

2 型糖尿病人群中应用 FRAX 评价骨折风险的研究

俞海燕¹ 王尧^{2*} 唐伟¹ 高远¹

1. 东南大学医学院附属江阴医院内分泌科, 江苏 无锡 214400

2. 东南大学附属中大医院内分泌科, 南京 210009

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 12-1480-04

摘要: 目的 探讨骨折风险预测简易工具(fracture risk assessment tool, FRAX)评分在 2 型糖尿病患者中骨折风险评估的应用。方法 选取 278 例糖尿病人群(糖尿病组)以及正常对照人群(对照组)504 例,并收集相关临床指标。研究 2 型糖尿病患者中 FRAX 与糖尿病相关临床危险因素及其并发症之间的关系。结果 糖尿病组股骨颈、L1、3、4 的骨密度高于对照组,而糖尿病组中 10 年主要骨质疏松性骨折发生概率和 10 年髌部骨折发生概率低于对照组。多重线性回归中提示糖尿病患者中 FRAX 评分与糖化血红蛋白、低血糖发生有相关性。结论 糖尿病应作为 FRAX 评分工具中的独立危险因素,以便建立更加精确预测糖尿病人群骨折发生风险的评分模型公式。

关键词: 骨质疏松;骨折风险预测简易工具;糖尿病

Assessment of fracture risk with the FRAX score in patients with type 2 diabetes

YU Haiyan¹, WANG Yao^{2*}, TANG Wei¹, GAO Yuan¹

1. Department of Endocrinology, The Affiliated Jiangyin People's Hospital of Southeast Medical University, Wuxi 214400, Jiangsu

2. Department of Endocrinology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: WANG Yao, Email: wang_yao100@163.com

Abstract: **Objective** To evaluate the application of fracture risk assessment tool (FRAX) in patients with type 2 diabetes. **Methods** Clinical information of 278 patients with type 2 diabetes (DM group) and 504 normal-controls (NC group) was collected. The relationship between clinical risk factors and complication of diabetes and FRAX score was assessed in patients with diabetes. **Results** The bone mineral density at femur neck (FN) and the lumbar spine (L1, 3, and 4) in DM group was higher than that in NC group. The 10-year osteoporotic fracture risk in DM group was lower than that in NC group. Multi-linear regression analysis showed that FRAX score was associated with GHb and the occurrence of hypoglycemia in DM patients. **Conclusion** Diabetes is an independent risk factor in FRAX. It is a new algorithm model to precisely predict fracture risk in diabetic patients. **Key words:** Osteoporotic; Fracture risk assessment tool; Diabetes mellitus

随着年龄的增加,2 型糖尿病和骨质疏松发病率呈逐渐升高的趋势,而且在年龄偏大的人群中,2 型糖尿病和骨质疏松可以导致相关的并发症、残疾率、病死率^[1-2],糖尿病和骨质疏松之间有着密切相关性,糖尿病患者且病程较长,易出现糖尿病各种慢性并发症如糖尿病视网膜病变、肾病、糖尿病神经病变以及大血管病变,而这些并发症极易导致患者有跌倒的风险,增加骨折风险^[3-4]。虽然在 2 型糖尿病人群中具有较高的骨密度,但有较高的骨折风险,故在糖尿病人群中骨密度不能全部预测骨折风险^[5-6],糖

尿病人群中骨强度受骨组织代谢的影响,骨密度不能完全反映部分骨强度,需要利用骨密度建立一种能够更好地预测糖尿病患者骨折发生风险的工具。很多研究评估骨折风险预测简易工具(fracture risk assessment tool, FRAX)预测骨质疏松性骨折的风险应用。FRAX 可用于计算 10 年发生髌部骨折概率及其他部位骨质疏松骨折的概率。

尽管目前很多研究证实 2 型糖尿病可能有很高的骨折风险,独立于骨密度和包括在 FRAX 评分中临床风险的因素。然而在两个回顾性研究中发现 FRAX 评分工具实际上低估了 2 型糖尿病患者的骨折危险因素^[5-6]。两项研究说明了目前 FRAX 评分工具尚不能完全评估 2 型糖尿病患者的骨折风险。

基金项目:江苏省科技支撑计划(社会发展)项目(BE2011605)

* 通讯作者:王尧,Email:wang_yao100@163.com

本文主要研究 2 型糖尿病和健康对照组 FRAX 评分之间的不同,同时研究在 2 型糖尿病患者中 FRAX 与糖尿病相关指标临床危险因素及其并发症之间的关系,以便建立更加适合糖尿病人群骨质疏松风险评估的工具。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用横断面研究方法,选择 2013 年 2 月-2014 年 4 月在东南大学附属江阴医院内分泌科门诊就诊和住院的 2 型糖尿病患者进行调查。根据 1999 年 WHO 标准,临床症状 + 随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,OGTT 实验中餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 诊断为糖尿病。研究选取的糖尿病组人群:278 例,男 136 例,女 142 例。同时选取相同时间段内体检人群(对照组)504 例,男 141 例,女 363 例。两组排除标准均为:(1)甲状腺、甲状旁腺及骨关节病患者;(2)近期使用减肥药及影响骨代谢的药物患者,如糖皮质激素、性激素、双膦酸盐、维生素 D 者;(3)严重重要脏器(心、肝、肾、肺)功能障碍者;(4)妊娠及哺乳妇女;(5)使用噻唑烷二酮降糖药物治疗的糖尿病患者;(6)1 型糖尿病、妊娠糖尿病、其他特殊类型糖尿病。

1.2 方法

1.2.1 病史及体检:使用标准化的问卷收集受试人群的生活习惯以及疾病史。统一的标准测量身高、体重、腰围、臀围、血压等。对糖尿病组人群,根据病历资料记录糖尿病相关临床指标及其糖尿病并发症情况。

1.2.2 生化检测:隔夜空腹至少 8 h 以上采集静脉血,全自动生化仪检测生化指标。口服 75 g 葡萄糖后 30 min、120 min 采集静脉血,自动生化仪检测空腹和服糖后 30 min、120 min 的血糖。自动化学发光

分析仪监测空腹及服糖后 30 min、120 min 胰岛素(I0、I30、I120)以及 C-肽(CP0、CP30、CP120)。双能 X 线骨密度仪(DXA,美国 LUNAR 公司 Prodigy 型)检查腰椎 L1-4、左侧股骨颈及 Ward's 三角区的骨密度。

1.2.3 FRAX 问卷调查:记录调查对象的性别、年龄、体重指数、是否有既往脆性骨折史、父母是否有髌部骨折史、有无饮酒抽烟行为、是否应用肾上腺皮质激素、是否患类风湿关节炎、是否患继发性骨质疏松症。FRAX 评分计算:登陆 <http://shef.ac.uk/FRAX>。录入股骨颈骨密度,由计算机自动生成 10 年髌部骨折发生概率和 10 年主要骨质疏松性骨折发生概率(临床性脊椎、前臂和肱骨骨折)。FRAX 计算的 10 年骨折发生概率主要包括以下指标:10 年发生主要骨质疏松性骨折概率(PMOF)和 10 年发生髌部骨折概率(PHF)。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料卡方检验。两组之间比较进行 *t* 检验。多重线性回归分析 FRAX 评分和糖尿病相关临床指标之间的关系。所有非正态分布的参数均进行对数转换后进入统计分析。*P* < 0.05 有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料的比较

糖尿病组年龄、体重指数与对照组之间无明显差别(*P* > 0.05),糖尿病组既往骨折发生概率明显高于对照组(7.35% vs 4.59%),糖尿病组股骨颈、L1、L3、L4 骨密度较对照组明显升高,具有统计学意义;而 PMOF 和 PHF 明显低于对照组(2.04 ± 0.99 vs 2.75 ± 2.29 ; 0.26 ± 0.43 vs 0.74 ± 1.27),具有统计学意义(*P* < 0.01),见表 1、表 2。

表 1 糖尿病组和对照组一般临床资料特点($\bar{x} \pm s$)
Table 1 General clinic characteristics in DM group and normal-control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别 (男/女)	年龄(岁)	体重指数 (kg/m ²)	既往骨折 病史(%)	PMOF(%)	PHF(%)
糖尿病组 (n = 278)	136/142	55.68 $\pm$ 8.59	23.68 $\pm$ 3.14	7.35	2.04 $\pm$ 0.99	0.26 $\pm$ 0.43
对照组 (n = 504)	141/363	56.74 $\pm$ 10.17	22.50 $\pm$ 2.26	4.59	2.75 $\pm$ 2.29	0.74 $\pm$ 1.27
<i>P</i>	0.001	0.280	0.350	0.010	0.001	0.001

表 2 糖尿病组和对照组骨密度指标比较(g/cm², $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of bone mineral density between DM and normal-control group (g/cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	股骨颈	L1	L2	L3	L4
糖尿病组 (n = 278)	0.82 ± 0.54	0.67 ± 0.37	0.63 ± 0.52	0.52 ± 0.23	0.68 ± 0.18
对照组 (n = 504)	0.56 ± 0.36	0.51 ± 0.23	0.52 ± 0.14	0.34 ± 0.35	0.57 ± 0.15
P	0.01	0.01	0.20	0.02	0.02

2.2 糖尿病组中口服降糖药物组和胰岛素皮下注射组的比较 高于口服降糖药物组 ($P < 0.05$), 而 PMOF 和 PHF 在两组之间无明显差异性 ($P > 0.05$), 见表 3。

胰岛素组腰椎 L1-4、股骨颈骨密度、病程明显

表 3 口服降糖药组和胰岛素组一般临床特点比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of clinic characteristics between oral glucose-reducing drug group and insulin group ($\bar{x} \pm s$)

组别	病程 (年)	空腹胰岛素 (uIU/ml)	空腹 C 肽 (pmol/l)	股骨颈 (g/cm ²)	L1 (g/cm ²)	L2 (g/cm ²)	L3 (g/cm ²)	L4 (g/cm ²)	PMOF(%)	PHF(%)
胰岛素组 (n = 161)	9.95 ± 5.17	5.41 ± 0.58	1.25 ± 0.63	0.93 ± 0.46	0.89 ± 0.69	0.83 ± 0.72	0.85 ± 0.87	0.92 ± 0.59	2.06 ± 1.04	0.26 ± 0.45
降糖药组 (n = 117)	7.65 ± 4.11	4.69 ± 0.79	0.63 ± 0.35	0.87 ± 0.58	0.75 ± 0.59	0.74 ± 0.49	0.79 ± 0.45	0.82 ± 0.62	2.02 ± 0.90	0.27 ± 0.41
P	0.001	0.001	0.005	0.040	0.040	0.010	0.020	0.030	0.730	0.740

2.3 Pearson 相关性分析

PMOF 与性别、年龄、糖化血红蛋白、病程、糖尿病视网膜病变、肾病、大血管病变、低血糖发生具有正性相关性 ($P < 0.05$), PHF 与性别、年龄、糖化血红蛋白、病程、视网膜病变、大血管病变、低血糖发生具有正性相关 ($P < 0.05$), PMOF 和 PHF 与体重指数呈负性相关。

2.4 线性逐步回归分析

PMOF 仍与性别($r = 0.316$)、年龄($r = 0.339$)、糖化血红蛋白($r = 0.030$)、低血糖发生($r = 0.13$)有线性相关性, 具有统计学意义, 多重线性方程复合系数 $R^2 = 0.266$; 而 PHF 仍与性别($r = 0.097$)、年龄($r = 0.402$)、糖化血红蛋白($r = 0.076$)、低血糖发生($r = 0.135$)有线性相关性, 具有统计学意义, 多重线性方程复合系数 $R^2 = 0.243$ (见表 4)。

3 讨论

本文主要研究用 FRAX 工具评估 10 年骨折发生概率在 2 型糖尿病和健康对照人群中的不同, 笔者发现 2 型糖尿病人群的股骨颈、L1、L3、L4 的骨密度较对照组显著升高, 与以往研究相一致^[5,7], 可能是由于 2 型糖尿病患者中骨转化代谢标志物较低, 骨转化代谢速度减慢导致糖尿病患者骨密度水平偏高^[8-9], 然而 2 型糖尿病患者既往骨折发生风险明显

表 4 多重线性回归中 PMOF 和 PHF 与糖尿病相关临床指标

Table 4 The association among PMOF, PHF and clinic diabetes-related index in the multiple-linear regression analysis

指标	PMOF(%)		PHF(%)	
	标准化系数	P	β	P
性别	0.316	0.001	0.097	0.001
年龄	0.339	0.001	0.402	0.001
体重指数(kg/m ²)	-0.004	0.94	-0.063	0.253
糖化血红蛋白(%)	0.030	0.02	0.076	0.03
糖尿病病程	0.015	0.95	0.004	0.95
低血糖(有/无)	0.130	0.032	0.135	0.032
神经病变(有/无)	0.039	0.397	0.048	0.397
视网膜病变(有/无)	0.010	0.226	0.077	0.226
血管病变(有/无)	0.068	0.564	0.036	0.564
肾病(有/无)	0.031	0.759	0.019	0.759

升高, 这种较高的骨折发生风险与糖尿病视力下降导致意外跌倒、以及糖尿病中骨蛋白糖化作用导致较低的骨皮质强度和较差的骨质量有关^[10-11]。本研究还发现在 2 型糖尿病患者中使用胰岛素注射组的腰椎 L1-4 及股骨颈骨密度较口服降糖药物组明显升高, 可能与高胰岛素水平作用于成骨细胞, 而成骨细胞增加骨密度, 高胰岛素水平和骨密度之间有密切相关性^[12], 而两组之间 PMOF 和 PHF 无明显差别, 可能是因为多种危险因素以及糖尿病自然病

程比较复杂等原因^[6]。

近期两项回顾性^[5-6]研究发现,2 型糖尿病人群与对照组相比有较高的意外骨折风险,Giangregorio 等研究表明 FRAX 评估工具实际上低估了 2 型糖尿病的骨折风险,建议将糖尿病作为一独立危险因素加入 FRAX 评分工具中。介于目前 FRAX 评估工具在糖尿病预测骨折风险有一定局限性,本文也探讨了 2 型糖尿病人群中 FRAX 评分和糖尿病相关临床指标及其糖尿病并发症之间的关系,发现 2 型糖尿病人群中 FRAX 评分与性别、年龄、糖化血红蛋白、病程、糖尿病视网膜病变、肾病、大血管病变、低血糖均具有相关性,笔者建立多重线性回归中进一步发现 FRAX 评分与年龄、性别、低血糖、糖化血红蛋白具有线性相关。

笔者的研究具有一定局限性,本文是横断面研究,仅仅探讨了糖尿病相关指标和 FRAX 评分之间的关系,并不能说明之间的因果关系。因此,需进一步研究糖尿病相关指标、风险因素与 FRAX 评分之间的关系,通过回归方程建立一种包括糖尿病病程、体重指数、糖尿病的相关并发症、低血糖发生率等指标,以便建立更加精确预测糖尿病人群骨折发生风险的评分模型公式。

【参 考 文 献】

- [1] Hu FB. Globalization of diabetes. The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*, 2011, 34(6):1249-1257.
- [2] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27(5):1047-1053.
- [3] Schwartz AV, Vittinghof E, Sellmeyer DE, et al. Health, aging, and body composition study. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care*, 2008, 31(3):391-396.
- [4] Pijpers E, Ferreira I, de Jongh RT, et al. Older individuals with diabetes have an increased risk of recurrent falls: analysis of potential mediating factors: the Longitudinal Ageing Study Amsterdam. *Age Ageing*, 2012, 41(3):358-365.
- [5] Schwartz AV, Vittinghof E, Bauer DC, et al. For the Study Of Osteoporotic Fractures (SOF), the Osteoporosis in Men. (MrOs), and the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Groups. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*, 2011, 305(21):2184-2192.
- [6] Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(2):301-308.
- [7] Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*, 2007, 166(5):495-505.
- [8] Dobnig H, Piswanger-Solkner JC, Roth M. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9):3355-3363.
- [9] Achemlal L, Tellal S, Rkiouak F. Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. *Clin Rheumatol*, 2005, 24(5):493-496.
- [10] Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, et al. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(9):1317-1328.
- [11] Petit MA, Paudel ML, Taylor BC. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the osteoporotic fractures in men study. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(2):285-291.
- [12] Reid IR, Evans MC, Cooper GJ, et al. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol*, 1993, 265(4 Pt 1):655-659.

(收稿日期: 2015-06-24)