

定量CT评价老年2型糖尿病患者腰椎骨密度及骨折的研究

潘艳丽 唐松涛 窦家庆 何勇 代芳 杨洋 赵广碧 任邦树 章秋

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)04-0323-05

摘要:目的 明确老年2型糖尿病(T2DM)患者腰椎骨密度及骨折发生率之间的关系。方法 每年随访97例老年T2DM患者的糖化血红蛋白,记录骨折等不良事件。于第0、3、7年用DEXA测定腰椎BMD,第7年测定患者及同龄正常对照组(20例)腰椎的DEXA骨密度(aBMD)及QCT骨密度(vBMD)。结果 老年(T2DM)患者腰椎aBMD随年龄增长逐渐下降,差异有显著性($P > 0.05$),第7年时与第3年时比较仍下降但差异无显著性($P > 0.05$)。有13名患者发生非暴力性骨折,糖尿病骨折组、非骨折组及对照组相比,腰椎aBMD均未见显著差异($P > 0.05$);糖尿病骨折组vBMD最低,与非骨折组及对照组比较差异有显著性($P < 0.05$);多重回归分析腰椎aBMD与糖化血红蛋白相关性差异无显著性($P > 0.05$)。结论 ①老年2型糖尿病患者腰椎aBMD随年龄增长逐渐下降,但与正常同龄人无显著差异;②腰椎aBMD与糖化血红蛋白无显著相关性;③老年T2DM合并骨折病史者腰椎vBMD显著下降但aBMD无显著改变,提示对老年2型糖尿病患者QCT对预测骨折可能具有良好临床应用前景。

关键词: 2型糖尿病; 骨密度; 定量CT; 双能X线骨密度

Evaluation of bone mineral density and fracture of the lumbar vertebrae in elderly people with type 2 diabetes using quantitative CT PAN Yanli¹, TANG Songtao¹, DOU Jiaqing², et al. ¹Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032; ²Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Chaohu, Chaohu 238000, China

Corresponding author: ZHANG Qiu, Email: aynfmk@163.com

Abstract; Objective To clarify the relationship between type 2 diabetes (T2DM) and bone mineral density (BMD) of the lumbar vertebrae and the incidence of fracture in the elderly. **Methods** GHB of 97 elderly patients with T2DM was followed up annually. Fractures and other side events were recorded. BMD of the lumbar vertebrae was measured using DEXA on the 0-, 3-, and 7-year. aBMD by DEXA and vBMD by QCT in the patient group and normal control group were measured on the 7-year. **Results** aBMD of elder patients with T2DM in the lumbar vertebrae decreased along with aging, with significant difference. The decrease was not significant comparing to that on the 7- and the 3-year. Unforced fractures occurred in 13 patients. aBMD in the lumbar vertebrae was not significant among T2DM fracture group, non-fracture group, and normal control group. vBMD was the lowest in T2DM fracture group, comparing to that in non-fracture group and in control group ($P < 0.05$). Multiple regression analysis showed no correlation between aBMD and GHB ($P > 0.05$). **Conclusion** 1) aBMD decreases along with aging in the lumbar vertebrae of T2DM elder patients, but no significant difference is found comparing to that in normal age-matched people. 2) vBMD but not aBMD decreases obviously in elder T2DM patients with fracture history, suggesting that QCT may predict the fracture and had good clinical perspective for the elderly patients with T2DM.

基金项目: 安徽省卫生厅课题(2010B006),安徽省科技厅重点项目(11070403043)

作者单位: 230032 合肥,安徽医科大学第一附属医院内分泌科(潘艳丽,唐松涛,何勇,代芳,章秋);巢湖市第一人民医院内分泌科(窦家庆);安徽医科大学第一附属医院骨密度室(杨洋);安徽医科大学第一附属医院内分泌实验室(赵广碧);安徽医科大学第一附属医院影像科(任邦树)

通讯作者: 章秋, Email: aynfmk@163.com

Key words: T2DM; Bone mineral density; Quantitative CT; DEXA

由于缺乏能够简单有效反映骨质量的临床指标,目前双能X线骨密度检测(DEXA)仍是临床诊断骨质疏松的主要指标,也是一个重要的骨折危险预告因子。2型糖尿病对骨密度(BMD)的影响目前尚无定论,但很多研究都发现,2型糖尿病患者骨折的危险性明显增加^[1-3],2型糖尿病是骨折发生危险因素之一^[4,5],这种危险性的增加已不能简单用骨密度的变化来解释。DEXA由于不能分别测量骨转换率不同的松质骨与皮质骨,更可能因骨赘、主动脉钙化和/或骨折等原因致测量值偏高。定量电子计算机断层扫描摄影(quantitative CT,QCT)能克服这些缺点,可对骨质做三维定位测量,并可分别测定皮质骨及松质骨的密度,可在较短的时间内观察到骨密度的变化,QCT可以对骨转换率高的松质骨进行单独测定,而且测定的是体积BMD,所以敏感性、准确性更高^[6]。

由于骨质疏松症病情进展缓慢,短期研究很难确保研究结果的真实可靠,尤其是骨质疏松性骨折发生率的观察需要更长的时间。本研究中,我们对97例老年2型糖尿病患者进行了长达7年的观察,旨在探讨不同的骨密度检测方法对评价糖尿病骨代谢异常及骨折发生率的价值及骨折发生危险的相关性研究,为预防和治疗2型糖尿病并发骨质疏松症提供理论及实践依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2型糖尿病患者97例(按1997年WHO诊断标准确诊),入选时平均年龄 67.20 ± 5.17 岁,病程 14.82 ± 4.57 年,BMI $24.73 \pm 3.33 \text{ kg/m}^2$,HbA1c $7.40\% \pm 1.33\%$,所有患者均接受磺脲类药物,根据需要可加用二甲双胍或胰岛素治疗。所有对象均排除影响骨代谢的其他疾病(甲状腺机能亢进、甲状旁腺机能亢进、肾病等)和服用影响骨代谢的药物。在7年随访过程中,所有糖尿病患者根据是否发生骨折分为糖尿病骨折组(13例患者)和糖尿病非骨折组(53例患者)。

选择正常体检人群共20人作为对照组,入选时平均年龄 74.45 ± 4.47 岁,BMI $24.07 \pm 3.26 \text{ kg/m}^2$,其中男性11名,女性9名,所有对象均非糖尿病并排除影响骨代谢的其他疾病(甲状腺机能亢进、甲状旁腺机能亢进、肾病等)和服用影响骨代谢的药物。

万方数据

1.2 临床观察

所有研究对象在研究中心进行临床观察。2型糖尿病患者入选时测定BMI、空腹血糖、血脂及HbA1c,在第7年时测定2型糖尿病患者及对照组的BMI。在7年的随访过程中,需每年监测2型糖尿病患者的空腹血糖、BMI、肝肾功能及HbA1c,随访骨折等不良事件的发生,及时记录骨折部位及原因。

1.3 骨密度检测

在随访0年、3年、7年时用DEXA分别测定腰椎(L₂、L₃、L₄)骨密度。第7年用QCT测量患者及对照组的腰椎骨密度。

1.3.1 双能X线骨密度(aBMD)测定:

用双能X线骨密度测量仪(法国DMS公司,CHALLENGER)测定腰椎(L₂、L₃、L₄)骨密度,数据处理系统将接收到的测量数据转换成图像进行显示,采用DEXA软件对测量数据及图像进行分析,结果以 g/cm^2 的绝对值表示。

1.3.2 定量CT骨密度(vBMD)测定:

用QCT骨密度测量(plus 4,CT机,自带标准体模,丹麦SOMATOM公司生产)测定腰椎(L₂、L₃、L₄)骨密度,由受过培训的专门技术人员具体操作以减少人为因素引起的误差。获取CT图像后,采用QCT软件进行图像测量操作,结果以 mg/ml 的绝对值表示。

1.4 统计学分析

数据结果以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,定性变量用百分数表示。计量资料的两组间比较采用两样本t检验,三组比较采用单因素方差分析。相关指标进行多元回归分析(逐步回归法)分析BMD与空腹血糖、糖化血红蛋白水平之间的相关性,同时分析筛选骨密度的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

随访7年后,共死亡6例,失访15例,10例完成电话随访,有66例患者遵照研究方案完成了治疗和观察,其中男性40例,女性26例。有14人发生骨折,除1人遭遇车祸外,13例均为非暴力性骨折;7例为髌骨骨折,4例为踝部骨折,胫骨跟骨及肋骨腕部骨折各1例。

2.1 老年2型糖尿病腰椎骨密度的动态变化

与人组时比较,无论男性或女性,aBMD均逐年下降,第3年时下降最明显,差异有显著性($P <$

0.05);第7年时较第3年继续下降,与入组时比较,差异有显著性($P < 0.05$);女性各时间点 aBMD 均较男性下降,差异有显著性($P < 0.05$),见表1。随访第7年,测定糖尿病组与对照组腰椎 aBMD 分别为 0.73 ± 0.12 和 0.72 ± 0.12 (g/cm^2),vBMD 分别为 82.60 ± 24.54 及 82.20 ± 22.04 (mg/ml),两组均未见显著差异($P > 0.05$)。

表1 老年2型糖尿病患者腰椎 aBMD

时间	腰椎 aBMD (g/cm^2)	
	男(n=40)	女(n=26)
0年	0.90 ± 0.13	$0.79 \pm 0.10^*$
第3年	$0.79 \pm 0.14^*$	$0.70 \pm 0.07^{**}$
第7年	$0.77 \pm 0.11^*$	$0.66 \pm 0.11^{**}$

注: *与入组时比较, $P < 0.05$; *与男性比较, $P < 0.05$ 。

2.2 糖尿病患者腰椎 BMD 与糖化血红蛋白的逐步回归分析比较

应用多元回归分析(逐步回归法)分析糖化血红蛋白对腰椎 BMD 的影响($r = -0.048$, $P > 0.05$),结果显示糖尿病患者腰椎 BMD 与糖化血红蛋白无相关性。

2.3 老年2型糖尿病骨折组腰椎骨密度的变化

随访第7年时,2型糖尿病患者骨折组的 L_2-L_4 腰椎 aBMD 与非骨折组及对照组比较均未见显著差异($P > 0.05$)。与非骨折组及对照组的腰椎 vBMD 比较,骨折组骨密度最低,与非骨折组比较有显著差异($P < 0.05$),见表2。

表2 老年2型糖尿病骨折组腰椎 vBMD 的变化

腰椎 vBMD	骨折组(n=13)	非骨折组(n=53)	对照组(n=20)
L_1 (mg/ml)	$71.60 \pm 24.67^{**}$	89.09 ± 25.80	83.23 ± 21.29
L_2 (mg/ml)	$57.52 \pm 21.02^{**}$	86.84 ± 28.14	83.04 ± 31.63
L_3 (mg/ml)	$57.26 \pm 12.00^{**}$	87.53 ± 24.46	81.64 ± 21.06
Total(mg/ml)	$62.14 \pm 17.29^{**}$	87.62 ± 23.52	82.20 ± 22.04

注: *骨折组与非骨折组比较, $P < 0.05$; *指骨折组与对照组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

糖尿病慢性并发症严重影响患者的寿命和生活质量,骨质疏松引起的骨折给社会和家庭带来沉重的经济负担,亦是老年人死亡的重要诱因。我们的研究结果显示,老年 T2DM 患者的腰椎 aBMD 随着病程延长逐渐下降,老年女性各时间点的腰椎 aBMD 均较男性更低,但糖尿病患者骨密度与同龄健康人群相比无显著差异。这种骨密度的动态变化,可能与老年人增龄性改变有关,老年人肾功能生理性减退,性激素水平的下降以及活动减少造成的万方数据

肌肉废用等因素均可导致骨密度逐年下降^[7];性别差异对2型糖尿病的骨密度存在的影响表明糖代谢紊乱干扰骨代谢可能是通过性激素造成的^[8],雌激素逐年减少是老年女性骨密度下降的主要原因^[9]。

Gregorio^[10]等观察发现在血糖控制不佳的糖尿病患者中,aBMD 随血糖的升高而升高。然而,Meta 分析结果表明,HbA1c 与 aBMD 无相关性^[11]。同样,我们的研究亦未发现 HbA1c 与 aBMD 有相关性。尽管我们没有发现两者有直接的关系,但控制血糖仍然非常重要,因为大部分骨折均发生在有慢性并发症的糖尿病患者^[12]。

骨折最严重的危险因素为骨密度下降,骨密度可反映大约70%的骨强度。Johnell^[13]等对12个临床研究进行荟萃分析后认为无论男性和女性,aBMD 均是很好的髋部骨折预测指标。目前研究均表明1型糖尿病患者 BMD 较低、骨质疏松性髋部骨折风险增高,但在 T2DM 患者的 BMD 及髋部骨折风险性上研究并不一致。很多研究^[14,15]认为尽管 T2DM 患者 BMD 较高,但其髋部骨折风险增高,可能与 T2DM 患者的骨质量降低有关,而这种降低并不能仅用 aBMD 来衡量。病程较长的 T2DM 患者胰岛素水平较低,故胰岛素对骨的保护作用减弱;另一种解释为骨胶原蛋白的糖基化,高血糖可促进胶原蛋白产生高浓度的晚期糖基化终末产物(AGEs),AGEs 可改变骨质的强度,从而导致脆性增加,而这些均不能通过骨密度直接反映出来。AGE 与其受体(RAGE)之间的相互作用可激活 NF- κ B,NF- κ B 可与细胞因子、生长因子及粘附分子相互作用,导致骨质疏松。糖基化终末产物可减少胶原蛋白的交联,从而减少骨矿化和骨生物学的能力^[16]。同时骨胶原蛋白的糖基化终末产物对骨转换过程产生重要影响^[17],可导致骨吸收和骨形成异常^[18,19]。另外,其他因素如跌倒、视力下降及其他糖尿病慢性并发症也可导致2型糖尿病患者骨折风险增加^[9]。据研究,跌倒在糖尿病患者中的发病率是25%,非糖尿病患者为15%^[20]。即使调整年龄、体重及视力下降等因素,糖尿病患者和对照组之间的相对危险度差异也是显著的。

骨质疏松是一种表现为低骨量和骨组织微结构破坏的骨骼疾病,故需要准确和精密的定量方法来评估。DEXA 已被广泛应用于骨质疏松的检测,随着 CT 技术的发展,定量 CT 在测定骨密度方面的优越性逐渐显现出来。DEXA 测量的为二维“面”骨密度,其结果受骨体积大小的影响^[6,21]。与 DEXA

相比,QCT测定体积骨密度,不受骨体积大小的影响,最重要的是DEXA不能分别测量骨转换率不同的松质骨与皮质骨,而QTC可分别测量松质骨和皮质骨的骨密度^[22]。松质骨的代谢活性比皮质骨高8倍^[21],而QTC主要测定松质骨骨密度,故QTC在判断骨质疏松时比DEXA更敏感。同时,QTC提供了更详细的骨骼几何结构参数,对于骨代谢疾病的诊断和治疗有着重要作用。QCT参数区分骨质疏松性椎体骨折与无骨折患者的能力优于DEXA,此外,QCT能避免因腰椎退行性改变所致的腰椎骨密度假性增高,因此,QCT更适用于老年人群。测量骨密度的最终目的是为了预测骨折发生的风险,已经证实腰椎QCT可以预测腰椎骨折发生的风险,但是需要更多的研究来证实脊椎QCT能否预测非脊椎骨折的风险,特别是髌部骨折发生的风险^[23]。

我们的研究发现老年2型糖尿病患者骨折组的vBMD显著低于非骨折组及对照组,而各组的腰椎aBMD之间未发现显著差异,表明腰椎vBMD较aBMD与老年2型糖尿病骨折的发生之间关系更为紧密。由于所有骨折组的患者均为非脊椎骨折,因此我们的研究提示通过检测腰椎vBMD可能对预测非脊柱骨折的有良好的临床应用前景。

QTC的局限之一是在扫描中央站点(脊柱和髌部)时,比DEXA有相对较高的辐射剂量,但患者接受的该辐射剂量与患者接受其他X射线成像时的剂量是相当的。另一个局限是QTC需要熟练和专业的技术人员来执行最佳精度的扫描,与DEXA公布的参考数据相比,QTC的参考数据较少,特别是关于男性和儿童的。

综上所述,老年2型糖尿病患者腰椎DEXA骨密度和正常同龄人一样,随年龄增长逐渐下降。老年2型糖尿病患者的腰椎QCT骨密度与骨折的关系更为密切,提示QCT对预测糖尿病患者骨折发生风险可能具有良好临床应用前景。由于例数较少,今后将扩大病例进一步研究。

【参 考 文 献】

- [1] Khazai NB, Beck GR Jr, Umpierrez GE. Diabetes and fractures; an overshadowed association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2009, 16(6): 435-445.
- [2] Habib ZA, Havstad SL, Wells K, et al. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2): 592-600.
- [3] Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et al. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 134-142.
- [4] Botushanov NP, Orbetzova MM. Bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Folia Med(Plovdiv)*, 2009, 51(4): 12-17.
- [5] Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, et al. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*, 2007, 30: 835-841.
- [6] Engelke K, Gluer CC. Quality and performance measures in bone densitometry: part 1: errors and diagnosis. *Osteoporos Int*, 2006, 17(9): 1283-92.
- [7] Kadam N, Chiplonkar S, et al. Low bone mass in urban Indian woman above 40 years of age: prevalence and risk factors. *Gynecological Endocrinology*, 2010, 26(12): 909-917.
- [8] Fukui M, Nakamura N. Bone and Men's Health. Association between serum testosterone and bone mineral density in patients with diabetes. *Clin Calcium*, 2010, 20(2): 206-211.
- [9] de Matos O, Lopes da Silva DJ, Martinez de Oliveira J, et al. Effect of specific exercise training on bone mineral density in women with postmenopausal osteopenia or osteoporosis. *Gynecological Endocrinology*, 2009, 25(9): 616-620.
- [10] Gregorio F, Cristallini S, Santeusano F, et al. Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes? *Diabetes Res Clin Pract*, 1994, 23: 43-54.
- [11] Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes; a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2007, 18: 427-444.
- [12] Majima T, Komatsu Y, Yamada T, et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int*, 2005, 16: 907-913.
- [13] Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*, 2005, 7: 1185-1194.
- [14] Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, Johnson KC, Margolis KL. Risk of fracture among women with type 2 diabetes; the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 3404-3410.
- [15] de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study, 2005. *Osteoporos Int* 16:1713-1720.
- [16] Saito M, Fujii K, Soshi S, et al. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int*, 2006, 17: 986-995.

(下转第304页)

【参 考 文 献】

- [1] Mallen CD, Peat G, Porcheret M. Osteoarthritis. *Br J Gen Pract*, 2008, 58(554):649.
- [2] Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2008, 34(3):581-603.
- [3] Mistry D, Oue Y, Chambers MG, et al. Chondrocyte death during murine osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(2):131-41.
- [4] Buckwalter JA, Martin JA, Brown TD. Perspectives on chondrocyte mechanobiology and osteoarthritis. *Biorheology*, 2006, 43(3-4):603-9.
- [5] Boes SD, Slagboom PE, Meulenbelt I. New insights into osteoarthritis: early developmental features of an ageing-related disease. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20(5):553-559.
- [6] Aigner T, Fundel K, Saas J, et al. Large-scale gene expression profiling reveals major pathogenetic pathways of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(11):3533-3544.
- (收稿日期:2011-04-26)
-
- (上接第326页)
- [17] Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas P. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int*, 2006, 17: 319-336.
- [18] Hein G, Weiss C, Lehmann G, et al. Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone remodelling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 101-104.
- [19] Hein G, Wiegand R, Lehmann G, et al. Advanced glycation end-products pentosidine and N epsilon-carboxymethyllysine are elevated in serum of patients with osteoporosis. *Rheumatol (Oxf)*, 2003, 42: 1242-1246.
- [20] de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*, 2005, 16: 1713-1720.
- [21] Register TC, Lenchik L, Hsu FC, et al. Type 2 diabetes is not independently associated with spinal trabecular volumetric bone mineral density measured by QCT in the Diabetes Heart Study. *Bone*, 2006, 39: 628-633.
- [22] Mackey DC, Eby JG, Harris F, et al. Prediction of clinical non-spine fractures in older black and white men and women with volumetric BMD of the spine and areal BMD of the hip: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(12):1862-1868.
- [23] Engelke K, Adams JE, Armbrrecht G, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*, 2008, 11(1):123-162.
- (收稿日期:2011-11-08)