

2 型糖尿病血管并发症的风险因素回顾及临床预测模型的应用

李贞林 杨卡明 劳琬文 毕长龙*

中山大学附属第八医院(深圳福田)内分泌科 广东深圳 518033

摘要: 2 型糖尿病目前已经成为一种严重威胁人类健康的疾病, 根据国际糖尿病协会预测, 到 2015 年, 全世界糖尿病患者数量将达到 4.15 亿, 而到 2040 年将突破 6.4 亿。1、2 型糖尿病是一种很普遍的疾病, 但是它与高致残率和高致死率密切相关。其中, 大血管病变包括心血管疾病、脑卒中及周围血管病变等, 而小血管病变则包括神经病变、肾脏病及视网膜病变等。目前, 预测性建模已逐步发展为一种有效的辅助治疗手段, 特别是对早期发现的病人, 利用该方法可以极大地提升疾病的诊断效果, 节省费用。本文通过对当前已被认可的糖尿病血管并发症危险因子进行了回顾性总结, 并对当前研究中的这些预测模型的优缺点进行了比较。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病并发症; 风险因素; 预测模型

引言

2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) 以其自身胰岛素耐受为特征, 90%–95% 的病人被确诊为 T2DM, 多见于成人, 近年在儿童和青少年人群中呈上升趋势。据世界范围内的糖尿病流行病学调查, 2000 年至 2021 年, 我国糖尿病患病率上升 5.2%。2021 年, 中国的患病率为 10.6%, 远远高于世界范围内的 9.8%^[1]。T2DM 是目前中国最常见的糖尿病类型, 1 型糖尿病等并不常见, 且该疾病多发生在女性^[2]。近 30 年来, 全世界的糖尿病患者已经增加了 4 倍, 而在 2013 年的《世界卫生组织报告》中, 各类糖尿病是导致人类平均寿命下降的第 9 大因素^[3]。据 WHO 统计, 2015 年全世界约有 1/11 的 20–79 岁成人存在糖尿病。据预测, 到 2040 年, 这个数字会增加到 6.42 亿^[1]。T2DM 是一种严重危害人类健康的疾病, 严重威胁人类健康, 且根据我国数据表明, 儿童 T2DM 的患病率在过去二十年中急剧增加^[4]。由于 T2DM 的患病风险及发生率呈逐年上升趋势, 因此, 寻找早期诊断和预警其发生机制尤为关键。由于胰岛素与胰岛素的相互调节环路失调, 胰岛素对胰岛素敏感性器官 (如肝脏、肌肉、脂肪) 的调节 (T2DM 中的胰岛素抵抗) 和胰岛 β 细胞 (T2DM 中的 β 细胞功能障碍) 受到影响, 最终引起患者高血糖。肥胖、生活方式、遗传倾向、表观遗传及早期发育等因素是导致糖尿病发生的重要原因^[5]。另外, 从临床上来看, 某些不定期进行的生物化学检查也会对患者的病情产生很大的影响。在阐述影响 T2DM 发生发展的关键因

子的基础上, 通过多国大型前瞻性干预实验与前瞻性队列研究, 归纳出 T2DM 及相关并发症防治策略。

1. 2 型糖尿病大血管并发症的临床特征和风险因素

1.1 糖尿病大血管并发症的定义和临床特征

糖尿病大血管病变是指由糖尿病引起的一系列心血管疾病及下肢动脉疾病, 如冠心病 (Coronary heart disease, CAD)、心力衰竭 (Heart failure, HF)、外周血管疾病、脑血管疾病等。其中, 最重要的是心血管事件。内皮细胞大量聚集, 低密度脂蛋白颗粒被氧化, 引起血管病变^[6]。急性冠脉-脑血管综合症是由于动脉粥样硬化而引起的。T2DM 患者发生心血管疾病的时间一般提前 14.6 年。高糖可通过糖基化终产物及氧化应激等途径参与心血管疾病的发生^[7], 胰岛素抵抗与高血糖均可诱发 CAD, HF 及脑血管病。

下肢动脉病变 (Lower extremity arterial disease, LEAD) 的发病率约为 4.6%^[8], 主要表现为下肢截肢、下肢动脉供血不足所致的慢性足溃疡或外周血管病。若以异常踝臂指数为定义, 则 LEAD 的发生率更高, 可达 20% 以上^[9]。LEAD 也是糖尿病足 (Diabetic Foot ulcer, DFU) 的主要原因之一, 与没有 LEAD 的糖尿病患者相比, 患有 LEAD 的糖尿病患者也有更高的 CVD 风险以及心血管死亡率和全因死亡率^[10]。动脉粥样硬化、血栓形成、低度炎症反应、晚期糖基化终末产物及氧化应激均为其主要发病机制。T2DM 引起的 DFU 是美国最常见的无创截肢疾病, 其发生率高达 2–4 倍^[11], 严重威胁人类健康。对 14 个省份 17 家三甲医院进行的临床

研究发现,2018年,糖尿病和感染是最主要的疾病,而在2006年,糖尿病和外伤成为了慢性伤口的主要病因,而在1996年,糖尿病只是4.9%,表明我国慢性伤口的发病机制与国外类似^[12]。

DFU是指皮肤及局部皮肤发生损伤,皮肤表面或封闭的病灶,如胼胝,水泡,温或红色斑点,没有深入皮肤,称为早期溃疡,但是有可能发展成溃疡^[13]。根据病因可将DFU分成3类:单纯神经性(35%),单纯缺血性(15%),混合性(50%)^[14]。根据有无外周神经病及相应的感觉缺失(神经性)、外周动脉病变(缺血性)或二者均有(神经缺血)为基础^[15]。典型的神经性溃疡表现为足部承重表面上的无痛性“穿孔”圆形溃疡,边缘凸起、浸渍或受损,周围有厚厚的老茧。缺血性或神经缺血性溃疡是典型的不规则病变,通常具有苍白或坏死的基底,有时表现为坏疽,或在缺血和摩擦点出现圆形溃疡。缺血性和神经缺血性溃疡比纯粹神经性溃疡更有可能表现为较大的溃疡、中足溃疡或后足溃疡,并表现为蜂窝织炎、脓肿或骨髓炎。年龄、糖尿病病程及糖化血红蛋白均为糖尿病周围病变的促进因素,随着年龄的增大神经缺血性溃疡在DFU中所占的比例也不断增加^[16]。

1.2 糖尿病心血管并发症的风险因素

糖尿病心血管疾病目前已知的危险因素来源于不健康的生活习惯,包括自我管理和医疗支持不足、肥胖、吸烟、血脂异常等。目前,已有相关研究表明,生活方式干预对预防T2DM有效^[17]。这些试验是在葡萄糖耐量受损或空腹葡萄糖受损的个体中进行的,干预措施仅限于提高体育活动水平,坚持健康饮食和保持健康的体重。最终被纳入这些试验的患者样本较少,随访时间很短,所以这类研究的缺点在于样本量太少导致偶然性和偏差增大。因此,仍然需要来自大型前瞻性观察性研究的证据来评估综合生活方式因素与T2DM事件及其长期结果之间的关系。中国大庆曾有一项糖尿病预防研究招募了577名葡萄糖耐量受损的中国成年人,其中438人接受了6年的饮食节制、运动干预或两者都有,结果证明接受生活方式干预的参与者在20年内T2DM的发病率降低了43%^[17]。美国的糖尿病预防计划招募了3234名葡萄糖耐量受损的超重者,其中1079人通过健康饮食和适度体育活动接受了密集的生活方式干预,旨在将体重减少7%。经过2.8年的平均随访,生活方式干预组的T2DM发病率降低了58%。芬兰糖尿病预防研究对522名葡萄糖耐

量受损的肥胖者进行了研究,其中265人接受了4年的强化生活方式咨询,通过健康饮食(低能量、低饱和脂肪、高纤维)和日常适度体育活动将体重减少5%。接受干预的参与者的研究表明,T2DM的风险降低了43%。将这些结果与其他一些小型随机对照试验结合在一起,HawJS进行的一项荟萃分析发现,生活方式的改变和药物(减肥药物和胰岛素增敏剂)均能降低糖尿病的发病率。药物治疗的效果是短暂的,生活方式的改变干预措施持续了数年。然而它们的效果随着时间的推移而减弱,这表明需要采取干预措施来保持效果^[18]。

除了患者自身不健康的生活方式外,血清生化指标同样也可能是T2DM发生CVD的风险因素。一项前瞻性队列加荟萃分析研究表明,较高的血清尿酸(SUA)水平与糖尿病和心血管疾病全因死亡率的风险增加有关^[19]。2023年11月的一项横断面研究证实,较高的SUA水平与HF风险增加有关,而与CAD、心绞痛或心肌梗死之间没有观察到显著关联。之后他们在此基础上进行的孟德尔随机分析表明,SUA水平与HF之间的联系可能不是因果关系^[20],在进行了对偏倚因素的调整后,SUA与T2DM患者HF之间的联系仍不明显。故目前为止,我们仍需要进一步研究明确SUA与CVD之间的关系。

血脂异常是2型糖尿病患者发生心血管疾病的高危因素之一,常规的血脂指标包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。除此之外,有研究表明非常规血脂指标也是2型糖尿病的心血管疾病风险因素,non-HDL-C,LDL-C/HDL-C,TC/HDL-C,non-HDL-C/HDL-C和TG/HDL-C都被证明与糖尿病前期和T2DM的风险相关,尤其是高TG/HDL-C是与糖尿病前期和T2DM风险密切相关的危险因素^[21]。

1.3 糖尿病下肢血管并发症的风险因素

LEAD是由于下肢一条或多条血管的局部或全部闭塞而导致的一种严重的并发症。LEAD是T2DM发病的高危人群,其生存品质及预后均较低。其发病机理是:糖尿病患者发生LEAD的病变可能与糖基化终末产物过度生成、氧化应激和炎症反应有关^[22]。

目前DFU的早期风险生物标志物包括炎性标志物、基因组标志物等。炎性标志物包括降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)^[23],研究表明PCT和CRP与DFU感染程度显

着相关。而只有 PCT 水平才能区分 IDFU 患者是否合并感染。且 PCT 水平有助于诊断感染性糖尿病足和非感染性糖尿病足以及区分软组织感染和骨髓炎^[23]。Pentraxin-3 (PTX-3) 是一种可溶性模式识别受体, 奥泽尔等人得出结论^[24], PTX-3 是诊断 IDFU 的有效标志物, 他们的研究证明血浆 PTX-3 与血糖水平呈负相关, 且在所有 IDFU 亚组中两者均具有统计学差异 ($P < 0.05$)。CRP 是一种源自肝脏的血浆蛋白, 是任何炎症反应的关键元素, 梅蒂伦等人回顾性地研究了 56 名患有 DFU 和坏疽的截肢者手术前后的 CRP 水平,^[25] 研究显示 56 名患者 (24 名) 中有 42% 在术后 2 周内死亡。死亡率的增加伴随着术前 / 术后 $CRP \leq 1.5$ ($P < 0.001$) 和 73 岁或以上 ($P < 0.001$), 因此 CRP 和高龄这两个因素是 DFU 患者可靠的预后因素。而特西拉齐奇等人^[25] 对 DFU 患者进行 12 周的前瞻性随访表明, 血清低基线 CRP 和 IL-1 α 水平与伤口的完全愈合相关, 可能是 DFU 愈合预后的生物标志物。白细胞介素 (IL) 是一组对免疫系统 (先天性和适应性) 功能至关重要的细胞因子, 研究表明 DFU 患者的 ILs 水平会随着胰岛素抵抗、愈合异常的发展而升高, 并随着溃疡的愈合而降低^[26]。除此之外, 作为一种潜在的非侵入性生物标志物, 循环 miRNA 可用于治疗肿瘤、血脂异常、糖尿病和心血管疾病^[27], 基因组标志物中的 microRNA (miRNA) 是 18 至 22 个核苷酸长的非编码 RNA, 参与了人体内增殖、分化、凋亡、发育等几乎所有的生物学过程, 在许多疾病的发病机制中发挥着重要作用。

其次, 微血管和大血管疾病之间本身也是相互促进的危险因素。目前有研究证明, 微血管功能障碍对包括 LEAD 在内的大血管疾病的发病机制中有促进影响 [28, 29]。意大利的一项研究表明, 需要血运重建的神经缺血性 DFU 会出现微血管组织学变化, 包括肾基底膜扩张和毛细血管密度降低^[29]。在 ADVANCE 研究中, 微血管疾病的基线病史 (定义为存在大量白蛋白尿 (尿白蛋白与肌酐之比 > 300 mg/g)、需要视网膜光凝治疗、增殖性视网膜病变、黄斑水肿或糖尿病相关失明) 与随访期间主要有 LEAD 的过度风险独立相关^[30]。微血管疾病与 LEAD (血管疾病引起的下肢溃疡或截肢) 相关, 而大血管疾病 (定义为存在心肌梗死、中风、冠状动脉搭桥术、经皮腔内冠状动脉成形术或因原因入院、不稳定心绞痛或短暂性脑缺血发作) 与近端肢体血管疾病 (需要外周血运重建) 相关。另一方面, LEAD 的基线病史与晚期糖

尿病视网膜病变 (Diabetic retinopathy, DR) 的风险增加相关, 但与终末期肾病的发生率无关^[8]。同时患有主要 LEAD 和慢性肾脏病 (Chronic kidney disease, CKD) 的患者可能在经历更高级的肾脏终点之前就已经死亡。之前的一项研究报告称, 患有 LEAD 和严重 CKD 的个体在 4 年随访期间死亡率非常高, 可达 70-80%^[31]。并且有研究表明, 运动引起的缺血会产生急性炎症反应, 从而增加不同生物标志物 (血栓烷、白细胞介素 8、细胞间粘附分子或血管性血友病因子) 和血管收缩剂 (内皮素 1) 的释放, 这些物质的释放进一步增加炎症反应, 从而加重血管收缩导致 LEAD 病情加重。此外, T2DM 患者异常的代谢状态也会导致动脉粥样硬化血栓形成的加重, 通过凝血机制的病理激活、血小板功能障碍和斑块破裂, 从而加速 LEAD 的进展。

2.2 型糖尿病微血管并发症的临床特征和风险因素

2.1 糖尿病微血管并发症的定义和临床特征

细胞内高血糖和遗传易感性最终影响微血管系统, 导致肾脏、眼睛和神经系统的损害。微血管并发症在糖尿病患者中非常普遍, 主要是由高血糖决定的, 但高血压和高脂血症也起着重要作用。在糖尿病微血管并发症中, 个体差异也非常明显。一些患有慢性代谢失代偿的患者从未发展为糖尿病肾病 (Diabetic kidney disease, DKD) 或 DR, 而另一些患者尽管努力进行了代谢控制, 但仍表现出严重的并发症。这可能归因于遗传易感性的存在, DR 的遗传力约为 30%, 增殖性 DR 的遗传力约为 52%^[32]。在患有 DKD 或终末期肾病的先证者亲属中, DKD 的风险分别为 43% 和 58%。高血糖诱导的代谢途径导致神经变性、早期微血管损伤和神经血管单元损伤。谷氨酸在细胞外空间 (即视网膜神经元突触间隙) 的积累和视网膜神经保护因子产生的减少是神经元凋亡和神经胶质功能障碍的关键。细胞外谷氨酸积累和视网膜神经保护因子产生的不平衡是糖尿病引起视网膜神经变性的两个最重要的致病因素^[33]。肾素-血管紧张素系统与微血管并发症的发病机制也相关: 血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 1 型受体阻滞剂及其联合使用可能会延缓发病和进展 DKD 和 DR 的病情进展^[34]。

2.2 糖尿病肾脏病的风险因素

整体健康的生活方式 (包括高质量饮食、不吸烟、健康体重、中度至剧烈体力活动和适量饮酒) 可以使糖尿病相关微血管并发症的风险降低, 同时, 生活方式因素的改善也

会使微血管事件发生的风险大大降低^[35]。因此,不健康的生活习惯方式也是糖尿病微血管并发症的高危因素。耿婷婷等人进行的一项研究结果表明,坚持整体健康的生活方式行为,包括戒烟、腹部肥胖管理、采取健康饮食、定期进行体力活动和适量饮酒,与糖尿病微血管并发症的风险较低有关,同时涉及血糖控制、肝功能、血脂和全身炎症的生物标志物(例如白蛋白、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇等)对生活方式行为和微血管并发症之间的关联具有显著的联系作用^[36]。赵树武等人进行的研究结果表明,T2DM和CKD之间的危险因素主要与肥胖、身高、血脂和性激素结合球蛋白(Sex Hormone-Binding Globulin, SHBG)、血压以及步行速度有关^[37],而SHBG一直以来都被认为是通过影响雄激素,加上遗传倾向在内的许多因素共同导致了T2DM的主要生理紊乱从而导致人体内胰岛功能抵抗^[38]。

2.3 糖尿病视网膜病变的风险因素

DR是糖尿病常见的微血管并发症,是导致老年人视力丧失的主要原因。高血糖和代谢途径改变会导致氧化应激和糖尿病视网膜病变初期神经变性的发生。在DR的末期,严重缺氧会导致新生血管形成、玻璃体出血和视网膜脱离^[39]。目前的研究发现,较高的糖基化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平与糖尿病性视网膜病变的进展显著相关^[40],强化血糖控制可降低视网膜病变的发生率和恶化。美国Elizabeth T Jensen的团队于2023年发表的文章中表示,他们对1型和2型糖尿病的青少年和年轻人进行了前瞻性队列随访研究,结果发现HbA1c的增加与DR病情进展密切相关^[41]。此外,也有明确的证据表明严格的血压控制可以减少视网膜病变的恶化。芬兰Lilian Fernandes Silva等人在调整混杂因素后,发现17种代谢物与DR有显著相关性。在氨基酸中,N-乙酰异亮氨酸、N-乙酰缬氨酸、N-乙酰酪氨酸、N-乙酰苯丙氨酸、N-(2-吡喃酰基)甘氨酸和5-羟基赖氨酸与DR风险增加相关,瓜氨酸与DR风险降低相关。在脂肪酸中,N,N,N-三甲基-5-氨基戊酸酯与DR风险增加有关,肉豆蔻酸酯、棕榈油酸酯和5-十二碳烯酸酯与DR风险降低有关。鞘脂鞘磷脂鞘磷脂与DR风险降低显著相关。马来酸酐酯和有机化合物3-羟基吡啶硫酸盐,4-乙基酚硫酸盐,4-乙基邻苯二酚硫酸盐和二甲砷与DR风险增加显著相关^[42],但以上代谢物质与T2DM之间具体的机制还需进行更深入的研究。我国的

一项基于社区的研究也提示我国2型糖尿病微血管并发症的危险因素的主要原因之一是代谢异常,河北石家庄市的研究表明年龄、男性、高血压、体重指数、代谢异常和糖尿病病程、较高的眼压、空腹血糖、血清总胆固醇、血清甘油三酯、HbA1c的结果均为 $P < 0.0001$,这表明以上指标均为DR的独立危险因素^[43]。代谢异常在DR的患病率中起着重要作用,因为它可能会使糖尿病的慢性并发症恶化^[44]。除此之外,针对我国广东韶关T2DM人群开发的DR风险预测模型结果提示,年龄、BMI、SBP、病程、HbA1c是T2DM患者DR的独立影响因素。其中,SBP、Duration、HbA1c的升高与DR的发生呈正相关,年龄和BMI的增加与DR的发生呈负相关^[45]。

3. 风险因素预测模型在临床实践中的应用

近十余年来,风险预测模型在辅助临床决策方面变得越来越常用。开发这些模型是为了估计个体中具有诊断预测模型或发展预后预测模型某种疾病、事件、并发症的概率,给定个体的人口统计数据、测试结果或疾病特征。概率估计可以指导临床实践者以及患者个人本身决定进一步的管理措施^[46]。风险预测模型根据个体的临床和非临床特征估计个体存在或不存结果或疾病的风险概率,根据结果评估之前的时间长度,预测研究可以是诊断性的(此时出现的结果或疾病)或预后性的(结果在指定的时间范围内可能发生)。随着每年开发报告的风险预测模型增加,开发、验证这些模型的方法现在越来越多样化,临床预测模型已经被应用于各种疾病^[46]。

开发预测模型的动机通常始于一个临床问题,考虑患有或正在发展某种结果或疾病的患者概况来调整进一步的管理。为了提高临床价值,预测模型会理想地遵循三个不同的步骤,即开发、验证和实施^[47]。在临床实践中使用风险预测模型的优势在于,可以为患者进行更个性化的风险定制管理,从而提高效率并最终提高成本效益,该优势推动了预测模型的开发和使用的普及。但同时,临床预测模型的质量并不能得到完全的保证,且模型开发与验证的论文数量之间仍然存在巨大的不匹配,甚至与预测模型的实现之间存在巨大的不匹配。目前虽然我们针对单个临床问题、结果或目标人群开发了多个预测模型,并且存在开发越来越多模型的趋势,但缺点是我们并不是根据新情况调整现有模型^[15]。

4. 结论

4.1 风险因素的干预及改善

无论是糖尿病大血管并发症还是微血管并发症, 目前已知相关性最明显, 且最易改善的是健康的生活方式, 包括但不限于: 戒烟、少油脂饮食、保持中度及重度的体力活动、良好的睡眠。除此之外, 血压也是大、微血管并发症的重要影响因素, 糖尿病和高血压互为危险因素。同时, 更有研究表明, 大、微血管并发症之间也可能互为危险因素, 这提示我们当 2 型糖尿病患者出现某一个器官的并发症时, 其他器官可能也已经出现了初步的病变, 只是还没有明显的症状。因此, 早期对并发症进行干预和预防是及有必要的, 而找到早期提示并发症发生的危险因素的方式也至关重要。

4.2 研究样本的偏倚影响和不统一性

目前临床研究中大多是使用回顾性或横断面进行临床数据的研究以此来找到既往患病(目标疾病)患者和普通患者之间的区别, 大多使用多因素回归分析进行研究。这种研究的优势在于收集数据的大量和全面, 而劣势也在于有太多偏倚因素的影响而导致最后结果的不准确。因此, 建议在回顾性和横断面研究的基础上再进行前瞻性研究可以进一步验证疾病与因素之间的关系。同时, 因为临床预测模型的流行趋势大大升高, 对同一疾病的进行了基于不同地区样本的临床预测模型, 这些样本的不统一性以及研究方式的不同可能导致最终结果存在差异。

4.3 预测模型对干预及改善风险因素的影响

尽管临床预测模型存在样本和研究方式上的缺陷, 但不可否认其对临床早期诊断疾病和评估疾病预后上有极大的改善。中国人群种 2 型糖尿病的患病人数逐年上升, 且患病人群特征逐步趋于年轻化, 这使得未来出现并发症的数量群体更多。这迫使我们需加紧研究开发临床上更准确、实用、经济的诊断以及治疗方式, 预测模型既可以协助临床医生早期诊断未发生症状患者, 尽早提示患者进行更精准的检测, 而不必花费巨大金额进行诊断检测。同时对于有着长病程的患者, 预测模型也可以通过预测预后和全因死亡率来评估患者指标的波动来预测患者未来的病情走向。总之该领域的研究虽已趋于流行但仍有很大的提升发展空间, 在现有基础上进行更有针对性的研究和改良是及有必要的。

参考文献

[1] FEDERATION. I D. IDF Atlas. 7th edition. [Z]. 2015.

[2] CHINESE DIABETES S. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China(2020 edition) [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2021, 37(4): 311-98.

[3] Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2015, 385(9963): 117-71.

[4] FU J, PRASAD H C. Changing epidemiology of metabolic syndrome and type 2 diabetes in Chinese youth [J]. Curr Diab Rep, 2014, 14(1): 447.

[5] SCHELLENBERG E S, DRYDEN D M, VANDERMEER B, et al. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2013, 159(8): 543-51.

[6] BERGHEANU S C, BODDE M C, JUKEMA J W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis : Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment [J]. Neth Heart J, 2017, 25(4): 231-42.

[7] ORMAZABAL V, NAIR S, ELFEKY O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 122.

[8] MOHAMMEDI K, WOODWARD M, HIRAKAWA Y, et al. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15(1): 129.

[9] SACKS D, BAXTER B, CAMPBELL B C V, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke [J]. Int J Stroke, 2018, 13(6): 612-32.

[10]MOHAMMEDI K, WOODWARD M, ZOUNGAS S, et al. Absence of Peripheral Pulses and Risk of Major Vascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes [J]. Diabetes Care, 2016, 39(12): 2270-7.

[11]CRIQUI M H, ABOYANS V. Epidemiology of peripheral artery disease [J]. Circ Res, 2015, 116(9): 1509-26.

[12]CHENG B, JIANG Y, FU X, et al. Epidemiological characteristics and clinical analyses of chronic cutaneous wounds

of inpatients in China: Prevention and control [J]. *Wound Repair Regen*, 2020, 28(5): 623–30.

[13] VAN NETTEN J J, BUS S A, APELQVIST J, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 Suppl 1: e3268.

[14] Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy, E-Book, 9th Edition 03–04–2018:

[15] BOUWMEESTER W, ZUITHOFF N P, MALLETT S, et al. Reporting and methods in clinical prediction research: a systematic review [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(5): 1–12.

[16] RASMUSSEN A, ALMDAL T, ANKER NIELSEN A, et al. Decreasing incidence of foot ulcer among patients with type 1 and type 2 diabetes in the period 2001–2014 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 130: 221–8.

[17] GONG Q, ZHANG P, WANG J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(6): 452–61.

[18] HAW J S, GALAVIZ K I, STRAUS A N, et al. Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials [J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177(12): 1808–17.

[19] LI B, CHEN L, HU X, et al. Association of Serum Uric Acid With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(2): 425–33.

[20] HE Y, FENG J, ZHANG B, et al. Serum uric acid levels and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: results from a cross-sectional study and Mendelian randomization analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1251451.

[21] YANG T, LIU Y, LI L, et al. Correlation between the triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and other unconventional lipid parameters with the risk of prediabetes and Type 2 diabetes in patients with coronary heart disease: a RCSCD-TCM study in China [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 93.

[22] MALMSTEDT J, KÄRVESTEDT L, SWEDENBORG J, et al. The receptor for advanced glycation end products and risk of

peripheral arterial disease, amputation or death in type 2 diabetes: a population-based cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 93.

[23] PARK J H, SUH D H, KIM H J, et al. Role of procalcitonin in infected diabetic foot ulcer [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 51–7.

[24] OZER BALIN S, SAGMAK TARTAR A, UĞUR K, et al. Pentraxin-3: A new parameter in predicting the severity of diabetic foot infection? [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(3): 659–64.

[25] METINEREN H, DÜLGEROĞLU T C. Comparison of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein Levels in Patients With Amputation for Diabetic Foot Ulcers [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2017, 16(1): 23–8.

[26] ZUBAIR M, AHMAD J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(2): 207–17.

[27] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 203–22.

[28] MOHAMMEDI K, WOODWARD M, MARRE M, et al. Comparative effects of microvascular and macrovascular disease on the risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 95.

[29] FIORDALISO F, CLERICI G, MAGGIONI S, et al. Prospective study on microangiopathy in type 2 diabetic foot ulcer [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(7): 1542–8.

[30] MOHAMMEDI K, WOODWARD M, HIRAKAWA Y, et al. Microvascular and Macrovascular Disease and Risk for Major Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10): 1796–803.

[31] LÜDERS F, BUNZEMEIER H, ENGELBERTZ C, et al. CKD and Acute and Long-Term Outcome of Patients with Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(2): 216–22.

[32] SANDHOLM N, GROOP P H. Genetic basis of diabetic kidney disease and other diabetic complications [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2018, 50: 17–24.

[33] SIMÓ R, HERNÁNDEZ C. Neurodegeneration in the

diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(1): 23–33.

[34] SINGHANIA N, BANSAL S, MOHANDAS S, et al. Role of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in heart failure and chronic kidney disease [J]. *Drugs Context*, 2020, 9.

[35] LIU G, LI Y, PAN A, et al. Adherence to a Healthy Lifestyle in Association With Microvascular Complications Among Adults With Type 2 Diabetes [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(1): e2252239.

[36] GENG T, ZHU K, LU Q, et al. Healthy lifestyle behaviors, mediating biomarkers, and risk of microvascular complications among individuals with type 2 diabetes: A cohort study [J]. *PLoS Med*, 2023, 20(1): e1004135.

[37] ZHAO S, LI Y, SU C. Assessment of common risk factors of diabetes and chronic kidney disease: a Mendelian randomization study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1265719.

[38] PERRY J R, WEEDON M N, LANGENBERG C, et al. Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(3): 535–44.

[39] WONG T Y, CHEUNG C M, LARSEN M, et al. Diabetic retinopathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16012.

[40] SONG K H, JEONG J S, KIM M K, et al. Discordance in risk factors for the progression of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(3): 745–52.

[41] JENSEN E T, RIGDON J, REZAEI K A, et al. Prevalence, Progression, and Modifiable Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Youth and Young Adults With Youth–Onset Type 1 and Type 2 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(6): 1252–60.

[42] FERNANDES SILVA L, HOKKANEN J,

VANGIPURAPU J, et al. Metabolites as Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes: A 12–Year Follow–up Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 109(1): 100–6.

[43] YIN L, ZHANG D, REN Q, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross–sectional study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(9): e19236.

[44] LIU L, YUE S, WU J, et al. Prevalence and risk factors of retinopathy in patients with or without metabolic syndrome: a population–based study in Shenyang [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(12): e008855.

[45] GONG D, FANG L, CAI Y, et al. Development and evaluation of a risk prediction model for diabetes mellitus type 2 patients with vision–threatening diabetic retinopathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1244601.

[46] MOONS K G, ALTMAN D G, VERGOUWE Y, et al. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice [J]. *Bmj*, 2009, 338: b606.

[47] MOONS K G, KENGNE A P, WOODWARD M, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker [J]. *Heart*, 2012, 98(9): 683–90.

基金项目：

广东省基础与应用基础研究基金（2021A1515012109），
深圳市福田区卫生健康系统科研项目（FTWS2023008）

作者简介：

李贞林（1999.06—），女，汉族，湖南省衡阳市，硕士在读，研究方向：糖尿病及其并发症，胰岛功能与糖尿病并发症之间的关系，中山大学附属第八医院。

毕长龙（1979.02—），男，汉族，黑龙江省哈尔滨市，博士，中山大学附属第八医院，研究方向：糖尿病足溃疡诊断及治疗，甲状腺疾病、肥胖症、肾上腺等内分泌疾病的治疗。