

绝经后非糖尿病妇女骨质疏松症影响因素的 Logistic 回归和 ROC 曲线分析

李茂蓉¹ 黄薇^{1*} 欧小虹¹ 姜艳² 夏维波²

1. 北京市海淀区医院, 北京大学第三医院海淀院区 100080

2. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科卫生部内分泌重点实验室 100730

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 05-0540-05

摘要: 目的 观察绝经后非糖尿病妇女骨质疏松症的影响因素, 探讨影响骨质疏松的关键因素。方法 选取北京市海淀区社区共 343 名 48 ~ 86 岁的中老年绝经后非糖尿病妇女, 开展相关问卷调查, 并对其进行骨密度测定。结果 343 名绝经后非糖尿病妇女骨质疏松症患病率为 42.6%; 单因素 Logistic 分析显示年龄、文化程度、产次、体质指数 (Body Mass Index, BMI)、血清碱性磷酸酶 (Alkaline Phosphatase, ALP) 是骨质疏松的可能影响因素 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 分析显示高龄、高 ALP 是中老年绝经后妇女骨质疏松发病的可能影响因素, 高 BMI 是其的可能保护因素。ROC 曲线分析表明联合 BMI、ALP、年龄的曲线下面积 (Area Under the Curve, AUC) 为 0.761, 敏感性 68.71%, 特异性 72.08%, 最佳诊断临界值为 0.437。结论 绝经后非糖尿病妇女骨质疏松症患病率较高, 年龄、ALP、BMI 为影响骨质疏松的关键因素。

关键词: 骨质疏松; Logistic 回归; ROC 曲线; 绝经后妇女

Analysis of influential factors of osteoporosis in postmenopausal women without diabetes with logistic regression and ROC curve

LI Maorong¹, HUANG Wei¹, OU Xiaohong¹, JIANG Yan², XIA Weibo²

1. Department of Endocrinology, Beijing Haidian Hospital, Haidian Section of the Third Hospital of Peking University, Beijing 100080

2. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, Ministry of Health, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China.

Corresponding author: HUANG Wei, Email: lmr7273@sina.com

Abstract: Objective To observe the influential factors of osteoporosis in postmenopausal women without diabetes, and to provide reference for the prevention of the disease. **Methods** A questionnaire was sent to a total of 343 women (from 48 to 86 years old) from Haidian District, Beijing, and bone mineral density was detected. **Results** The prevalence of osteoporosis in 343 elderly women was 42.6%. A single factor analysis showed that age, education, status, BMI, and ALP were all osteoporosis risk factors ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that aging and high ALP were possible risk factors for osteoporosis in postmenopausal women without diabetes, while high BMI was the possible preventive factor. ROC curve analysis showed that combined with BMI, ALP, and age, AUC was 0.761, sensitivity was 68.71%, specificity was 72.08%, and the optimal threshold was 0.437. **Conclusion** The prevalence of osteoporosis in postmenopausal women without diabetes is high. The main influential factors were age, BMI, and ALP.

Key words: Osteoporosis; Logistic regression; ROC curve; Postmenopausal women

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种以骨量减少, 骨微结构破坏, 导致骨骼脆性增加, 容易发生骨折为特征的全身性骨病 (世界卫生组织)^[1]。沈汝桐等^[2]对北京地区 2429 名 40 ~ 65 岁围绝经期妇女

进行问卷调查和骨密度测定, 得出骨质疏松症总病率为 37.9%。刘柳等^[3]调查显示女性 L1 ~ L4 和股骨颈骨质疏松症患病率分别为 27.3% 和 8.6%。随着年龄增加, 中老年绝经后妇女骨质疏松患者一旦发生骨质疏松性骨折, 往往预后不佳, 有较高的致残率和致死率。目前认为骨质疏松症有多种病因, 其

*通讯作者: 黄薇, Email: lmr7273@sina.com

中糖尿病性骨质疏松是糖尿病在骨骼系统的重要并发症,其发病机制复杂^[4],而临床上非糖尿病骨质疏松患者更常见,对于非糖尿病绝经后妇女哪些指标可以更好地预测骨质疏松目前报道较少,因此我们进行了此项研究。

1 资料与方法

1.1 对象

参与2013年PK-VF研究的359名北京市海淀区医院附属社区的中老年非糖尿病绝经后妇女,根据户籍采用随机抽样法选择样本,按筛选标准剔除16名后,共计纳入343名作为此次研究的对象。年龄48-86岁,平均年龄65.17±8.85岁。

1.2 方法

1.2.1 制定骨质疏松性骨折危险因素简易调查表,所有对象调查并详细记录其基本特征,包括一般情况、生活方式(饮食、运动等)、月经初潮年龄、绝经年龄、孕产次、合并疾病(包括糖尿病、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病等慢性病等)、合并用药、骨折家族史和既往骨折史等。排除糖尿病患者,排除甲状旁腺功能亢进症、类风湿性关节炎、慢性胃肠道疾病等继发性骨质疏松患者,排除服用糖皮质激素、抗癫痫药物及其他影响骨代谢药物者。

1.2.2 一般情况:采集所有研究对象的年龄、身高、体重,计算BMI=体重(kg)/身高(m)²。

1.2.3 生化指标:所有受试者于隔夜清晨空腹取肘静脉血,检测空腹血糖(GLU)、丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)、血钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)。进一步排除空腹血糖高于正常的患者。

1.2.4 骨密度检测:所有患者接受骨密度检测,仪

器为美国NORLAND双能X线骨密度仪。检测部位为股骨颈、大转子区及腰椎,均由同一人员操作。根据骨密度值分组,采用WHO推荐诊断标准:受检部位只要有一个或一个以上的T值≤-2.5SD,分为骨质疏松组,共146例;T>-2.5SD分为非骨质疏松组,197例。

1.2.5 统计学处理:采用SPSS19.0和MedCalc统计学软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,骨质疏松症患病率用百分率表示,单因素分析采用单因素Logistic回归分析;有统计学意义者进一步行二分类Logistic回归分析,计算OR值。P值<0.05为有统计学意义。采用ROC曲线法以及计算曲线下面积(AUC)以评价有意义的影响因素对于绝经后非糖尿病妇女骨质疏松症的诊断价值,AUC及其95%可信区间通过MedCalc进行评估,根据AUC值不同可以划分为无预测性能(AUC<0.5),低预测性能(0.5≤AUC≤0.7),中度预测性能(0.7≤AUC≤0.9)和高预测性能(0.9≤AUC≤1)^[5],P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 绝经后非糖尿病妇女并发骨质疏松症患病的情况:北京市海淀区社区的343例绝经后非糖尿病妇女中,检出根据骨密度诊断为骨质疏松症者146例(42.6%)。

2.2 骨质疏松相关影响因素的单因素回归分析单因素Logistic分析显示年龄、文化程度、产次、BMI、ALP是骨质疏松的可能影响因素(P<0.05)。(表1)

表1 骨质疏松相关影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 1 Univariate logistic regression analysis of risk factors of osteoporosis

指标	B	S. E.	Wald	P	OR
年龄 age	.076	.014	31.127	.000	1.079
文化程度 degree of education	-.273	.113	5.801	.016	.761
工作强度 power of work	.075	.121	.387	.534	1.078
体质指数 BMI	-.168	.034	24.530	.000	.846
月经来潮年龄 age of menarche	.098	.054	3.348	.067	1.103
末次月经年龄 age of last menstrual period	-.046	.026	3.041	.081	.955
婚否 marital status	21.509	28420.619	.000	.999	2.195E9
曾否怀孕 previous history of pregnant	-.405	.873	.216	.642	.667
孕次 gravidity	.149	.082	3.342	.068	1.161
产次 parity	.339	.108	9.871	.002	1.403
既往骨折史 previous history of fracture	-.081	.251	.105	.746	.922
家人骨折史 previous history of fracture in family members	.135	.333	.165	.685	1.145
牛奶喝否 drink milk	-.398	.221	3.243	.072	.672

指标	B	S. E,	Wald	P	OR
钙片吃否 eat calcium tablet	.178	.221	.652	.419	1.195
常吸烟否 often smoke	-.432	.499	.752	.386	.649
常喝咖啡否 oftendrink coffee	.100	.408	.060	.806	1.105
常喝酒否 often drink alcohol	-.020	.552	.001	.971	.980
每日晒太阳时间 time of exposure to sun per day	.044	.116	.142	.706	1.045
每日锻炼时间 time of physical exercise per day	.012	.104	.013	.909	1.012
是否高血压 hypertension	.256	.219	1.366	.243	1.291
是否冠心病 coronary heart disease	.348	.297	1.374	.241	1.417
丙氨酸转移酶 ALT	-.013	.010	1.903	.168	.987
碱性磷酸酶 ALP	.013	.005	6.640	.010	1.013
血肌酐 Cr	.011	.009	1.434	.231	1.011
血钙 Ca	-1.842	1.056	3.044	.081	.159
血磷 P	.565	.662	.729	.393	1.760

2.3 骨质疏松相关影响因素的二分类 Logistic 回归分析:以骨质疏松病变为因变量,以年龄、文化程度、产次、BMI、ALP 为自变量进行二分类 Logistic 回归分析,回归方程为 $\text{logit}(P) = -0.618 + 0.078 \times \text{年龄} + 0.017 \times \text{ALP} - 0.214 \times \text{BMI}$ 。结果显示高龄、高 ALP 是中老年绝经后妇女骨质疏松发病的可能危险因素,高 BMI 是其的可能保护因素(表 2)。

2.4 根据 Logistic 模型分析的结果,分别用年龄、BMI、ALP 及联合预测因子构建 ROC 曲线。年龄的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.681, $P < 0.05$ 。年龄

66 岁为最佳临界值,其预测骨质疏松的敏感度为 57.82%,特异度为 69.54%。BMI 的 AUC 为 0.658, $P < 0.05$ 。BMI 26.30 kg/m² 为最佳临界值,其预测骨质疏松的敏感度为 63.27%,特异度为 61.42%。ALP 的 AUC 为 0.582, $P < 0.05$ 。ALP 85 U/ml 为最佳临界值,其预测骨质疏松的敏感度为 53.74%,特异度为 64.47%。联合 BMI、ALP、年龄的 AUC 为 0.761,敏感性 68.71%,特异性 72.08%,回归方程对骨质疏松的最佳诊断临界值为 0.437。(图 1)(表 3-4)。

表 2 骨质疏松相关影响因素的二分类 Logistic 回归分析

Table 2 Binary Logistic regression analysis of risk factors of osteoporosis.

指标	B	S. E,	Wald	P	OR
年龄 age	.078	.020	15.343	.000	1.081
文化程度 degree of education	-.232	.147	2.512	.113	.793
碱性磷酸酶 ALP	.017	.006	8.122	.004	1.017
产次 parity	.009	.164	.003	.955	1.009
体质指数 BMI	-.214	.039	29.717	.000	.807
常量 constant	-.618	1.645	.141	.707	.539

表 3 骨质疏松影响因素的 ROC 分析结果和特征参数

Table 3 ROC analysis and characteristic parameters of risk factors of osteoporosis.

影响因素	AUC	S. E.	95% CI	P 值
年龄 age	0.681	0.029	0.629 - 0.730	0.0001
碱性磷酸酶 ALP	0.582	0.031	0.528 - 0.635	0.0085
体质指数 BMI	0.658	0.029	0.606 - 0.708	0.0001
三者联合 combination of three factors	0.761	0.027	0.712 - 0.805	0.0001

表 4 骨质疏松影响因素的 cut-off 值及敏感性、特异性比较

Table 4 Cut-off values, sensitivity, and specificity of risk factors of osteoporosis.

影响因素	Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+ LR	- LR
年龄 age	> 66	57.82	49.4 - 65.9	69.54	62.6 - 75.9	1.90	0.61
碱性磷酸酶 ALP	> 85	53.74	45.3 - 62.0	64.47	57.4 - 71.1	1.51	0.72
体质指数 BMI	< = 26.2985	63.27	54.9 - 71.1	61.42	54.2 - 68.3	1.64	0.60
三者联合 combinati-on of three factors	> 0.437	68.71	60.5 - 76.1	72.08	65.3 - 78.2	2.46	0.43

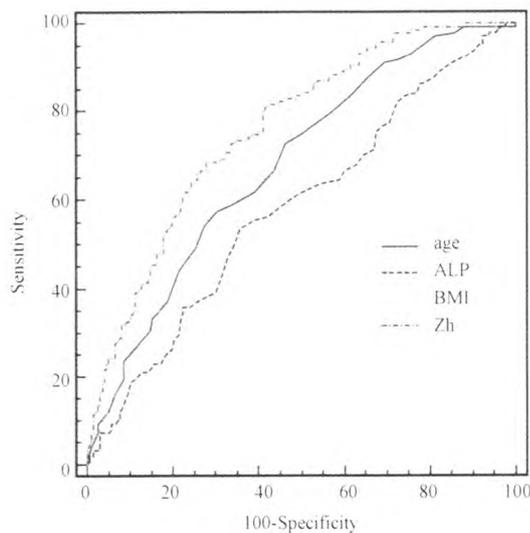


图1 年龄、ALP、BMI及三者联合的ROC曲线

Fig.1 ROC curve of age, ALP, BMI, and combination of the three factors

3 讨论

2003~2006年一次全国性大规模流行病学调查显示:60岁以上人群中骨质疏松症的患病率明显增高,女性尤为突出^[1]。有研究者分析发现我国骨质疏松症的患病率有着年龄、地区、城乡、检测部位等的差异^[6]。因此本研究选取北京市海淀区社区的中老年绝经后非糖尿病妇女,观察本地区的骨质疏松症患病率为42.6%。骨质疏松患者一旦发生骨折有高致残率及致死率的严重后果,因而早期筛查危险因素尤为重要,目前临床上的研究结果不尽一致,因此我们进行了对这一人群骨质疏松影响因素的Logistic回归分析并进行ROC曲线分析确定关键因素。

本研究首先对绝经后非糖尿病妇女的骨质疏松影响因素进行单因素分析,结果发现年龄、文化程度、产次、BMI、ALP是骨质疏松的影响因素。与国内外部分研究^[7,8]吻合。对以上影响因素进一步进行二分类Logistic回归分析,结果发现年龄、BMI、ALP为主要影响因素。

骨质疏松的多种影响因素中,年龄为其中主要危险因素之一。骨质疏松症为退化性疾病,研究表明,随着增龄,中老年女性在绝经早期的骨丢失以骨松质为主,由于围绝经期和绝经后期雌激素水平下降,肝、肾合成活性维生素D的功能下降,导致肠钙吸收下降;此外,雌激素水平下降,使甲状旁腺激素活性增加,从而使破骨细胞活跃,骨吸收增加,骨

转换加快,导致骨量的快速丢失,造成骨小梁变细,骨皮质结构破坏并渐进性变薄,骨强度下降^[9]。ROC曲线分析提示年龄的AUC为0.681,虽然未达0.7,但已经很接近0.7;结合66岁为交界临界点,其预测骨质疏松的敏感度为57.82%,特异度为69.54%;提示年龄66岁以上患者可能发生骨质疏松危险性更大,医务人员应注意加强宣教,及早进行预防,早期诊断,避免跌倒,及时进行治疗。

碱性磷酸酶是另一影响因素。骨量的多少是由骨吸收和骨形成之间的平衡所决定的。骨吸收主要由破骨细胞主导,骨形成主要由成骨细胞主导。碱性磷酸酶是骨代谢的生化标志物之一。骨源性碱性磷酸酶是由成骨细胞合成与分泌,当骨质中钙盐沉淀不足时,该酶分泌增多,骨质中钙盐充足时就分泌减少,所以被用来帮助检查有无钙吸收不足^[10]。碱性磷酸酶是另一中老年绝经后女性骨质疏松的相关危险因素。碱性磷酸酶升高提示骨质中钙盐含量减少,骨密度降低,易发生骨质疏松。本研究ALP的AUC为0.582。ALP 85U/ml为最佳临界值,其预测骨质疏松的敏感度为53.74%,特异度为64.47%。提示检测ALP可在一定程度上预测骨质疏松的发生,ALP相对正常高值对骨质疏松症的早期诊断具有一定意义。

BMI为骨质疏松的可能保护因素,本研究与张清学等研究结果一致,体重指数越高,全身的骨密度相对较高,发生骨质疏松症的可能性就越小^[11]。Ong等^[12]也发现,体质量或BMI较大者发生骨质疏松的危险性较小,骨密度降低主要发生在中、低BMI者中。大量研究发现,体质量、BMI与BMD呈正相关,肥胖者发生骨折的危险性较低^[13]。Hélène等^[14]研究发现肥胖患者手术治疗减重后BMD显著下降。这主要是由于体重指数越大,骨骼所承受的机械应力越大,骨形成增加,因此骨密度越高。肥胖者外周脂肪组织中雌二醇及雌酮转化较多,可刺激成骨细胞分泌胰岛素样生长因子-1(IGF-1),增加成骨细胞活性和分化、骨胶原的形成^[15]。ROC曲线分析提示BMI的AUC为0.658。BMI ≥ 26.30 kg/m²为预防骨质疏松的最佳临界值,其预测骨质疏松的敏感度为63.27%,特异度为61.42%。但是,最近的一些研究挑战了人们普遍认为肥胖可以预防骨折的观念,并提出了肥胖是某些骨折的危险因素。肥胖影响骨折风险有部位相关性,有的部位(髌关节、骨盆、腕)骨折风险减小,而另一些骨折(肱骨、

踝关节、上臂)风险增加^[16]。同时由于肥胖可导致糖尿病及高血压、冠心病等心血管疾病的危险性增加,因而保持适当的体重可能更为重要,具体数值的界定有待进一步的临床观察及前瞻性的研究综合利弊确定。

介于单独采用年龄、BMI或ALP预测绝经后非糖尿病妇女骨质疏松ROC曲线下面积均<0.7,诊断价值有限,所以本研究综合年龄、BMI、ALP三个指标建立诊断模型进行诊断,得到的曲线下面积达0.761,敏感性、特异性方面可较好反应临床骨质疏松的情况。

本研究为横断面回顾性研究,样本量有限,患者的自我报告内容可能存在偏倚。Logistic回归模型的评判效果有待临床工作中进一步验证。

综上所述,骨质疏松早期,患者临床症状和体征并不典型,人们应对危险因素进行重视,在早期诊断中可以采用临床上易于获得的年龄、BMI、ALP等指标进行综合分析,从而评估骨质疏松病情及进行相关危险因素的分析,以便医务工作者更好的制定治疗计划从而改善患者的预后。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2-17.
Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis[J]. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2011,4(1):2-17. (in Chinese)
- [2] 沈汝桐,张沁文,王军华,等.北京地区围绝经期妇女骨质疏松流行病学调查与分析[J].中国妇幼保健,2004,19(4):71-74.
Shen RG, Zhang SW, Wang JH et al. The epidemiological study of perimenopausal women with osteoporosis in Beijing [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2004,19(4):71-74. (in Chinese)
- [3] 刘柳,张巧,彭年春.贵阳市城区成年人骨质疏松症现状调查[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(2):108-112.
Liu L, Zhang Q, Peng NC. Investigation on osteoporosis status in healthy adults in Guiyang of China [J]. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2011, 4(2):108-112. (in Chinese)
- [4] 李晓宇.糖尿病性骨质疏松发病机制的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(5):580-583.
Li xy. Research progress in the mechanism of diabetic osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, 20(5):580-583. (in Chinese)
- [5] Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. Prey Vet Med, 2000,45:23-41.
- [6] 张亚军,刘忠厚,张鹏.绝经后骨质疏松症流行病学研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2010,16(3):229-234.
Zhang YJ, Liu ZH, Zhang P. Epidemiological study on postmenopausal osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2010, 16(3):229-234. (in Chinese)
- [7] Rexhepi S, Bahtiri E, Rexhepi M, et al. Association of Body Weight and Body Mass Index with Bone Mineral Density in Women and Men from Kosovo. Materia Socio Medica, 2015, 27(4):259-262.
- [8] 王晨秀,霍亚南,林安华,等.南昌市部分社区40岁以上人群骨质疏松症流行现状调查及影响因素分析[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(8):850-855.
Wang CX, Huo YN, Lin AH, et al. Investigation of the epidemic status of osteoporosis in people over 40 years old in communities in Nanchang and the analysis of the influential factors [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2013, 19(8):850-855. (in Chinese)
- [9] Meczekalski B, Czyzyk A. New forms of estrogenotherapy in postmenopausal osteoporosis. Pol Merkur Lekarski, 2009, 27:77-80.
- [10] 高莉莉,任宪辉,富宏然.骨源性碱性磷酸酶在骨代谢疾病诊断中的应用[J].牡丹江医学院学报,2009,30(1):50-51.
Gao LL, Ren XH, Fu HR. Bone alkaline phosphatase in diagnosis of bone metabolism diseases [J]. Journal of MUDANJIANG Medical University, 2009, 30(1):50-51. (in Chinese)
- [11] 张清学,邝健奎,王文军,等.绝经后妇女骨质疏松危险因素的临床分析[J].新医学,2001,1(32):23-25.
Zhang QX, Kuang JK, Wang WJ, et al. Analysis of Risk Factors for Postmenopausal Osteoporosis [J]. The New Medical, 2001, 1(32):23-25. (in Chinese)
- [12] Ong T, Sahota O, Tan W, et al. A United Kingdom perspective on the relationship between body mass index (BMI) and bone health: a cross sectional analysis of data from the Nottingham Fracture Liaison Service. Bone, 2014, 59:207-210.
- [13] Sharma S, Tandon VR, Mahajan S, et al. Obesity: friend or foe for osteoporosis. J Midlife Health, 2014, 5(1):6-9.
- [14] Wucher H, Ciangura C, Poitou C, et al. Effects of weight loss on bone status after bariatric surgery: association between adipokines and bone markers. Obes Surg, 2008, 18:58-65.
- [15] Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. Endocr Rev, 2008, 29(4):441.
- [16] Carla C, Chiara A, Ranuccio N, et al. Divergent effects of obesity on fragility fractures. Clin Interv Aging. 2014; 9:1629-1636.

(收稿日期:2015-12-23)