

男性 2 型糖尿病患者骨密度与 C 肽水平的关系

孟健¹ 葛军^{1*} 张克勤² 俞春芳¹ 徐凌¹ 顾庆¹ 贾维娜¹ 房静娴¹ 胡雪¹ 李静怡¹

1. 上海市杨浦区市东医院内分泌科, 上海 200438

2. 同济大学附属同济医院内分泌科, 上海 200065

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 01-0047-04

摘要: **目的** 探讨男性 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者骨密度 (bone mineral density, BMD) 的变化与 C 肽水平关系。**方法** 采用双能 X 线骨密度仪对 143 例糖尿病患者和 63 例非糖尿病者 (对照组) 进行腰椎 L1-4 骨密度测量, 记录年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、糖尿病病程。检测糖化血红蛋白 (HbA1c)、骨代谢指标及空腹、餐后 2h 血糖、C 肽。采用 C 肽改良 HOMA 公式计算胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β) 和胰岛素抵抗指数 (HOMA-CR)。糖尿病患者根据 BMD 水平分为 2 组: 骨量正常组 (DM-A 组) 和骨量减少/骨质疏松组 (DM-B 组)。**结果** 糖尿病患者骨密度、空腹及餐后 2h C 肽均低于对照组 ($P < 0.05$)。与 DM-A 组相比, DM-B 组 HOMA-CR、I 型胶原羧基末端肽 β 特殊序列 (β CTX) 水平升高 ($P < 0.05$), I 型前胶原羧基末端肽 (PICP) 水平降低 ($P < 0.05$)。多元逐步回归结果提示, BMI 和空腹 C 肽是腰椎骨密度的主要影响因素。**结论**

男性 2 型糖尿病患者骨密度与空腹 C 肽水平密切相关, C 肽水平偏低的男性 2 型糖尿病患者更容易发生骨密度降低。

关键词: 2 型糖尿病; 骨质疏松; 骨密度; C 肽; 男性

Relationship between bone mineral density and C peptide level in male type 2 diabetes patients

MENG Jian¹, GE Jun^{1*}, ZHANG Keqin², YU Chunfang¹, XU Ling¹, GU Qing¹, JIA Weina¹, FANG Jingxian¹, HU Xue¹, LI Jingyi¹

1. Department of Endocrinology, Shidong Hospital, Shanghai 200438

2. Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China

Corresponding author: GE Jun, Email: gejun628@163.com

Abstract: **Objective** To explore the correlations between bone mineral density (BMD) and C peptide level in male type 2 diabetes patients. **Methods** BMDs of lumbar spine 1-4 (L_{1-4}) were measured using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in 143 patients with T2DM and 63 normal controls. The data collected in all cases include age, body mass index (BMI) and DM duration. The level of serum glycosylated hemoglobin (HbA1c), bone metabolic markers, fasting and postprandial glucose and C peptide were measured. C peptide was used in modified homeostasis model to evaluate islet β cell function (HOMA- β) and insulin resistance (HOMA-CR). According to the level of BMD, patients were divided into two groups: normal BMD group (DM-A) and osteopenia/osteoporosis group (DM-B). **Results** BMD, FCP and 2 h CP were significantly reduced in T2DM patients compared with the control group ($P < 0.05$). Compared with the DM-A group, the levels of HOMA-CR and β CTX were higher, and of PICP were lower in the DM-B group ($P < 0.05$). Multiple stepwise regression analysis revealed that BMI and FCP were the main factors that influenced BMD of lumbar spine. **Conclusion** BMD was closely related to the level of FCP in male type 2 diabetes patients, and subjects with lower FCP were more likely to have low BMD.

Key words: Type 2 diabetes; Osteoporosis; Bone mineral density; C peptide; Male

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 和骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 均是全球范围内日益严重的健康卫生问题。OP 患者在全世界已达 2 亿

人,是中老年人致残致死的重要原因。糖尿病不仅和 OP 有共同的发病基础,也是 OP 和骨折的重要危险因素之一^[1]。女性糖尿病患者的骨质疏松问题已受到广泛关注,而国内外关于男性 2 型糖尿病患者骨质疏松的研究相对较少。男性糖尿病患者骨质疏松的发病率虽低于绝经后女性,但其病情更严重,致死率明显高于女性^[2]。糖尿病引起骨代谢异常

基金项目: 上海市杨浦区卫生和计划生育委员会青年科研课题 (201306)

* 通讯作者: 葛军, Email: gejun628@163.com

的机制尚不完全清楚,可能的因素有胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、维生素 D 代谢异常等^[3-4]。C 肽(C peptide, CP)水平与糖尿病患者骨代谢的报道较少。本研究主要探讨男性 2 型糖尿病患者骨密度(bone mineral density, BMD)及骨代谢生化指标的变化,并分析其与 C 肽水平的相关性。

1 材料和方法

1.1 研究对象

糖尿病组:选取 2014 年 1 月至 2015 年 1 月于上海市杨浦区市东医院(以下简称“市东医院”)内分泌科住院的男性 2 型糖尿病患者 143 例,均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断及分型标准,年龄 49~77 岁,平均(65.36±10.48)岁。所有入选对象均无肝、肾功能异常,无糖尿病酮症酸中毒、高渗性非酮症糖尿病昏迷及其他急性并发症,排除成人晚发型自身免疫性 1 型糖尿病,无糖尿病肾病,无甲状腺、甲状旁腺、血液系统疾病、结缔组织疾病等影响骨代谢的疾病,近期无服用钙剂、维生素 D 及糖皮质激素史。对照组:选取同时期来市东医院健康体检的正常男性 63 名,年龄 44~73 岁,平均(63.48±4.02)岁。无糖尿病病史,均无肝、肾功能异常,无其他影响骨代谢的疾病,未使用影响骨代谢的药物。本研究已获得市东医院伦理委员会的批准,并获得研究对象的书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般情况:检测并记录所有患者的一般情况,包括年龄、身高、体重、糖尿病被诊断后的病程,计算体重指数(body mass index, BMI)。BMI=体重(kg)/身高(m²)。

1.2.2 标准馒头餐试验:所有患者均行标准馒头餐试验,进行空腹、餐后 2h 血糖、C 肽测定,并检测糖化血红蛋白(HbA1c),其中血糖采用己糖激酶法,C 肽采用化学发光法,HbA1c 采用高压液相法。用空腹 C 肽(fasting C peptide, FCP)代替胰岛素的改良稳态模型评估(homeostasis model assessment, HOMA)公式计算胰岛素抵抗指数和胰岛 β 细胞功

能指数:HOMA-CR=1.5+空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)×FCP/(2.8×0.333),HOMA-β=270×FCP/[0.333×(FBG-3.5)]。FCP 的单位为 ng/ml,FBG 单位为 mmol/L。

1.2.3 骨代谢生化指标测定:空腹采血,25 羟维生素 D₃(25-OH-D₃)、I 型胶原羧基末端肽 β 特殊序列(β-CTX)、I 型前胶原羧基末端肽(PICP)和 N 端骨钙素(NMID)均采用瑞士罗氏公司 Cobas601 电化学发光法测定。

1.2.4 骨密度的测定采用:采用美国 Hologic 双能 X 线骨密度仪(DEXA),后前位测定所有入选者腰椎 1-4(L1-4)的骨密度,单位是 g/cm²,软件自动分析得出 T 值。骨质疏松症的诊断标准参照 1994 年 WHO 推荐的方法,即测得的骨密度与同性别峰值骨密度相比,其骨密度下降的标准差(T 值),如有 1 个或 1 个以上部位 T 值≤-2.5 为骨质疏松;-2.5<T 值≤-1 为骨量减少;T 值>-1 为骨量正常。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,非正态计量资料经自然对数转换后进行统计学分析。并对骨密度进行 Pearson 相关分析及多元逐步回归分析。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病组与对照组一般资料比较

糖尿病组共入选 143 例患者,其中骨量减少者 50 例(检出率 34.97%),OP 者 17 例(检出率 11.89%)。对照组 63 名,其中骨量减少者 18 例(检出率 28.57%),OP 者 2 例(检出率 3.17%)。根据骨密度测定结果将糖尿病组分为 2 个亚组:糖尿病伴骨量正常组(DM-A 组)76 例和糖尿病伴骨量减少/骨质疏松组(DM-B 组)67 例。对照组空腹及餐后 2h C 肽均高于糖尿病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 DM-A 组相比,DM-B 组 BMI、FCP 降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。两亚组在年龄、病程、HbA1c 等方面差异无统计学意义。见表 1。

表 1 研究对象的一般资料
Table 1 Basic characteristic of subjects

组别	例数	年龄 (岁)	病程 (年)	BMI (kg/m ²)	HbA1c (%)	FBG (mmol/L)	PBG (mmol/L)	FCP (ng/ml)	2hCP (ng/ml)
DM-A 组	76	66.38±11.04	9.22±4.95	24.44±2.79	9.13±1.76 [#]	7.83±2.92 ^{**}	14.81±4.79 ^{**}	1.16±0.67 [#]	2.58±1.59 [#]
DM-B 组	67	64.23±9.77	11.39±4.60	23.46±2.80 [*]	9.17±1.87 [#]	8.05±2.93 ^{**}	14.94±4.59 ^{**}	0.90±0.53 ^{**}	2.48±1.62 [#]
对照组	63	63.48±4.02	—	24.02±2.11	5.54±0.89	4.99±0.57	6.11±0.97	1.48±0.44	6.16±1.04

注:与 DM-A 组比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

2.2 糖尿病组与对照组胰岛功能及骨代谢水平比较

糖尿病患者骨密度明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,DM 组 HOMA-CR 水平升高,而 HOMA- β 降低($P < 0.05$)。在骨代谢指标中,DM 组 β -CTX 水平高于对照组,而

25-OH- D_3 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。两组间 NMID、PICP 水平差异无统计学意义。

对 DM 组进行亚组分析显示,DM-B 组 HOMA-CR 升高($P < 0.05$)。在骨代谢指标方面,DM-B 组 25-OH- D_3 、PICP 水平低于 DM-A 组,而 β -CTX 水平则较 DM-A 组升高($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 研究对象的胰岛功能及骨代谢水平比较

Table 2 Comparison of islet function and bone metabolism markers in each group

组别	例数	L1-4 BMD (g/cm ²)	lgHOMA-CR	lgHOMA- β	NMID (ng/ml)	PICP (ng/ml)	25-OH- D_3 (ng/ml)	β -CTX (ng/ml)
对照组	63	1.55 $\pm$ 0.13	0.88 $\pm$ 0.18	2.88 $\pm$ 0.23	15.13 $\pm$ 5.12	35.88 $\pm$ 10.12	40.56 $\pm$ 7.31	0.26 $\pm$ 0.11
DM 组	143	1.01 $\pm$ 0.10 *	0.95 $\pm$ 0.23 *	2.28 $\pm$ 0.40 *	14.16 $\pm$ 5.75	32.84 $\pm$ 11.67	17.70 $\pm$ 8.49 *	0.35 $\pm$ 0.20 *
DM-A 组	76	1.11 $\pm$ 0.10	0.92 $\pm$ 0.18	2.32 $\pm$ 0.39	15.00 $\pm$ 6.04	36.93 $\pm$ 12.48	18.98 $\pm$ 8.57	0.31 $\pm$ 0.15
DM-B 组	67	0.89 $\pm$ 0.08 #	0.99 $\pm$ 0.30 #	2.26 $\pm$ 0.44	13.39 $\pm$ 5.41	29.14 $\pm$ 9.55 #	16.29 $\pm$ 8.23 #	0.40 $\pm$ 0.23 #

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 DM-A 比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 男性 2 型糖尿病患者腰椎 BMD 与各指标间的相关分析

Pearson 相关分析结果提示 BMI、FCP、2hCP 与 BMD 存在正相关关系($n = 143$, $P < 0.05$),而

HOMA-CR 与 BMD 呈负相关($P < 0.05$)。糖尿病病程、骨代谢和糖代谢指标与 BMD 均无相关性。见表 3。

表 3 BMD 与各指标的相关分析

Table 3 Correlation of BMD with other indexes

变量	年龄	病程	BMI	HbA1c	FBG	PBG	FCP	2hCP	HOMA-CR	HOMA- β	β -CTX	NMID	PICP	25-OH- D_3
r	0.110	-0.231	0.426	-0.192	0.008	-0.025	0.343	0.273	-0.257	0.130	-0.167	0.140	0.170	0.244
P	0.397	0.073	0.001	0.139	0.954	0.846	0.007	0.033	0.046	0.319	0.198	0.283	0.190	0.059

2.4 男性 2 型糖尿病患者 BMD 的多元回归分析

以 L1-4 骨密度作为因变量,以 BMI、FCP、2hCP、HOMA-CR 作为自变量进行多元逐步回归分析,结果显示 BMI(偏回归系数为 0.017, $P = 0.001$)和 FCP(偏回归系数为 0.058, $P = 0.031$)是腰椎骨密度的主要影响因素。而 2hCP 和 HOMA-CR 未能进入回归模型。

3 讨论

2 型糖尿病和骨质疏松症均是常见的内分泌疾病,越来越多的学者开始关注 T2DM 患者的骨临床改变问题,但研究对象主要为女性,针对男性 T2DM 患者骨代谢改变的临床研究较少。本研究以男性 2 型糖尿病患者为研究对象,由于完全除外了绝经后骨质疏松的影响,男性 T2DM 患者骨密度及骨代谢的变化对研究 T2DM 相关骨质疏松的发病机制更具有重要意义。本研究中男性 2 型糖尿病患者 BMD 低于对照组,OP 检出率为 11.89%,与邱明琪等^[5]研究结果相似。

胰岛素对骨合成代谢起重要作用,目前认为胰岛素缺乏可直接影响骨的重建和转换^[6]。在临床工作中,血清胰岛素测定可能受到外源性胰岛素及血中胰岛素抗体影响,但与胰岛素拥有同一前体的 C 肽不受外源性胰岛素及血中胰岛素抗体的影响,能更好地反映胰岛分泌功能。因此,本研究中用 C 肽来代替胰岛素来评估胰岛 β 细胞功能及 IR 水平,能更准确地反映胰岛功能与 BMD 的关系。结果显示,T2DM 患者 FCP 及 2hCP 均低于正常对照组,T2DM 合并骨质疏松/骨量减少者 FCP 低于骨量正常的 T2DM 患者。且 FCP、2hCP 均与 BMD 呈正相关,回归分析显示 FCP 是腰椎骨密度的主要影响因素。Fulzele 等^[7]采用成骨细胞特异性胰岛素受体敲除小鼠模型(Ob-IR)进行实验,发现缺乏胰岛素受体时,成骨细胞分化严重受损,细胞凋亡明显增多。这可能与成骨细胞表面存在胰岛素受体,胰岛素可促进骨细胞内氨基酸蓄积、刺激骨胶原合成和核苷酸形成的作用有关。

国外相关研究显示男性糖尿病患者中 IR 可加

速骨转换^[8]。本研究中虽然 HOMA-CR 最终没有进入回归方程,但 DM-B 组 HOMA-CR 水平高于 DM-A 组,且 HOMA-CR 与 BMD 呈负相关。IR 导致 BMD 下降的可能机制是:IR 影响肾 1α -羟化酶活性,影响肾对钙、磷的调节,以及继发甲状旁腺激素等激素分泌异常,从而影响骨代谢;胰岛素敏感性降低引起蛋白质代谢障碍,蛋白质分解增加,合成受抑制,而蛋白是构成骨架的基本物质,其减少可导致骨质减少,使钙、磷不能在骨骼中沉积,造成骨质疏松。

骨代谢生化指标是用于评估骨转换的有效方法。PICP 是 I 型前胶原羧基端伸展肽,其在血循环中的含量主要反映 I 型胶原的合成速率及骨转换情况。 β -CTX 是 I 型胶原的降解产物,其水平增高反映骨吸收程度增加。本研究结果显示 DM 组 β -CTX 水平高于对照组,提示 2 型糖尿病患者骨吸收增强,与 DM-A 组相比,DM-B 组骨形成指标 PICP 降低,而骨吸收指标 β -CTX 水平升高,骨形成与骨吸收间的不平衡导致了骨质疏松的发生。

本研究结果显示,BMI 与 BMD 呈正相关,与既往研究结果一致^[9]。体重在一定程度内的增加有助于增高 BMD,发挥对机体的保护作用。由于条件限制仅测量了腰椎骨密度,而没有测量股骨颈骨密度,因此还有待进一步的临床研究来阐述 C 肽水平对糖尿病人群骨量和骨折的影响及其可能的机制。

综上所述,本研究结果提示男性 2 型糖尿病患者骨密度与空腹 C 肽水平密切相关,C 肽水平偏低的男性 2 型糖尿病患者更容易发生骨密度的降低。因此,在男性 2 型糖尿病人群中,检测 C 肽水平可能有利于更好地指导临床预防及治疗男性骨质疏松症。

【参 考 文 献】

- [1] Carnevale V, Morano S, Fontana A, et al. Assessment of fracture risk by the FRAX algorithm in men and women with and without type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(4): 313-322.
- [2] Clark EM, Could V, Morrison L, et al. Randomized controlled trial of a primary care-based screening program to identify older women with prevalent osteoporotic vertebral fractures: Cohort for skeletal Health in Bristol and Avon (COSHIBA). *J Bone Miner Res*, 2012, 27(3): 664-671.
- [3] Mao L, Tamura Y, Kawao N, et al. Influence of diabetic state and vitamin D deficiency on bone repair in female mice. *Bone*, 2014, 61(4): 102-108.
- [4] Shin D, Kim S, Kim KH, et al. Association between insulin resistance and bone mass in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3): 988-995.
- [5] Qiu MQ. Clinical analysis of bone mineral density in newly diagnosed type 2 diabetic male patients. *Chin J Osteoporos*, 2012, 18(3): 252-254.
- [6] Song C, Liu ZD. The advancement of mechanism research on osteoporosis among 2 type diabetes. *Chin J Osteoporos*, 2010, 16(2): 139-142.
- [7] Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*, 2010, 142(2): 309-319.
- [8] Iki M, Tamaki J, Fujita Y, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Osteoporosis Int*, 2012, 23(2): 761-770.
- [9] Hu J, Lei T. Relationship between blood lipid and bone mineral density in newly diagnosed male type 2 diabetes mellitus. *Chin J Diabetes*, 2014, 22(8): 718-721.

(收稿日期: 2015-11-30;修回日期: 2016-02-01)

(上接第 46 页)

- [10] 徐勇灵,赵广才.中国传统腰鼓舞运动对中老年女性骨密度影响的研究. *吉林体育学院学报*, 2010, 26(1): 70-71.
Xu YL, Zhao GC. The research on the effect of Chinese traditional waist dance exercise to middle-aged and old women. *Journal of Jilin institute of physical education*, 2010, 26(1): 70-71. (in Chinese)
- [11] 邹军,林菲,张丽,等.长期太极拳运动对绝经后妇女骨密度和平衡能力的影响. *中国康复理论与实践*, 2011, 17(1): 80-82.
Zou J, Lin F, Zhang L, et al. The effect of long-term Tai-chi-chuan to bone mineral density and balance ability of postmenopausal women. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory*, 2011, 17(1): 80-82. (in Chinese)

- [12] 徐苓.骨质疏松学新进展.上海:上海科学技术出版社,2008: 55.
Xu L. New progress of osteoporosis study. Shanghai: Shanghai Scientific Technology Publisher, 2008: 55. (in Chinese)
- [13] Kusumi T, Kusumi A. Osteocalcin/bone gla protein (BGP). *Nippon Rinsho*, 2004, 62(Suppl 2): 136-140.
- [14] 王亚春,孙绍睿,王锐,等.雌激素和骨标志物与绝经后妇女骨质疏松的关系. *中国妇幼保健*, 2015, 27(30): 4675-4676.
Wang YC, Sun SQ, Wang R, et al. postmenopausal osteoporosis have a relationship between both estrogen and bone markers. *Maternal & child health care of China*, 2015, 27(30): 4675-4676. (in Chinese)

(收稿日期: 2016-08-05;修回日期: 2016-09-02)