中国骨质疏松杂志 2016年7月第22卷第7期 Chin J Osteoporos, July 2016, Vol 22, No. 7
Published online www.wanfangdate.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2016.07.016

·临床研究·

2型糖尿病对老年绝经后女性骨质疏松性骨折风险的影响

陈长松* 邹春虎 张杰
浙江武警总队杭州医院骨三科,杭州 310051

中图分类号: R68 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-7108(2016)07-0868-04

摘要: **目的** 探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)对老年绝经后女性骨质疏松性骨折风险的影响,为预防骨质疏松性骨折及制订相关干预措施提供依据。**方法** 180例绝经后T2DM女性作为糖尿病组,180例健康绝经后女性作为对照组,比较两组的基本资料、T2DM史、骨折史,骨密度(BMD)、骨转化指标,并比较组间资料和指标差异,生存分析T2DM对骨质疏松性骨折风险的影响。**结果** 糖尿病组腰椎BMD、股骨颈BMD、I型前胶原氨基端肽(procollagen 1 N-terminal peptide, P1NP)显著低于对照组($P<0.05$),β-I型胶原羧基端肽(beta C-terminal telopeptide, β-CTX)组间无显著差异($P>0.05$);糖尿病组有骨折史人数(率)为25(13.9%),高于对照组12(7.8%)($P<0.05$),骨折部位分布组间无显著差异($P>0.05$);生存分析显示T2DM无骨折生存率低于对照组($P<0.05$)。**结论** T2DM可降低老年绝经后女性的骨密度,影响骨转化,可能增加骨质疏松性骨折的风险,应采取措施积极加强预防和干预。

关键词: 2型糖尿病;老年绝经后女性;骨质疏松;骨折风险

Effect of type 2 diabetes mellitus on osteoporotic fracture risk of senile postmenopausal women

CHEN Changsong, ZOU Chunhu, ZHANG Jie
The Third Department of Orthopedics, Zhejiang Hangzhou Armed Police Corps Hospital, Hangzhou 310051, China
Corresponding author: CHEN Changsong, Email: chencs0215@163.com

Abstract: **Objective** To study the effect of type 2 diabetes mellitus (T2DM) on osteoporotic fracture risk of senile postmenopausal women, and to provide basis for prevention and intervention of osteoporotic fractures. **Methods** A total 180 T2DM senile postmenopausal women were assigned into study group, and 180 healthy postmenopausal women were in control group. The general information, T2DM history, fracture history, bone mineral density (BMD), and bone turnover markers between the 2 groups were compared. **Results** BMD of the lumbar vertebrae and the femoral neck and procollagen 1 N-terminal peptide (P1NP) in the study group were lower than those in control group ($P<0.05$). There was no significant difference of beta C-terminal telopeptide (β-CTX) between the 2 groups. The number of patients with fracture history was 25 (13.9%) in the study group, which was more than that in the control group (12, 7.8%, $P<0.05$). There was no significant difference of fracture position between 2 groups($P>0.05$). Survival analysis revealed that non-fracture survival rate of study group was lower than that in control group ($P<0.05$). **Conclusion** T2DM decreases BMD in senile postmenopausal women, and changes bone turnover, resulting in high risk of osteoporotic fracture. Prevention and intervention of osteoporotic fracture should be strengthened.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Senile postmenopausal women; Osteoporosis; Fracture risk

骨质疏松系由于骨微结构破坏、骨密度(bone mineral density, BMD)下降导致骨骼脆性变,最严重的并发症是骨折。随着生活方式改变和人口老龄化,骨质疏松性骨折发病率逐年升高,如何预防骨质疏松性骨折的风险是重要的公共卫生课题[1]。老年绝经后女性是骨质疏松性骨折的高危人群。合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的老年妇女骨质疏松性骨折发病率显著高于健康对照组,T2DM可能与骨质疏松性骨折具有协同效应[2]。传统的BMD/T评分和FRAX模型会低估2型糖尿病人群骨折风险[3]。T2DM对骨质疏松性骨折风险的影响尚有争议,本研究对老年绝经后T2MD患者作为研究对象,通过BMD、骨转指标、骨折史等风险指

*通讯作者: 陈长松,Email:chencs0215@163.com

万方数据

标定量评价对骨折风险的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2013 年 6 月至 2015 年 12 月我院收治的 180 例老年绝经后 T2DM 患者为研究对象。纳入标准:①60 岁以上绝经妇女;②T2DM 确诊患者,且 5 年 < T2DM 病史 < 10 年;③体重指数 BMI 在正常范围;④思维、言语表达能力正常,对本研究知情同意。排除标准:①1 型糖尿病及其他特殊类型糖尿病;②病理性、复发性、创伤性骨折,风湿性疾病患者;③厌食症、胃炎或胃切除术后、甲状腺或甲状旁腺功能亢进等疾病者及营养、代谢吸收障碍的其他病症;④服用影响骨代谢的抗癫痫药、抗凝药、激素类药物;⑤肝肾功能不全,或合并严重的慢性病及肿瘤等基础疾病。180 例血糖检测正常的健康绝经后妇女作为对照组。

1.2 研究方法

本研究取得我院医学伦理委员会同意,所有对象对本研究知情同意。采用回顾性研究方法,对受检者进行问卷调查,调查 T2DM 病史、骨折史情况;全部受检者采集空腹晨血,全自动血生化分析仪(COBAS INTEGRA 800,罗氏,瑞士)检测血常规及血生化指标,检测骨转化指标 I 型前胶原氨基端肽(procollagen 1 N-terminal peptide, P1NP)、β-I 型胶原羧基端肽(beta C-terminal telopeptide, β-CTX);采用数字二维双闪 X 线骨密度仪(MEDILINK,法国),每天校正控制变异系数 0.75 ~ 0.8%,测量腰椎、股骨颈 BMD。比较两组一般资料、BMD、骨转指标、骨折史差异;以是否发生骨折为因变量,骨折前 T2DM 史为时间变量,分析 T2DM 对无骨折生存率的影响。

1.3 诊断标准

骨质疏松诊断标准[4]:BMD 水平低于同性别、同年龄健康成年人的骨峰值不超过 1 个标准差(T ≥ -1)为正常骨量,-2.5 < T < -1 为骨量降低,T ≤ -2.5 为骨质疏松;骨质疏松性骨折诊断标准[4]:BMD 达到骨质疏松标准,且并发 1 处及以上脆性骨折(排除病理性、复发性、创伤性骨折)定义为骨质疏松性骨折。

1.4 统计分析

采用 Epidata 3.2 建立数据库,数据录入采用双录差错;采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析;计数资料描述采用率和构成比,统计检验采用 χ^2 检验;计量资料描述采用 $\bar{x} \pm s$,统计检验采用 t 检验;生存分析采用 Cox 回归,并绘制生存曲线;检验水平为 $P < 0.05$(双侧)。

2 结果

2.1 一般资料

360 名研究对象,其中糖尿病组 180 例,平均年龄 69.0 ± 7.5,平均病程 8.1 ± 2.3 年。对照组 180 例平均年龄 70.1 ± 8.2 岁,平均绝经年龄 50.6 ± 3.1 岁。两组在年龄、BMI、绝经年龄、糖化血红蛋白 HbA1c 方面无显著差异($P > 0.05$),糖尿病组平均空腹血糖 FPG 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详细资料见表 1。

表 1 一般资料及组间对比

Table 1 Comparison of general information between the 2 groups

指标	糖尿病组	对照组	合计
n	180	180	360
年龄(年)	69.0 ± 7.5	71.2 ± 8.4	70.1 ± 8.2
绝经年龄(年)	51.2 ± 3.4	50.1 ± 2.7	50.6 ± 3.1
BMI(kg/m^2)	25.2 ± 2.7	24.8 ± 2.2	25.0 ± 2.5
FPG(mmol/L)	6.6 ± 1.1*	5.9 ± 0.9*	6.1 ± 1.0
HbA1c(%)	8.1 ± 1.7	7.5 ± 2.0	7.8 ± 2.1
T2DM 病程(年)	8.1 ± 2.3	-	-

注:* 组间比较,$P < 0.05$

2.2 组间骨折风险指标比较

糖尿病组与对照组骨密度及骨转化指标比较,糖尿病组腰椎 BMD、股骨颈 BMD、I 型前胶原最基端肽 P1NP 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组 β-I 型胶原羧基端肽 β-CTX 无显著性差异($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 组间 BMD、P1NP、β-CTX 对比

Table 2 Comparison of BMD, P1NP, and β-CTX between the 2 groups

分组	n	指标($\bar{x} \pm s$)			
		腰椎 BMD (g/cm^2)	股骨颈 BMD (g/cm^2)	P1NP (ng/ml)	β-CTX (ng/ml)
糖尿病组	180	0.85 ± 0.1*	0.65 ± 0.1*	42.1 ± 18.7*	0.3 ± 0.1
对照组	180	0.93 ± 0.2*	0.74 ± 0.1*	54.8 ± 24.3*	0.3 ± 0.1

注:* 组间比较,$P < 0.05$

2.3 骨折史、骨折部位及无骨折生存比较

糖尿病组有骨折史人数(率)为 25(13.9%),高于对照组 12(7.8%),差异有统计学意义;骨折部位最常见的为髋部、脊柱和腕部,骨折部位分布组间无显著差异($P > 0.05$),详见表 3。以 T2DM 确诊为时间起点,Cox 回归分析 T2DM 对骨质疏松性骨折的影响,糖尿病组无骨折生存率低于对照组($P <$

万方数据

0.05)，差异有统计学意义($P<0.05$)，详见图 1。

表 3 组间骨折史、骨折部位比较

Table 3 Comparison of fracture history and fracture position between the 2 groups

分组	n	有骨折史 n(%)	骨折部位(人次)			
			髋部	脊柱	腕部	其他
糖尿病组	180	25(13.9)*	9	7	7	4
对照组	180	12(7.8)*	5	3	4	2

注：*组间比较，$P<0.05$

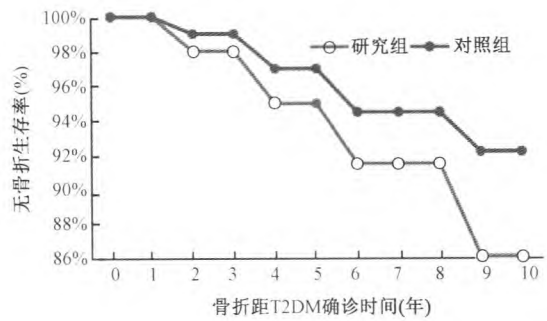


图 1 无骨折生存曲线

Fig. 1 Survival curve of non-fracture

3 讨论

骨质疏松症并发骨折的风险常常被忽视。调查显示[3,4]骨质疏松相关疾病患者卧床时间久，住院费用高，治疗依从性较差，超过 50% 患者不能坚持治疗，导致并发骨折风险极高。随着人口与预期寿命增加，骨质疏松性骨折已成为全球性的公共卫生问题，对老年群体的危害性甚至超过了心脑血管疾病。绝经后妇女由于雌激素水平骤降，导致骨量减少及骨组织结构变化，使脆性骨折发生风险高于同龄男性。T2DM 也是骨质疏松的独立影响因素，患者并发骨折几率较高[5]。本研究显示，在绝经后妇女中，T2DM 患者腰椎、股骨颈骨密度、骨转指标 P1NP 显著低于健康对照组，有骨折史比例高于对照组，提示 T2DM 会导致骨密度下降、骨折风险增加。我们选择了 2 项骨转化指标探讨 T2DM 对骨质疏松的影响机制，包括 β-CTX、P1NP。两组 P1NP 水平组间比较有显著差异，P1NP 是Ⅰ型胶原质沉积的标志物，后者由骨细胞合成并组成 90% 的骨基质，在骨形成的过程中，受特异蛋白酶作用转变为胶原纤维质，并 1∶1 比例释放 P1NP 进入血液[6]。糖尿病组 P1NP 水平低于对照组，提示 T2DM 可能导致骨形成转化下降，相关机制可能为高血糖状态、炎性环境影响骨细胞活动状态，降低了Ⅰ型胶原质合成速率，而影响了骨基质形成，从而造成骨密度下降、骨质疏松性骨折风险增加[7]。Ardawi 等人研究[7,8]，高血糖会改变维生素 D 代谢，进而影响骨代谢，T2DM 多尿症和肾功异常会增加尿钙量。T2DM 对绝经后妇女骨质疏松的作用机制，还可能与基因多态性有关[9]，T2DM 患者 rs3736228 CC 位点呈过表达状态，而后者通过调节低密度脂蛋白受体影响患者代谢水平。

T2DM 增加骨质疏松性骨折风险，且这种风险不亚于既往骨折史、高龄的影响。T2DM 对骨质疏松性骨折的影响不仅体现在增加发生几率，而且一旦 T2DM 者发生骨折，机体慢性病状况会延后骨折的愈合，增加患者的致残率[10]。但也有研究[11]认为 T2DM 并不单独增加骨折风险，而是通过年龄因素、肥胖和超重、降低体质和免疫力而导致骨密度下降。Neglia 等人研究支持 T2DM 增加骨折的风险，但并不降低患者 BMD，认为 T2DM 对骨折风险的影响与骨密度无关。上述研究可能与地区、种族、年龄、性别等因素有关。本研究在两组一般资料均衡的前提下，T2DM 仍增加骨折风险。因此建议，在通过健康促进降低人群 T2DM 发病率的基础上，对 T2DM 老年患者应加强骨密度检测，采取健康干预抑制骨质疏松症的进展，防止骨折并发症[13]；同时 T2DM 老年患者应积极治疗 T2DM，控制血糖水平，降低并发骨折的风险以改善预后。

【参考文献】

[1] 王永兰，王文杏，宣森，等. LRP5 基因多态性与绝经后妇女 2 型糖尿病伴骨质疏松症的相关性研究[J]. 同济大学学报(医学版)，2014，35(6)：79-82.
WANG yonglan, WANG wenxing, XUAN miao, et al. Association of LRP5 gene polymorphism with osteoporosis in postmenopausal type 2 diabetic women [J]. JOURNAL OF TONGJI UNIVERSITY (MEDICAL SCIENCE), 2014, 35(6): 79-82. (in Chinese)

[2] 皇甫建，李彩萍. 2 型糖尿病患者骨质疏松发生率及骨代谢生化指标测定分析[J]. 中国骨质疏松杂志，2011，17(4)：300-303.
HUANG pujian, LI caiping. The incidence of osteoporosis and analysis of bone metabolic and biochemical markers in patients with type-2 diabetes mellitus[J]. Chin J Osteoporos, 2011, 17(4): 300-303. (in Chinese)

[3] 王亮，马远征，曾晓，等. 绝经后女性 2 型糖尿病骨密度研究[J]. 中国骨质疏松杂志，2010，16(9)：663-665.
WANG liang, MA yuanzheng, ZENG xiao, et al. Study of bone mineral density in postmenopause women combine type 2 diabetes Study of bone mineral density in postmenopause women combine

万方数据

type 2 diabetes[J]. Chin J Osteoporos, 2010, 16 (9): 663-665. (in Chinese)

[4] 邱贵兴, 裴福兴, 胡侦明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则)[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015(5): 371-374.
QIU guixing, FEI fuxing, HU zhenming, et al. Chinese diagnosis and treatment guidelines of osteoportic fracture (diagnosis and treatment principle)[J]. Chinese Journal of Bone and Joint Surgery, 2015(5): 371-374. (in Chinese)

[5] Alselami NM, Noureldeen AF, Al-Ghamdi MA, et al. Bone turnover biomarkers in obese postmenopausal Saudi women with type-II diabetes mellitus[J]. Afr Health Sci, 2015, 15(1): 90-96.

[6] Siddapur P R, Patil A B, Borde V S. Comparison of Bone Mineral Density, T-Scores and Serum Zinc between Diabetic and Non Diabetic Postmenopausal Women with Osteoporosis[J]. J Lab Physicians, 2015, 7(1): 43-48.

[7] 赵娜, 方星星, 李春燕, 等. 老年 2 型糖尿病患者 25 羟基维生素 D 水平与骨密度的相关性研究[A]. 中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文汇编[C]. 2013.
ZHAO na, FANG xingxing, LI chunyan, et al. Correlation between 25-hydroxyitamin D and bone density of elderly type 2 diabetes mellitus patients[A]. Article assembly of 12th internal secretion academic conference of Chinese medical association [C]. 2013. (in Chinese)

[8] Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes[J]. Bone, 2013, 56(2): 355-362.

[9] Xuan M, Wang Y, Wang W, et al. Association of LRP5 gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis in postmenopausal women[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(1): 247-254.

[10] 蒋兰兰, 朱剑, 吴锦丹, 等. 绝经后 2 型糖尿病患者不同部位骨密度的变化情况及影响因素[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(3): 229-233.
JIANG lanlan, ZHU jian, WU jindan, et al. The variation of bone mineral density of various skeletal sites in postmenopausal women with type 2 diabetes and the influential factors[J]. Chin J Osteoporos, 2012, 18(3): 229-233. (in Chinese)

[11] Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies [J]. Eur J Epidemiol, 2012, 27(5): 319-332.

[12] Neglia C, Agnello N, Argentiero A, et al. Increased risk of osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus: a three-year longitudinal study with phalangeal QUS measurements[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2014, 28(4): 733-741.

[13] 王庭俊, 王中心, 严孙杰. 不同性别 2 型糖尿病患者血脂、血压与骨质疏松的关系[J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(12): 1152-1154.
WANG tingjun, WANG zhongxin, YAN sunjie. Relationship between blood lipid, blood pressureand osteoporosis in male and female patients with type 2 diabetes[J]. CHIN J Hypertens, 2012, 20(12): 1152-1154. (in Chinese)

(收稿日期: 2016-02-16)

万方数据