Eur J Clin Nutr.* 60(4): 519-528, 2006.
- 49.** Merrill RM, Shields EC, White GL, Jr., Druce D. Climate conditions and physical activity in the United States. *Am J Health Behav.* 29(4): 371-381, 2005.
- 50.** Dannenberg AL, Keller JB, Wilson PW, Castelli WP. Leisure time physical activity in the Framingham Offspring Study. Description, seasonal variation, and risk factor correlates. *Am J Epidemiol.* 129(1): 76-88, 1989.
- 51.** Herbst A, Bachran R, Kapellen T, Holl RW. Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 160(6): 573-577, 2006.
- 52.** Walker BR, Best R, Noon JP, Watt GC, Webb DJ. Seasonal variation in glucocorticoid activity in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(12): 4015-4019, 1997.