

# 糖尿病患者关节置换术围术期血糖控制的研究进展

刘 佳 综述 姜 玲\* 审校

(北京大学第三医院老年内科, 北京 100191)

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2021)12-1108-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2021.12.011

骨关节炎是一种慢性关节疾病,随着人口寿命的延长和人口老龄化的进展,骨关节炎的患病率逐年增高,大约有 22.8% 的成年人患有骨关节炎。糖尿病是关节置换患者中最常见的内分泌系统疾病,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者骨关节炎的患病率为 54%<sup>[1]</sup>,而且糖尿病被认为是骨关节炎预后不良的预测因子<sup>[2]</sup>。关节置换术是对终末期骨关节炎患者有效的治疗方法,但糖尿病与关节置换术不良预后包括术后感染、假体松动等并发症相关<sup>[3,4]</sup>。确定糖尿病患者在关节置换术围术期血糖控制目标对于减少术后并发症至关重要,但目前对于血糖控制目标尚存争议。经典的血糖监测指标包括毛细血管血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)。美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)指南中推荐围术期血糖控制目标范围 4.4~10.0 mmol/L,但该指南也指出围术期血糖控制严格到 4.4~10.0 mmol/L 并不能改善预后,而且与更多的低血糖事件相关<sup>[5]</sup>。非经典的血糖监测指标(果糖胺、糖化白蛋白等)可能弥补传统指标在围术期血糖评估方面存在的不足。随着钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂等新型降糖药物的开发,T2DM 的治疗发生重大变化,除对于血糖控制目标的关注外,药物对心血管、肾脏的保护作用越来越受到重视,对于围手术期新型降糖药物的应用也进行了大量研究。本文从改善关节置换术预后的角度,探讨适合接受关节置换术的糖尿病患者的血糖控制目标和新型降糖药物在围手术期的应用。

## 1 糖尿病患者接受关节置换术的预后与血糖控制目标

糖尿病患者进行手术治疗风险增加,大样本回顾性研究显示,糖尿病患者关节置换术后贫血、感染等发生率增高,住院时间延长<sup>[6~8]</sup>。Martínez-Huedo 等<sup>[6]</sup>回顾性比较 T2DM 患者进行全髋关节置换术和全膝关节置换术后并发症和死亡率,纳入 115 234 例全髋关节置换术和 195 355 例全膝关节置换术,研究显示与无糖尿病患者比较,T2DM 患者全髋关节置换术后尿路感染发生率增高,全膝关节置换术后贫血、尿路感染的发生率增高,且 T2DM 患者住院时间延长。Kong 等<sup>[8]</sup>的 meta 分析显示合并糖尿病是关节置换术后假体周围关节感染的独立危险因素。随着糖尿病病情严重程度增加,围术期不良事件风险随之增加。Gu 等<sup>[9]</sup>纳入 13 246 例全膝关节置换术,结果显示糖尿病患者依赖胰岛素治疗是发生脓毒性休克、术后输血、住院时间延长的独立危险因素,依赖胰岛素治疗出现围术期不良事件风险明显增高,高达 31%。糖尿病患者在术后康复方面也存在一定程度劣势。Cheuy 等<sup>[10]</sup>应用体能指标评估糖尿病与非糖尿病患者术后 90 d 体能指标恢复情况的差异,结果显示合并糖尿病与各项体能指标的恢复程度呈负相关。

研究<sup>[11, 12]</sup>显示对糖尿病患者加强围术期管理,术后感染、下肢静脉血栓风险没有明显升高,关节置换术的临床效果满意。围术期血糖是一项可控因素,良好的血糖控制可减少糖尿病患者围术期并发

症。但关节置换术围术期血糖控制最佳阈值尚存争议。

### 1.1 毛细血管血糖

通过血糖仪进行毛细血管血糖监测是最常用的围术期血糖监测指标,优点在于简单、便捷,可反映即时血糖水平。指南推荐对于非特定手术围术期血糖管理要求控制血糖范围为 4.4 ~ 10.0 mmol/L<sup>[5]</sup>。Kheir 等<sup>[13]</sup>研究术后第 1 天晨起血糖与关节置换术后假体周围关节感染的相关性,该研究纳入 13 198 例初次关节置换术,平均随访 5.9 年,假体周围关节感染率随血糖水平升高呈线性增加,最佳临界值为 7.6 mmol/L。Hwang 等<sup>[14]</sup>回顾性研究 462 例糖尿病全膝关节置换术后手术部位感染和术后切口并发症发生情况,结果显示术前空腹血糖  $\geq 11.1$  mmol/L,与手术部位发生浅表感染相关。毛细血管血糖值预测关节置换术后不良结局的研究较少,且结论不一致,可能与毛细血管血糖仅反映即时血糖水平,受围术期应激、药物等影响波动较大有关。

### 1.2 HbA1c

HbA1c 也是常见的监测血糖控制情况的指标,能反映 2 ~ 3 个月的血糖控制情况,不受饮食影响,短期压力、应激、疾病等对其影响较小,具有较高的可重复性。HbA1c 水平受红细胞寿命影响,在慢性肾脏病、贫血、血红蛋白病等人群中,不能准确反映患者血糖水平,在不同种族、人群中也有差异。因 HbA1c 水平与糖尿病并发症独立相关,所以 HbA1c 可能更适合作为糖尿病患者长期血糖控制的评价标准。但对于围术期血糖评价而言,它不能准确反映围术期数周内的血糖情况,所以既往研究中关于 HbA1c 和关节置换术不良结局的相关性及 HbA1c 阈值推荐有一定争议。Hwang 等<sup>[14]</sup>在全膝关节置换术后感染发病的研究中指出,术前 HbA1c  $\geq 8\%$  与手术部位发生浅表感染相关。同样,Canicenne 等<sup>[15]</sup>研究初次肩关节置换术的糖尿病患者 HbA1c 与术后切口并发症和深部感染的相关性,结果显示 HbA1c  $> 8.0\%$  可以作为感染风险显著增加的阈值。Tarabichi 等<sup>[16]</sup>报道多中心回顾性研究 1645 例接受关节置换术的糖尿病患者中,22 例术后 1 年内出现关节周围感染,在 HbA1c  $\geq 7.7\%$  时,关节周围感染发生率从 0.8% 增加到 5.4%,所以该研究推荐 HbA1c  $\leq 7.7\%$  作为关节置换术前 HbA1c 的推荐阈值。目

前,ADA 指南推荐 HbA1c 控制目标为 7%<sup>[17]</sup>,但如果在关节置换术术前严格要求 HbA1c 控制在 7% 以内,可能导致患者手术推迟。Shohat 等<sup>[18]</sup>研究糖尿病血糖控制水平与关节置换术后感染的相关性,虽然 HbA1c 升高与术后感染相关,但结果不支持常规的 HbA1c 7% 作为术后感染风险增加的阈值。结合其他研究,术前 HbA1c 阈值可能在 7% ~ 8% 以内对患者而言更容易达到且相对安全。

### 1.3 非经典血糖监测方法

经典的血糖监测方法提供的是即时血糖和长期血糖控制情况,最近的一项研究<sup>[19]</sup>显示手术前 13 d 开始对糖尿病患者进行早期治疗可改善术中和术后血糖控制,缩短住院时间。因此,评估短期至中期血糖控制的指标可能比毛细血管血糖和 HbA1c 具有更大的作用,非经典的血糖监测指标可能弥补传统指标在围术期血糖评估方面存在的不足。血清果糖胺是一种糖蛋白,主要是糖与血清蛋白之间的共价结合产生,反映 2 ~ 3 周血糖控制情况。果糖胺的测量不需要禁食,但可能受到血清蛋白影响,建议对根据蛋白水平进行校正<sup>[20]</sup>。Shohat 等<sup>[21]</sup>进行一项前瞻性研究,探讨果糖胺与 HbA1c 在预测膝关节置换术后早期并发症中的作用,结果显示果糖胺是预测全膝关节置换术并发症的有效指标。与 HbA1c 相比,它更好地反映血糖控制情况,对不良事件有更大的预测能力,在果糖胺  $> 293 \mu\text{mol/L}$  患者中,应仔细权衡手术的风险和获益,因此,采用果糖胺作为关节置换术围术期血糖监测评价标准有临床应用前景。糖化白蛋白是糖基化的白蛋白,反映 2 ~ 3 周血糖控制情况,还可作为感染易感性和免疫力下降的替代标记<sup>[22]</sup>。1,5 - 脱水葡萄糖醇(1,5 - AG)主要来源于食物,稳定性强,正常情况下,1,5 - AG 在肾小管被重吸收,但在血糖升高超过肾糖阈的情况下,葡萄糖抑制与 1,5 - AG 的重吸收,导致 1,5 - AG 尿排泄增加,血清 1,5 - AG 浓度降低。因此,血清 1,5 - AG 水平与血糖水平负相关。该过程不受糖基化的影响,反映过去 1 周的血糖变化。上述非经典的血糖监测指标能够反映术前较短时间的血糖控制水平,时间范围与手术相关,具有预测术后不良结局的能力,作为关节置换术围术期的血糖监测指标具有一定研究价值。

## 2 糖尿病患者围术期血糖的管理

对于中等程度以上的手术,手术相对复杂,围手术期血糖波动大,临床多采用胰岛素强化治疗方案,如多次胰岛素皮下注射方案或胰岛素泵持续皮下注射方案。患者术前一晚开始禁食,停用所有口服降糖药物和非胰岛素注射制剂,保留睡前中效或长效胰岛素,手术当天静脉注射葡萄糖和胰岛素,术后进餐后恢复强化降糖方案。但是接受胰岛素治疗血糖波动、低血糖风险和体重增加的风险增加,患者需频繁注射胰岛素,需密切监测血糖,学习自我管理胰岛素治疗及处理低血糖,焦虑水平增加,给患者带来心理负担。目前,新型降糖药物在临床应用增加,围术期新型降糖药物的应用受到临床关注。

### 2.1 二肽基肽酶Ⅳ(DPP-4)抑制剂

DPP-4 抑制剂通过抑制 DPP-4 减少胰升糖素样肽 1(GLP-1)在体内失活,使内源性 GLP-1 水平升高,GLP-1 以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,达到降低血糖的作用,口服用药使用便捷,低血糖风险低。Vellanki 等<sup>[23]</sup>进行一项随机对照研究,评价利格列汀对非心脏外科 T2DM 患者围术期降糖的有效性和安全性,研究表明对于轻中度高血糖(随机血糖  $< 11.1$  mmol/L)患者,围术期每日口服利格列汀是一种安全有效的替代基础胰岛素联合三餐餐前速效胰岛素治疗的方案,2 种方案降糖效果相近,但利格列汀组低血糖的风险较低。同样 Pasquel 等<sup>[24]</sup>研究证实西格列汀联合基础胰岛素治疗,与餐时胰岛素联合基础胰岛素治疗的降糖效果相近。DPP-4 抑制剂可考虑用于围手术期血糖控制,从而减少胰岛素用量,降低低血糖风险。

### 2.2 GLP-1 受体激动剂

GLP-1 受体激动剂以葡萄糖浓度依赖的方式增加胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌来降低血糖,还能抑制胃排空、抑制食欲降低血糖。GLP-1 受体激动剂显著降低体重改善甘油三酯、血压水平,单独应用不增加低血糖风险。应用利拉鲁肽可降低心脏手术和非心脏手术期间胰岛素需求,同时改善围手术期血糖控制<sup>[25,26]</sup>。同时,围手术期患者休息时间长,胰岛素治疗可能导致体重进一步增加。GLP-1 受体激动剂能降低体重,减少内脏脂肪,是肥胖患者

围手术期血糖控制的理想药物。Kaneko 等<sup>[27]</sup>的研究表明对于择期手术患者血糖控制而言,利拉鲁肽治疗比胰岛素治疗血糖水平更稳定,手术当天及围术期胰岛素需要量明显减少,内脏脂肪有下降趋势。GLP-1 受体激动剂可能有恶心和呕吐的副反应,但大多数是轻微的。GLP-1 受体激动剂的长效制剂每周应用 1 次,若考虑术前停用,需要提前 2 周甚至更长时间停药,影响术前血糖控制,导致不必要的手术延期。目前证据显示 GLP-1 受体激动剂是围术期安全有效控制血糖的方法。

### 2.3 SGLT-2 抑制剂

SGLT-2 抑制剂通过抑制肾脏肾小管从尿液中重吸收葡萄糖,促进尿葡萄糖排泄,达到降低血糖的作用。越来越多的证据证实其心血管获益,与减重、延缓肾脏疾病进展相关,在围术期患者中越来越多见到此类药物。但是关于围术期 SGLT-2 抑制剂相关性酮症酸中毒的病例报告数量逐渐增加,目前,ADA 指南建议 SGLT-2 抑制剂在手术前 3 ~ 4 d 停用<sup>[5]</sup>。

综上,国内外多项研究分析显示糖尿病与关节置换术不良预后相关,包括术后并发症增加、住院时间延长、康复延缓。对糖尿病患者围术期的管理而言,血糖是一项可控因素,影响术后临床结局,寻找更合适的围术期血糖监测指标和控制阈值很重要,既避免过于严苛的血糖标准使患者失去手术机会或推迟手术,又可以最大程度减少术后并发症,果糖胺等非经典血糖监测标志物为我们提供新的选择。随着新型降糖药物在临床应用增加,围手术期除胰岛素强化治疗外,也提供新的方案。未来需要更多前瞻性随机对照研究,探索更适合糖尿病患者的血糖管理方案,以改善糖尿病患者关节置换术的预后。

## 参考文献

- 1 Na A, Jansky L, Gugala Z. Clinical characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus receiving a primary total knee or hip arthroplasty. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 9459206.
- 2 King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthr Cartilage*, 2015, 23(6): 841 - 850.
- 3 聂文波, 龚俊. 糖尿病患者实施全膝关节置换术的风险及疗效评价. *海南医学*, 2015, 26(18): 2691 - 2694.
- 4 Blanco JF, Díaz A, Melchor FR, et al. Risk factors for

- periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. Arch Orthop Traum Surg, 2020, 140(2): 239 – 245.
- 5 American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes – 2021. Diabetes Care, 2021, 44( Suppl 1 ): S211 – S220.
- 6 Martínez-Huedo MA, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, et al. Effect of type 2 diabetes on in-hospital postoperative complications and mortality after primary total hip and knee arthroplasty. J Arthroplasty, 2017, 32(12): 3729 – 3734.
- 7 Roger C, Debuyser E, Dehl M, et al. Factors associated with hospital stay length, discharge destination, and 30-day readmission rate after primary hip or knee arthroplasty: retrospective cohort study. Orthop Traumatol Surg Res, 2019, 105(5): 949 – 955.
- 8 Kong L, Cao J, Zhang Y, et al. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. Int Wound J, 2017, 14(3): 529 – 536.
- 9 Gu A, Wei C, Robinson HN, et al. Postoperative complications and impact of diabetes mellitus severity on revision total knee arthroplasty. J Knee Surg, 2020, 33(3): 228 – 234.
- 10 Cheuy VA, Loyd BJ, Hafner W, et al. Influence of diabetes mellitus on the recovery trajectories of function, strength, and self-report measures after total knee arthroplasty. Arthritis Care Res, 2019, 71(8): 1059 – 1067.
- 11 Liu P, Liu J, Xia K, et al. Clinical outcome evaluation of primary total knee arthroplasty in patients with diabetes mellitus. Med Sci Monit, 2017, 23: 2198 – 2202.
- 12 Maradit Kremers H, Schleck CD, Lewallen EA, et al. Diabetes mellitus and hyperglycemia and the risk of aseptic loosening in total joint arthroplasty. J Arthroplasty, 2017, 32(9S): S251 – S253.
- 13 Kheir MM, Tan TL, Kheir M, et al. Postoperative blood glucose levels predict infection after total joint arthroplasty. J Bone Joint Surg Am, 2018, 100(16): 1423 – 1431.
- 14 Hwang JS, Kim SJ, Banne AB, et al. Do glycemic markers predict occurrence of complications after total knee arthroplasty in patients with diabetes? Clin Orthop Relat Res, 2015, 473(5): 1726 – 1731.
- 15 Cancienne JM, Brockmeier SF, Werner BC. Association of perioperative glycemic control with deep postoperative infection after shoulder arthroplasty in patients with diabetes. J Am Acad Orthop Surg, 2018, 26(11): e238 – e245.
- 16 Tarabichi M, Shohat N, Kheir MM, et al. Determining the threshold for HbA1c as a predictor for adverse outcomes after total joint arthroplasty: a multicenter, retrospective study. J Arthroplasty, 2017, 32(9): S263 – S267.
- 17 American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes – 2021. Diabetes Care, 2021, 44( Suppl 1 ): S73 – S84.
- 18 Shohat N, Muhsen K, Gilat R, et al. Inadequate glycemic control is associated with increased surgical site infection in total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. J Arthroplasty, 2018, 33(7): 2312 – 2321.
- 19 Garg R, Schuman B, Bader A, et al. Effect of preoperative diabetes management on glycemic control and clinical outcomes after elective surgery. Ann Surg, 2018, 267(5): 858 – 862.
- 20 Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, Camiña F. Corrected fructosamine improves both correlation with HbA1c and diagnostic performance. Clin Biochem, 2017, 50(3): 110 – 115.
- 21 Shohat N, Tarabichi M, Tan TL, et al. 2019 John Insall Award: Fructosamine is a better glycaemic marker compared with glycated haemoglobin (HbA1C) in predicting adverse outcomes following total knee arthroplasty: A prospective multicentre study. Bone Joint J, 2019, 101 – B(7\_Supple\_C): 3 – 9.
- 22 Zheng CM, Ma WY, Wu CC, et al. Glycated albumin in diabetic patients with chronic kidney disease. Clin Chim Acta, 2012, 413(19 – 20): 1555 – 1561.
- 23 Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, et al. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(4): 837 – 843.
- 24 Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(2): 125 – 133.
- 25 Hulst AH, Visscher MJ, Godfried MB, et al. Liraglutide for perioperative management of hyperglycaemia in cardiac surgery patients: A multicentre randomized superiority trial. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(4): 557 – 565.
- 26 Polderman JAW, van Steen SCJ, Thiel B, et al. Peri-operative management of patients with type-2 diabetes mellitus undergoing non-cardiac surgery using liraglutide, glucose-insulin-potassium infusion or intravenous insulin bolus regimens: A randomised controlled trial. Anaesthesia, 2018, 73(3): 332 – 339.
- 27 Kaneko S, Ueda Y, Tahara Y. GLP1 receptor agonist liraglutide is an effective therapeutic option for perioperative glycemic control in type 2 diabetes within enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols. Eur Surg Res, 2018, 59(5 – 6): 349 – 360.

(收稿日期: 2021 – 03 – 27)

(修回日期: 2021 – 09 – 23)

(责任编辑: 李贺琼)