

· 老年人糖尿病专栏 ·

糖尿病患者血糖波动幅度对糖尿病足的影响

池建昌¹, 陆祖谦^{2*}, 张星哲¹

(¹ 安徽医科大学 306 医院临床学院内分泌科, 合肥 230032; ² 解放军第 306 医院内分泌科及全军糖尿病诊治中心, 北京 100101)

【摘要】目的 探讨糖尿病足 (DF) 发生、发展的高危因素, 特别是血糖波动对 DF 的影响。**方法** 将 192 例非糖尿病足(NDF)和 575 例 DF 患者纳入研究, 575 例 DF 患者又分为 DF 累及到肌腱或深部的皮下组织 (Wagner 1~2 级) 组、累及骨组织 (Wagner 3 级) 组以及坏疽 (Wagner 4~5 级) 组。回顾性分析研究对象一般因素、生化指标、血糖水平的标准差(SDBG)、空腹血糖的变异系数(CV-FPG)、日内最大血糖波动幅度 (LAGE)。再根据是否截肢将 575 例 DF 患者分为 DF 截肢组及 DF 非截肢组, 比较各组有关血糖波动指标的差别。**结果** DF 组较 NDF 组年龄、病程、肌酐 (sCr)、血尿酸 (UA)、血清超敏 C 反应蛋白 (hsCRP)、尿 Alb/Cr、SDBG、CV-FPG、LAGE 升高, 血清总蛋白、血清白蛋白、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 降低, 其中 hsCRP、SDBG、CV-FPG 在各组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。DF 截肢组与 NDF 组相比, SDBG、CV-FPG、LAGE 增高 ($P < 0.05$), 其中 SDBG 在 DF 截肢组与 DF 非截肢组差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示 hsCRP、尿 Alb/Cr、血清白蛋白、SDBG、CV-FPG 是影响糖尿病足的独立危险因素; SDBG 是 DF 截肢的独立危险因素。**结论** hsCRP、尿 Alb/Cr、血清白蛋白、SDBG、CV-FPG 可能与糖尿病足病的发生发展密切相关。

【关键词】 糖尿病; 糖尿病足; Wagner 分级; 血糖波动; 危险因素

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00128

Influence of blood glucose fluctuation on diabetic foot in patients with diabetes mellitus

CHI Jianchang¹, LU Zuqian^{2*}, ZHANG Xingzhe¹

(¹Department of Endocrinology, 306th Clinical Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; ²Department of Endocrinology, Chinese PLA Diabetes Mellitus Diagnosis and Treatment Center, Chinese PLA 306th Hospital, Beijing 100101, China)

【Abstract】 Objective To identify the risk factors for the occurrence and development of diabetic foot(DF) in patients with type 2 diabetes mellitus, and to study the influence of blood glucose fluctuation on DF. **Methods** Clinical data of 192 patients with non-DF and 575 patients with DF were analyzed. According to the severity of DF, 575 DF patients were further divided into Wagner 1~2, Wagner 3, and Wagner 4~5 subgroups. According to whether amputation was performed or not, 575 patients with DF were further divided into DF with amputation and without amputation groups. The analysis factors included biochemical indicators, standard of blood glucose (SDBG), coefficient of variation(CV) of fasting plasma glucose(CV-FPG), large amplitude of glycemic excursions(LAGE). **Results** Compared with NDF group, the age, diabetic course, serum creatinine, blood uric acid, hyper-sensitivity C reaction protein(hsCRP), Alb/Cr, SDBG, CV-FPG, and LAGE were higher, and total protein, serum albumin, total cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein cholesterol were lower in DF group. The difference was statistically significant in hsCRP, SDBG, CV-FPG between the two groups($P < 0.05$). Compared with NDF group, the DF with amputation group had significantly increased SDBG, CV-FPG and LAGE($P < 0.05$). Among which, SDBG was also significantly different between DF with amputation and without amputation groups($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that hsCRP, Alb/Cr, serum albumin, SDBG and CV-FPG were the independent risk factors for diabetic foot; and that SDBG was the independent risk factor for amputation in DF patients. **Conclusion** The fluctuations in hsCRP, Alb/Cr, serum albumin, SDBG, CV-FPG are closely related to the development of DF.

【Key words】 diabetes mellitus; diabetic foot; Wagner grade; glucose fluctuation; risk factors

糖尿病足 (diabetic foot, DF) 是 2 型糖尿病患者严重的慢性并发症之一, 因其而导致的致残及截

肢患者正在逐年增加, 严重影响患者生活质量, 目前已成为危害公共健康的重大问题^[1]。研究资料显

示,约15%的糖尿病患者在 其一生中曾发生过足溃疡^[2]; 11%~24%的足溃疡最终导致截肢^[3]。DF是糖尿病外周血管病变和(或)周围神经病变所致。在临床实践中,常需要多学科密切协作,因此,其临床治疗非常困难。本研究旨在探讨DF发生、发展的高危因素,特别是血糖波动与DF不同Wagner分级及截肢风险的关系,为临床预防和治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2005年1月~2011年8月在解放军第306医院内分泌科住院治疗的2型糖尿病患者共767例,根据患者是否存在糖尿病足以及糖尿病足的严重程度,将患者分为4组。非糖尿病足(non-diabetic foot, NDF)患者共192例(NDF组);糖尿病足患者共575例,根据糖尿病足病变程度再分为1~3组。参照糖尿病足的Wagner分级标准^[4],1组为病变累及到肌腱或深部的皮下组织(Wagner 1~2级),其中属于Wagner分类第1级的患者47例,第2级的患者168例,共215例;2组为病变累及骨组织,相当于Wagner分类的第3级,共188例患者;3组为合并足坏疽病变的患者(Wagner 4~5级),其中属于第4级的患者161例,属于第5级的患者11例,共172例患者。根据糖尿病足患者是否截肢,分为DF截肢组和DF非截肢组,并与NDF足比较有关的血糖波动指标的变化。排除糖尿病急性并发症、原发性肾脏疾病、近期使用利尿剂患者。

1.2 观察指标

性别、年龄、病程、收缩压、舒张压、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、尿酸(uric acid, UA)、血清肌酐(serum creatinine, sCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清总蛋白、血清白蛋白、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高敏C反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hsCRP)、尿微量白蛋白(Alb/Cr)、全天7点手指血糖(空腹血糖、早餐后2h血糖、中餐前血糖、中餐后2h血糖、晚餐前血糖、晚餐后2h血糖、晚上睡前9点血糖)计算血糖水平的标准差(the standard of blood glucose, SDBG)、日内最大血糖波动幅度(large amplitude of glycemic excursions, LAGE)、入院5天的平均空腹血糖,并计算空腹血糖的变异系数(CV of fasting plasma glucose, CV-FPG)。SDBG

定义:一日内7点血糖值的标准差,评价偏离平均血糖的程度。CV-FPG:空腹血糖标准差与平均血糖的比值,可消除平均水平不同对变异程度比较的影响,评价日间空腹血糖波动的简易参数。LAGE:日内最大和最小血糖值之差,可部分反映血糖波动特征。

1.3 统计学处理

所有数据用SPSS16.0软件处理,计量资料近似正态分布的用($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用卡方检验,计量资料组间差异性研究用方差分析,危险因素分析采用Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DF组及NDF组临床特征比较

与NDF组患者相比,DF组患者的年龄较大,病程较长,收缩压和舒张压较高,血清总蛋白及血清白蛋白较低,TC、TG和LDL-C较低,血尿素氮降低,sCr升高,UA升高,尿Alb/Cr增高,hsCRP增高,其中两组间的年龄、病程、血清总蛋白、血清白蛋白、TG、LDL-C、sCr、UA、尿Alb/Cr和hsCRP差异具有统计学意义($P < 0.05$;表1);SDBG、CV-FPG、LAGE差异也具有统计学意义($P < 0.05$;表2)。

2.2 DF截肢组和DF非截肢组血糖波动比较

与NDF组患者相比,DF非截肢足患者的SDBG, CV-FPG, LAGE存在增加的趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$);而DF截肢组患者的SDBG, CV-FPG, LAGE均显著地增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与DF非截肢组相比,DF截肢组患者的CV-FPG和LAGE有增高的趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$);而SDBG却显著地增加($P < 0.05$;表3)。

2.3 糖尿病足危险因素Logistic回归分析

以不同分组为应变量,各分析指标为自变量,结果显示,hsCRP、尿Alb/Cr、SDBG、CV-FPG、血清白蛋白是影响DF的独立危险因素,SDBG是DF截肢的独立危险因素($P < 0.05$)。

3 讨论

DF是糖尿病患者住院和截肢的常见原因,其发生和发展与多种因素密切相关,早期识别DF高危因素,并给予相应的干预措施,是显著降低足溃疡和截肢发生的有效治疗方法^[5]。

既往的研究资料显示,DF的高危因素包括糖尿病病程、糖尿病类型、下肢血管病变、周围神经病变、足部自我检查的缺乏、血糖控制不佳、血沉、

表 1 不同 Wagner 分级糖尿病足病患者的临床特征
Table 1 Clinical characteristics of patients with different Wagner grading of diabetic foot ($\bar{x} \pm s$)

指标	NDF 组 (n=192)	Wagner 1~2 级组 (n=215)	Wagner 3 级组 (n=188)	Wagner 4~5 级组 (n=172)
年龄 (岁)	59.08±13.79	66.05±12.08*	64.02±10.89*	65.96±10.57*
病程 (年)	8.86±7.14	13.14±9.02*	12.88±7.54*	13.30±6.89*
收缩压 (mmHg)	132.14±18.31	135.15±19.42	134.12±19.69	137.40±18.76
舒张压 (mmHg)	78.62±10.06	77.31±9.42	77.21±8.91	78.12±9.81
血清总蛋白 (g/L)	66.75±6.32	64.98±6.79	64.79±6.62*	64.31±7.97*
血清白蛋白 (g/L)	41.32±6.93	37.27±6.18*	35.89±7.06*	35.28±5.33* [#]
TC (mmol/L)	4.58±1.20	4.45±1.03	4.37±2.74	4.35±1.12* [#]
TG (mmol/L)	1.62±1.32	1.44±0.92*	1.42±0.83*	1.48±0.71*
LDL-C (mmol/L)	2.52±0.80	2.59±0.84	2.40±0.85 [#]	2.33±0.85* [#]
HDL-C (mmol/L)	1.13±0.29	1.18±0.73	1.06±0.30	1.06±0.28
血肌酐(μmol/L)	69.34±34.08	86.83±75.88	107.22±179.00*	108.78±145.60*
血尿素氮 (mmol/L)	9.03±37.14	6.12±3.02	6.04±3.82	6.43±2.87
血尿酸 (μmol/L)	231.78±98.05	244.42±81.13	248.38±100.93	252.28±86.44*
尿 Alb/Cr (mg/g)	62.62±148.12	179.84±242.08*	203.92±293.61*	185.68±276.37*
hsCRP (mg/L)	1.69±3.17	4.62±5.81*	7.24±6.83* [#]	9.07±7.47* ^{#△}

注: TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; hsCRP: 高敏 C 反应蛋白. 与 NDF 组比较, * $P < 0.05$; 与 Wagner 1~2 级组比较, [#] $P < 0.05$; 与 Wagner 3 级组比较, [△] $P < 0.05$

表 2 不同 Wagner 分级糖尿病足病患者的血糖波动特征
Table 2 Fluctuations of blood glucose of patients with different Wagner grading of diabetic foot ($\bar{x} \pm s$)

指标	NDF 组 (n=192)	Wagner 1~2 级组 (n=215)	Wagner3 级组 (n=188)	Wagner 4~5 级组 (n=172)
HbA1c(%)	8.63±1.99	8.19±2.04	8.54±2.39	8.56±2.44
SDBG	2.17±1.05	2.44±1.19*	2.78±1.12* [#]	3.06±1.15* ^{#△}
CV-FPG	0.14±0.11	0.17±0.12*	0.21±0.11* [#]	0.26±0.14* ^{#△}
LAGE	6.86±3.25	7.29±2.88	7.26±3.14	7.51±3.12*

注: HbA1c: 糖化血红蛋白; SDBG: 血糖水平的标准差; CV-FPG: 空腹血糖的变异系数; LAGE: 日内最大血糖波动幅度. 与 NDF 组比较, * $P < 0.05$; 与 Wagner 1~2 级组比较, [#] $P < 0.05$; 与 Wagner3 级组比较, [△] $P < 0.05$

表 3 截肢组、非截肢组和单纯糖尿病组血糖波动指标的差别
Table 3 Difference in fluctuation of blood glucose among NDF, DF with and without amputation groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SDBG	CV-FPG	LAGE
NDF组	192	2.17±1.05	0.14±0.11	6.86±2.87
DF非截肢组	459	2.42±1.22	0.16±0.21	7.50±3.25
DF截肢组	116	3.32±1.08* [#]	0.21±0.14*	7.53±2.98*

注: SDBG: 血糖水平的标准差; CV-FPG: 空腹血糖的变异系数; LAGE: 日内最大血糖波动幅度. *与 NDF 组比较, $P < 0.05$; [#]与 DF 非截肢组比较, $P < 0.05$

贫血等^[6,7]。在这些危险因素中,有些也是 DF 截肢的危险因素,如下肢血管病变、周围神经病变等,而对于 DF 不同 Wagner 分级的危险因素报道较少。我们的研究资料显示,许多因素与 DF 不同 Wagner 分级有关,包括 hsCRP、尿 Alb/Cr、血清白蛋白、SDBG、CV-FPG,其中血糖波动指标 SDBG 也与足溃疡截肢密切相关。

本研究显示,hsCRP 从 NDF 组至 Wagner 1~2 级、Wagner 3 级、Wagner 4~5 组逐渐增高,提示随着 DF 病变程度的逐渐加重,炎症反应也在逐渐加重;与 NDF 相比,DF 组尿 Alb/Cr 明显高于 NDF 组,而血清白蛋白明显低于 NDF 组,提示 DF 组患

者不但存在大血管并发症而且也存在微血管并发症,如糖尿病肾病等,因足溃疡创面、糖尿病肾病等方面的原因致使血清白蛋白降低。Logistic 回归结果显示,hsCRP、尿 Alb/Cr、血清白蛋白是 DF 进展的重要危险因素。一方面提示随着 Wagner 分级增高,足部感染也越来越严重,另一方面提示 DF 患者可能存在低蛋白血症及尿微量白蛋白的增加。严重的感染导致创面水肿、炎症反应加剧,影响肉芽组织生长,加上营养状况的恶化,使溃疡难以愈合,加速了 DF 进展。其中 hsCRP 是监测 DF 患者炎症状态的敏感指标^[8],而血清白蛋白浓度是疾病严重性的敏感指标^[9]。大多数 DF 患者临床感染症状不典

型,足部感染容易被忽视^[10]。因此,临床上应特别注意对血清 hsCRP 监测,同时注意对尿 Alb/Cr、血清白蛋白指标的监测。

血糖波动是指血糖水平在其高峰和低谷之间变化的不稳定状态,以往的研究很少关注有关血糖波动与 DF 的关系。本研究资料显示,随着糖尿病足病变的严重程度逐渐加重,SDBG、CV-FPG 和 LAGE 有增加的趋势;与 DF 非截肢组相比,DF 截肢组患者的 SDBG 却显著地增加,提示 DF 截肢患者的血糖波动范围更大,不但要关注高血糖,而且也要更加关注低血糖。血糖波动指标 SDBG 不仅与 DF 进展有关,也与 DF 截肢密切相关,是 DF 发生发展的重要影响因素。

既往的研究显示,血糖波动可促进糖尿病大血管及周围神经病变的发生和发展,是糖尿病血管及神经病变的独立危险因素^[11,12],其主要通过诱发氧化应激而发挥作用^[13,14]。DF 患者由于糖尿病病程长,胰岛细胞衰竭严重,自身胰岛素分泌严重缺乏,加之情绪波动及严重感染等应急状态,血糖波动较大。Wagner 1~2 级的足溃疡由于未累及骨组织,感染相对较轻且易于控制,而 Wagner 3 级以上则表明已累及骨质,感染较重,不易愈合,且多数患者情绪波动较大,导致血糖波动大,尤其是足溃疡合并坏疽者,血糖波动更高。

本研究资料提示,对于糖尿病足溃疡患者,应该更加关注血糖波动情况,并采取有效的治疗以降低血糖波动,同时需要关注低血糖。长效胰岛素类似物或胰高血糖素样多肽-1 受体激动剂对维持血糖稳定具有重要的作用,可显著地减少血糖波动^[15,16]。

综上所述,DF 的发生及进展与 hsC-RP、尿 Alb/Cr、血清白蛋白、SDBG、及 CV-FPG 等因素密切相关。随着 DF 的逐渐进展,炎症反应加重、血糖波动幅度增加,提示在关注糖尿病足溃疡创面的同时,也应该更加关注血糖的波动幅度。需要采取有效的措施以降低血糖波动的幅度,不但要关注高血糖,同时也要关注低血糖。在今后的 DF 防治中,除了积极地处理糖尿病足溃疡创面外,尚需采取有效的控制血糖的措施以减少血糖波动,适当增加营养可帮助足溃疡创面的愈合。

【参考文献】

- [1] Ramsey SD, Newton K, Blough D, *et al.* Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(3): 382-387.
- [2] Faries PL, Teodorescu VJ, Morrissey NJ, *et al.* The role of

- surgical revascularization in the management of diabetic foot wounds[J]. *AM J surg*, 2004, 187(5A): 34-37.
- [3] Unnikrishnan AG. Approach to a patient with a diabetic foot [J]. *Natl Med J India*, 2008, 21(3): 134-137.
- [4] Boulton AJM. Foot problems in patients with diabetes mellitus [M]. In: Pickup J, *et al* (eds). *Textbook of Diabetes*, 2nd ed. London: Blackwell, 1997: 58.
- [5] Peters EG, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection: influence of physical, psychological, and social factors[J]. *J Diabetes Complications*, 2005, 19(2): 107-112.
- [6] Hokkam EN. Assessment of risk factors in diabetic foot ulceration and their impact on the outcome of the disease[J]. *Prim Care Diabetes*, 2009, 3(4): 219-224.
- [7] Abolfotouh MA, Alfaifi SA, Al-Gannas AS. Risk factors of diabetic foot in central Saudi Arabia[J]. *Saudi Med J*, 2011, 32(7): 708-713.
- [8] Michael E, Alethea V, Lee J, *et al.* A practical Manual of Diabetic Foot Care[M]. London: Blackwell Publishing, 2004: 120-121.
- [9] Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk[J]. *J Clin Epidemiol*, 1997, 50(6): 693-703.
- [10] Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, *et al.* Diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(7): 885-910.
- [11] Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, *et al.* Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPO DATA80[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(4): 575-582.
- [12] Bragd J, Adamson U, Backlund LB, *et al.* Can glycemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade [J]? *Diabetes Metab*, 2008, 34(6): 612-616.
- [13] Monnier L, Mas E, Ginot C, *et al.* Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA*, 2006, 295(14): 1681-1687.
- [14] Zheng F, LU W, Jia C, *et al.* Relationships between glucose excursion and the activation of oxidative stress in patients with newly diagnosed type 2 diabetes or impaired glucose regulation[J]. *Endocrinology*, 2010, 37(1): 201-208.
- [15] White NH, Chase HP, Arslanian S, *et al.* A comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(3): 387-393.
- [16] McCall AL, Cox DJ, Brodows R, *et al.* Reduced daily risk of glycemic variability: comparison of exenatide with insulin glargine[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2009, 11(6): 339-344.

(编辑:王雪萍)