

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.23.015
文章编号: 1005-8982 (2021) 23-0084-05

临床研究·论著

小而密低密度脂蛋白胆固醇对糖尿病足的影响

刘洋

[哈尔滨医科大学附属第一医院(群力院区), 黑龙江 哈尔滨 150001]

摘要: 目的 分析2型糖尿病患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)水平对糖尿病足的影响。**方法** 选取2018年6月—2019年6月在哈尔滨医科大学附属第一医院就诊的2型糖尿病患者213例,分为非糖尿病足组160例及糖尿病足组53例。收集患者基本临床资料,行生化检验及血清sdLDL-C检测,采用Logistic回归分析糖尿病足的相关危险因素。**结果** 糖尿病足组患者的收缩压(SBP)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)及sdLDL-C较非糖尿病足组升高($P < 0.05$),视网膜病变率及大血管并发症率较非糖尿病足组高($P < 0.05$),且糖尿病病程较长($P < 0.05$)。Logistic回归分析显示:FBG [$\hat{OR}=3.302(95\% CI: 1.154, 7.473)$]、HbA1c [$\hat{OR}=3.971(95\% CI: 1.982, 6.131)$]、sdLDL-C [$\hat{OR}=5.996(95\% CI: 3.019, 11.897)$]是糖尿病足的危险因素。**结论** 血清sdLDL-C影响糖尿病足的发生、发展,可作为糖尿病足防治的潜在靶点。

关键词: 糖尿病; 糖尿病足; 小而密低密度脂蛋白胆固醇

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Clinical research of small dense low density lipoprotein and diabetic foot

Yang Liu

[The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University (Qunli Hospital District),
Harbin, Heilongjiang 150001, China]

Abstract: Objective To assess the correlation between the serum level of small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) and diabetic foot in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** From Jun 2018 to Jun 2019, 213 T2DM patients admitted in department of the first affiliated hospital of harbin medical university were included in this study. They were divided into non-diabetic foot group (160 cases) and diabetic foot group (53 cases). The basic clinical information, biochemical tests, and serum sdLDL-C were collected, and the risk factors of diabetes mellitus were analyzed by logistic regression. **Results** Compared with non-diabetic foot group, systolic blood pressure, fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), and sdLDL-C in diabetic foot group increased significantly ($P < 0.05$), the risk of retinopathy and macrovascular complications were higher ($P < 0.05$), and the duration of diabetes was much longer ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that FBG [$\hat{OR} = 3.302 (95\% CI: 1.154, 7.473)$], HbA1c [$\hat{OR} = 3.971 (95\% CI: 1.982, 6.131)$], and sdLDL-C [$\hat{OR} = 5.996 (95\% CI: 3.019, 11.897)$] were risk factors for diabetic foot, and the level of sdLDL-C was positively related to the severity of diabetic foot. **Conclusion** Serum sdLDL-C is closely related to the occurrence and development of diabetic foot. It can be used as a potential target for prevention and treatment of diabetic foot.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic foot; small and dense low density lipoprotein cholesterol

糖尿病是由于胰岛素分泌缺陷及作用障碍所致的代谢性疾病。长期持续性高血糖可导致机体多脏

器功能损伤, 严重危害人类健康。流行病学研究显示, 中国糖尿病患病率居全球第一, 且逐年增长^[1]。糖尿病足是糖尿病患者最常见并发症之一。我国糖尿病患者截肢(趾)率高达 19.03%, 远超发达国家^[2]。糖尿病足发病机制尚不完全清楚, 目前认为血脂、血糖代谢紊乱与其发生密切相关^[3]。小而密低密度脂蛋白(sdLDL)是低密度脂蛋白(LDL)亚组份之一。研究发现, 与其他亚组份 LDL 相比, 小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)致动脉粥样硬化能力更强^[4]。尚无文献报道 sdLDL-C 与糖尿病足相关性。本文主要通过比较非糖尿病足和糖尿病足患者的血脂和血糖水平, 旨在探讨 sdLDL-C 对糖尿病足的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 6 月—2019 年 6 月在哈尔滨医科大学附属第一医院就诊的 2 型糖尿病患者 213 例, 详细记录所有患者临床资料。纳入标准: 根据 1999 年世界卫生组织制定的 2 型糖尿病诊断标准确诊的患者^[5]。排除标准: 临床资料不完整; 其他类型糖尿病; 严重肝、肾疾病; 下肢静脉曲张导致下肢营养不良性溃疡; 多发性大动脉炎。根据是否并发糖尿病足, 将患者分为非糖尿病足组 160 例和糖尿病足组 53 例。糖尿病足根据《糖尿病足诊治指南》^[6]诊断。糖尿病足按照 Wagner 分级标准^[7]进行分级。

本研究经医院医学伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。

1.2 检测方法与试剂

采集患者入院次日清晨空腹静脉血, 使用日立 7600 全自动生化分析仪检测空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。使用试剂盒 (北京九强生物技术股份有限公司) 检测 sdLDL-C。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析或 t 检验, 进一步两两比较用 Tukey-Kramer 法检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 影响因素的分析采用一般多因素 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非糖尿病足组和糖尿病足组基本资料比较

两组患者性别构成、年龄、体重指数 (BMI)、糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史、舒张压 (DBP) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者糖尿病病程、SBP、视网膜病变、大血管并发症比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 糖尿病足组较非糖尿病足组病程延长, SBP 升高, 视网膜病变及大血管并发症发生率增高。见表 1。

表 1 两组患者基本临床资料比较

| 组别 | <i>n</i> | 男/女/例 | 年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$) | BMI/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | 糖尿病病程/ (年, $\bar{x} \pm s$) | 糖尿病家族史 例(%) |
|--------------|-------------|-------------|----------------------------------|--|---------------------------------|----------------|
| 非糖尿病足组 | 160 | 91/69 | 52.7 \pm 11.2 | 24.57 \pm 4.98 | 6.88 \pm 5.31 | 40(25.00) |
| 糖尿病足组 | 53 | 26/27 | 51.4 \pm 11.5 | 25.92 \pm 4.53 | 13.72 \pm 7.33 | 13(24.53) |
| χ^2/t 值 | | -0.983 | 1.023 | -0.974 | -9.874 | 0.124 |
| <i>P</i> 值 | | 0.322 | 0.304 | 0.329 | 0.000 | 0.682 |
| 组别 | 吸烟史 例(%) | 饮酒史 例(%) | SBP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$) | DBP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$) | 视网膜病变 例(%) | 大血管并发症 例(%) |
| 非糖尿病足组 | 73(45.63) | 43(26.88) | 130 \pm 20.33 | 82.59 \pm 10.89 | 47(29.37) | 30(18.75) |
| 糖尿病足组 | 26(49.06) | 14(26.42) | 139.34 \pm 38.85 | 85.67 \pm 10.53 | 25(47.16) | 20(37.73) |
| χ^2/t 值 | 3.673 | 0.087 | -2.543 | -1.236 | -9.674 | -9.125 |
| <i>P</i> 值 | 0.071 | 0.769 | 0.041 | 0.259 | 0.000 | 0.008 |

2.2 两组患者生化指标的比较

两组患者 FPG、HbA1c、TC 和 sdLDL-C 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 糖尿病足组较

非糖尿病足组升高。但两组患者 TG、HDL-C 和 LDL-C 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | FBG/ (mmol/L) | HbA1c/ % | TC/ (mmol/L) | TG/ (mmol/L) | HDL-C/ (mmol/L) | LDL-C/ (mmol/L) | sdLDL-C/ (mmol/L) |
|------------|----------|------------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| 非糖尿病足组 | 160 | 9.34 ± 3.38 | 9.06 ± 2.56 | 4.09 ± 1.89 | 2.85 ± 1.29 | 1.09 ± 0.28 | 3.02 ± 0.82 | 0.95 ± 0.37 |
| 糖尿病足组 | 53 | 10.39 ± 2.24 | 10.52 ± 1.87 | 5.33 ± 2.12 | 3.01 ± 1.26 | 1.08 ± 0.21 | 2.94 ± 0.87 | 1.18 ± 0.43 |
| <i>t</i> 值 | | -3.125 | -4.832 | -4.879 | -0.492 | 0.859 | 1.098 | -4.219 |
| <i>P</i> 值 | | 0.019 | 0.000 | 0.000 | 0.597 | 0.389 | 0.293 | 0.000 |

2.3 不同 Wagner 分级糖尿病足患者生化指标的比较

不同 Wagner 分级糖尿病足患者生化指标比较, 经方差分析, 结果显示, FBG、HbA1c 和 sdLDL-C 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与糖尿病足 1 级、2 级

患者比较, 5 级患者 FBG、HbA1c 和 sdLDL-C 升高 ($P < 0.05$), 三者水平均随 Wagner 分级升高而升高。糖尿病足不同分级患者 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 不同 Wagner 分级糖尿病足患者生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| Wagner 分级 | FBG/ (mmol/L) | HbA1c/ % | TC/ (mmol/L) | TG/ (mmol/L) | HDL-C/ (mmol/L) | LDL-C/ (mmol/L) | sdLDL-C/ (mmol/L) |
|-----------------------|------------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| 1 级 | 9.37 ± 1.22 | 9.29 ± 0.89 | 4.86 ± 1.32 | 2.89 ± 1.16 | 0.99 ± 0.14 | 2.84 ± 0.91 | 1.08 ± 0.33 |
| 2 级 | 9.98 ± 1.46 | 10.09 ± 1.26 | 5.22 ± 1.94 | 2.94 ± 1.23 | 1.07 ± 0.23 | 2.92 ± 0.84 | 1.12 ± 0.39 |
| 3 级 | 10.94 ± 1.52 | 10.23 ± 1.79 | 5.17 ± 1.67 | 2.92 ± 0.96 | 1.04 ± 0.19 | 2.98 ± 0.79 | 1.16 ± 0.42 |
| 4 级 | 11.79 ± 0.89 | 10.46 ± 1.84 | 5.24 ± 2.17 | 3.12 ± 0.87 | 1.06 ± 0.22 | 2.86 ± 0.93 | 1.18 ± 0.47 |
| 5 级 | 11.89 ± 0.75 | 10.51 ± 1.96 | 5.16 ± 1.35 | 3.22 ± 1.12 | 1.08 ± 0.25 | 2.91 ± 0.95 | 1.21 ± 0.21 |
| <i>F</i> / χ^2 值 | 4.894 | 10.059 | 0.086 | 0.876 | 0.284 | 0.019 | 13.472 |
| <i>P</i> 值 | 0.000 | 0.000 | 0.895 | 0.473 | 0.798 | 0.954 | 0.000 |

2.4 糖尿病足风险分析

将是否发生糖尿病足作为因变量, 糖尿病病程、SBP、FBG、HbA1c、TC 和 sdLDL-C 作为自变量, 进行一般多因素 Logistic 回归分析。结果显示: 糖尿病病

程 [$\hat{OR}=3.424(95\% \text{ CI}: 1.976, 7.934)$], FBG [$\hat{OR}=3.302(95\% \text{ CI}: 1.154, 7.473)$], HbA1c [$\hat{OR}=3.971(95\% \text{ CI}: 1.982, 6.131)$] 及 sdLDL-C [$\hat{OR}=5.996(95\% \text{ CI}: 3.019, 11.897)$] 均为糖尿病足危险因素, 其中 sdLDL-C 对糖尿病足发生的影响最大。见表 4。

表 4 糖尿病足危险因素 Logistic 回归模型分析参数

| 自变量 | <i>b</i> | <i>S_b</i> | Wald χ^2 | <i>P</i> 值 | \hat{OR} | 95% CI | |
|---------|----------|----------------------|---------------|------------|------------|--------|--------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| 糖尿病病程 | 0.083 | 0.034 | 5.959 | 0.021 | 3.424 | 1.976 | 7.934 |
| SBP | 0.072 | 0.144 | 0.250 | 0.619 | 1.112 | 0.814 | 1.129 |
| FBG | 0.245 | 0.069 | 12.607 | 0.006 | 3.302 | 1.154 | 7.473 |
| HbA1c | 1.189 | 0.221 | 28.945 | 0.000 | 3.971 | 1.982 | 6.131 |
| TC | 0.184 | 0.212 | 0.753 | 0.209 | 0.798 | 0.699 | 1.345 |
| sdLDL-C | 1.922 | 0.283 | 46.125 | 0.000 | 5.996 | 3.019 | 11.897 |

3 讨论

糖尿病患者易合并机体靶器官损伤, 足部常易受累。糖尿病可引起足部皮肤到骨关节各层组织损伤, 严重者可发生坏疽^[8]。糖尿病足治疗困难, 截肢是最终治疗手段。因此, 深入了解糖尿病足发病机制, 寻找有效防治靶点具有重大临床意义。目前认为, 高龄、病程长和高HbA1c水平是促进糖尿病足发生、发展的主要危险因素^[9-10]。研究发现^[11], 糖尿病患者下肢动脉病变率高达25.83%。下肢血液循环畅通是预防糖尿病足发生的重要手段。血脂异常可促进动脉粥样硬化发生。sdLDL-C是LDL亚组份之一, 其致动脉粥样硬化能力强。本研究结果表明, sdLDL-C是糖尿病足发生的独立危险因素, 且随着sdLDL-C水平升高, 糖尿病足严重程度增加。

大量研究证实, 血脂异常与糖尿病足密切相关^[12]。2型糖尿病患者典型血脂异常谱表现为: TG水平升高、LDL-C水平接近正常、HDL-C水平降低及餐后高脂血症。与健康人群相比, 虽然2型糖尿病患者LDL-C水平无明显改变, 但LDL粒子结构发生异常, 主要表现为粒子体积变小、氧化修饰、非酶糖基化作用等。sdLDL-C是一类强致病胆固醇, 在冠心病及颈动脉狭窄等患者中呈高水平状态^[13-14]。因不受常规心血管药物及患者基础疾病影响, 被作为心血管疾病有效生物标志物^[15]。既往研究^[16]发现, 与非糖尿病人群比较, 糖尿病人群血清sdLDL-C显著升高。糖尿病患者胆固醇酯转移蛋白被TG激活, 使极低密度脂蛋白(VLDL)向LDL-C传递TG, 从而形成富含TG的LDL-C颗粒, 该颗粒可在肝脂酶作用下水解形成大量sdLDL-C。然而sdLDL-C与糖尿病足相关性有待探讨。sdLDL-C具有体积小、穿透动脉壁能力强、与LDL-C结合力弱、血管内皮黏附力强等特点, 从而更易促进血小板聚集及血栓形成^[17]。下肢血管功能障碍是糖尿病足发生、发展的重要病理机制之一。这可能为sdLDL-C是糖尿病足发生独立危险因素主要原因之一。

既往研究证实, 糖尿病病程、FBG及HbA1c与糖尿病足发生、发展密切相关。本研究再次证实该结论, 与非糖尿病足患者比较, 糖尿病足患者病程、FBG及HbA1c均显著升高。机体长期处于高

血糖水平可使神经纤维水肿、坏死及神经髓鞘损伤最终导致外周神经病变^[18]。此外, 高血糖可通过氧化应激和炎症使血管内皮功能障碍^[19]。神经血管病变不仅促进糖尿病足发生, 还增加足部感染及伤口愈合不良风险, 从而加重糖尿病足发展。

综上所述, 血脂代谢紊乱可促进糖尿病及相关并发症发生, 积极控制血脂有助于糖尿病防治。sdLDL-C作为糖尿病足危险因素, 与其严重程度相关。同时sdLDL-C具有稳定性良好、检测方便等优点。可作为糖尿病足有效防治靶标。

参 考 文 献 :

- [1] HU C, JIA W. Diabetes in China: Epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication[J]. *Diabetes*, 2018, 67(1): 3-11.
- [2] POKHAREL Y, MOUHANNA F, NAMBI V, et al. ApoB, small-dense LDL-C, Lp(a), LpPLA2 activity, and cognitive change. *Neurology*[J]. 2019, 92(22): e2580-e2593.
- [3] PEI E, LI J, LU C H, et al. Effects of lipids and lipoproteins on diabetic foot in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(4): 559-564.
- [4] LI X F, XU X, LIANG G W, et al. Association between small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid atherosclerosis[J]. *National Medical Journal of China*, 2017, 97(48): 3802-3805.
- [5] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med* 1998, 15(7): 539-553.
- [6] 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, 30(8): 26-89.
- [7] OYIBO S O, JUDE E B, TARAWNEH I, et al. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems[J]. *Diabetes Care* 2001, 24(1): 84-88.
- [8] 冉兴无, 贾伟平, 王贵强, 等. 中国糖尿病足防治指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 5(11): 238-247.
- [9] SAINTRAIN M V L, SANDRIN R L S P, BEZERRA C B, et al. Nutritional assessment of older adults with diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 16(155): 107819.
- [10] GUO Z, YUE C, QIAN Q, et al. Factors associated with lower-extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers in a Chinese tertiary care hospital[J]. *Int Wound J*, 2019, 25(13): 31-46.
- [11] 叶睿, 任力杰. 2型糖尿病患者下肢动脉病变发生率及危险因素分析[J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(10): 1426-1427.
- [12] KAWADA T. Risk factors for diabetes mellitus in patients with dyslipidemia[J]. *J Cardiol*, 2019, 22(9): 34.

- [13] ALBERS J J, SLEE A. Relationship of baseline HDL subclasses, small dense LDL and LDL triglyceride to cardiovascular events in the AIM-HIGH clinical trial[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251(35): 454-459.
- [14] SHEN H, ZHOU J, SHEN G R, et al. Correlation between serum levels of small, dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid stenosis in cerebral infarction patients > 65 years of age[J]. *Ann Vasc Surg*, 2014,28(2): 375-380.
- [15] SAKAI K, KOBA S, NAKAMURA Y, et al. Small dense low density lipoprotein cholesterol is a promising biomarker for secondary prevention in older men with stable coronary artery disease[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18(6): 965-972
- [16] LI G, WU H K, WU X W, et al. Small dense low density lipoprotein cholesterol and cholesterol ratios to predict arterial stiffness progression in normotensive subjects over a 5-year period[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 27.
- [17] HSU S H, JANG M H, TORNG P L, et al. Positive association between small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and biomarkers of inflammation, thrombosis and prediabetes in non-diabetic adults[J]. *Atheroscler Thromb*, 2019, 26(7): 624-635.
- [18] WASSERMAN D H, WANG T J, BROWN N J. The vasculature in prediabetes[J]. *Circ Res*, 2018, 122(8): 1135-1150.
- [19] HSU H, HSU P, CHENG M H, et al. Lipoprotein subfractions and glucose homeostasis in prediabetes and diabetes in Taiwan[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 7(21): 35-65.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 刘洋. 小而密低密度脂蛋白胆固醇对糖尿病足的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(23): 84-88.

Cite this article as: LIU Y. The clinical research of small dense low density lipoprotein and diabetic foot[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(23): 84-88.