

· 临床研究 ·

老年男性 2 型糖尿病患者骨密度与炎症因子相关性研究

雷映红 陈辉 刘菊*

武汉市第一医院老年病科, 湖北 武汉 430030

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 02-0213-04

摘要:目的 探讨老年男性 2 型糖尿病患者骨密度与炎症因子的相关性。方法 选取我院老年病科住院的 280 例老年男性 2 型糖尿病患者, 计算体质指数(BMI), 测定空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 反应蛋白(CRP)、单核细胞趋化因子(MCP-1)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)及骨密度参数(T 值和 Z 值), 分析骨密度与炎症因子的相关性。结果 糖尿病患者随着骨密度降低, 年龄增加($F=8.928, P<0.01$)、HbA1c 增加($F=7.290, P<0.01$), 炎症因子 CRP、TNF- α 及 IL-6 均增高(F 分别为 6.928、8.301、4.290, 均 $P<0.05$); BMD 与年龄、CRP、TNF- α 、IL-6 呈负相关(r 值分别为 -0.229、-0.079、-0.090、-0.089, 均 $P<0.05$), 与 BMI 呈正相关($r=0.088, P<0.05$), 通过 Logistic 回归分析校正混杂因素后显示, 年龄为骨质疏松的独立危险因素(OR 值分别为 1.07, $P<0.05$)。结论 老年男性 2 型糖尿病患者骨密度与炎症因子存在相关性, 炎症因子在 DOP 的发生发展过程中起到重要作用, 但并非其独立危险因素。

关键词: 2 型糖尿病; 骨密度; 骨质疏松; 炎症因子; 老年

Correlation between bone mineral density and inflammatory cytokines in elderly male diabetic patients

LEI Yinghong, CHEN Hui, LIU Ju*

Department of Geriatrics, Wuhan No.1 Hospital, Wuhan, 430030, China

Corresponding author: LIU Ju, Email: zhezi999@163.com

Abstract: **Objective** To evaluate the relationship between bone mineral density and inflammatory cytokines in elderly male patients with type 2 diabetes. **Methods** In total 280 elderly male patients with type 2 diabetes were selected for health examination. Body mass index (BMI) were calculated. Levels of FBG, HbA1c, CRP, MCP-1, TNF- α , IL-6 and Bone mineral density parameters (T and Z) were assessed. The correlations of BMD with inflammatory cytokines were analyzed. **Results** In patients with type 2 diabetes, with the decrease of BMD, age, HbA1c CRP, TNF- α , IL-6 were increased ($F=8.928, 7.290, 6.928, 8.301, 4.290$, all $P<0.01$). Spearman analysis showed that BMD was negatively correlated with age, CRP, TNF- α and IL-6 ($r=-0.229, -0.079, -0.090, -0.089$, all $P<0.05$), and was positively correlated with BMI ($r=0.088, P<0.05$). Age was an independent risk factor for diabetic osteoporosis (DOP) ($OR=1.07, P<0.05$). **Conclusions** The present study demonstrated a relationship between BMD and inflammatory cytokines in elderly patients with type 2 diabetes. The inflammatory cytokines had important effect on the development of DOP, but were not independent risk factors.

Key words: Type 2 diabetes; Bone mineral density; Osteoporosis; Inflammatory cytokines; Elderly

2 型糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 与骨质疏松 (Osteoporosis, OP) 都是一种全身代谢性疾病, 为老年人群常见多发病, 两者关系密切, 流行病学研究显示, 糖尿病并发骨质疏松的发病率超过 50%, 且发生骨折致残率明显高于单纯骨质疏松患者^[1]。糖尿病性骨质疏松症 (Diabeticosteoporosis, DOP) 已成为我们必须面对的常见临床问题。研究证实, 慢

性炎症是 2 型糖尿病和胰岛素抵抗的一个重要特征^[2], 同时也是骨质疏松的重要危险因素^[3]。因此, 炎症因子可能在糖尿病性骨质疏松过程中起到十分重要的作用。本研究排除老年女性雌激素水平的变化对骨密度的影响, 探讨老年男性 2 型糖尿病患者骨密度与炎症因子的相关性, 为老年人群 2 型糖尿病性骨质疏松症的发病机制提供理论依据。

*通讯作者: 刘菊, Email: zhezi999@163.com

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2014 年 3 月 - 2016 年 3 月在我院老年病科住院的 280 例老年 (年龄 ≥ 60 岁) 男性 2 型糖尿病患者, 平均年龄 (71.36 ± 8.5) 岁, 均排除严重心、脑、肾、肝脏损害, 各种急性感染性疾病、恶性肿瘤、手术或其他应激情况, 以及影响糖和骨代谢的疾病和近期服用影响骨代谢的药物的患者。根据骨密度 (Bone mineral density, BMD) 水平将糖尿病患者分为三组, 各组人数分别为: BDM 正常组 72 人, BDM 减少组 126 人及 OP 组 82 人。

1.2 方法

1.2.1 临床资料: 人体参数测定, 包括身高、体重, 计算体重指数 (BMI): 体重 (kg)/身高 (m)²。体检者空腹、脱鞋去帽、穿单衣, 采用统一的测量工具测量。采集空腹 8h 以上的肘静脉血, 用奥林巴斯 AU400 全自动生化仪检测空腹血糖 (Fasting blood-glucose, FBG)、糖化血红蛋白 (Glycosylated hemoglobin, HBA1c)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP), 运用酶联免疫吸附 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISIA) 法检测血清单核细胞趋化因子 (chemotactic factor for monocyte-1, MCP-1)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 水平, 其中 MCP-1 试剂盒购自德国 Promocell 公司, 试剂盒货号为: PK-EL-64006; TNF- α 和 IL-6 试剂盒均购自远慕生

物公司, 试剂盒货号分别为: YM-QP10200、YM-QP10211。采用双能 X 线骨密度测定仪 (美国 HOLOGIC), 测定患者脊柱骨密度, 自动测出的 T 值作为骨密度水平, 正常值在 -1 和 +1 之间, 小于 -2.5 为骨质疏松。

1.2.2 诊断标准: 2 型糖尿病的诊断采用 WHO (1999 年) 糖尿病诊断、糖代谢状态分类标准: 静脉血浆葡萄糖空腹 ≥ 7.0 mmol/L, 和/或糖负荷后 2h ≥ 11.1 mmol/L。骨质疏松的诊断采用 WHO (1994 年) 的诊断标准: T 值评分, $T > -1$ 为骨量正常, $-1 \leq T \leq -2.5$ 为骨量减少, $T < -2.5$ 为骨质疏松, $T < -2.5$ 且伴有 1 处或 1 处以上骨折为严重骨质疏松。

1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组内比较采用 LSD-t 检验; 各影响因子与骨密度的相关性采用 Spearman 相关分析及非条件 Logistic 回归分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较

由表 1 可见, 糖尿病患者随着骨密度降低, 年龄增加 ($F = 8.928$, $P < 0.01$)、HBA1c 增加 ($F = 7.290$, $P < 0.01$), 而 BMI 及 FBG 的变化无统计学意义。

表 1 各组一般资料的比较

Table 1 Comparison of general characteristics between groups

组别 Group	BDM 正常组 BDM normal group	BDM 减少组 BDM decrease	OP 组 OP group	F 值 F	P 值 P
年龄 (age)	68.72 $\pm$ 7.04	70.5 $\pm$ 7.45	78.72 $\pm$ 7.41	8.928	<0.01
BMI	25.12 $\pm$ 2.61	24.37 $\pm$ 2.95	23.39 $\pm$ 2.83	6.519	0.09
FBG	5.32 $\pm$ 0.83	5.96 $\pm$ 0.57	6.16 $\pm$ 1.26	3.301	0.13
HBA1c	6.25 $\pm$ 0.64	6.99 $\pm$ 0.38	7.35 $\pm$ 0.16	7.290	<0.01

2.2 炎症因子水平的比较

由表 2 可见, 糖尿病患者随着骨密度降低, CRP、TNF- α 及 IL-6 均逐渐增高 (F 分别为 6.928、8.301、4.290, 均 $P < 0.05$), 而 MCP-1 的变化无统计学意义。

2.3 骨密度与各影响因子的相关性分析

选择骨密度与年龄、BMI、FBG、HBA1c 及血清炎症因子 (CRP、MCP-1、TNF- α 、IL-6) 分别作相关性

分析显示, BMD 与年龄、CRP、TNF- α 、IL-6 呈负相关 (r 值分别为 -0.229、-0.079、-0.090、-0.089, 均 $P < 0.05$), 与 BMI 呈正相关 ($r = 0.088$, $P < 0.05$), 而与 MCP-1 无明显相关性。

2.4 老年男性 2 型糖尿病性骨质疏松症危险因素的分析

以老年男性 2 型糖尿病患者是否合并骨质疏松为因变量, 以年龄、BMI、FBG、HBA1c、CRP、MCP-1、

表 2 各组炎症因子的比较

Table 2 Comparison of inflammatory cytokines between groups

组别 Group	BDM 正常组 BDM normal group	BDM 减少组 BDM decrease	OP 组 OP group	F 值 F	P 值 P
CRP	3.82 ± 1.04	4.86 ± 1.45	6.28 ± 1.251	6.928	<0.05
MCP-1	158.3 ± 104.6	179.3 ± 129.1	189.3 ± 118.4	6.519	0.06
TNF-α	5.32 ± 0.83	5.96 ± 0.57	6.16 ± 1.26	8.301	<0.05
IL-6	1.02 ± 0.56	1.59 ± 0.36	1.98 ± 0.29	4.290	<0.05

TNF-α、IL-6 作为自变量,通过 Logistic 回归分析校正混杂因素后显示,在老年男性 2 型糖尿病患者中,年龄为骨质疏松的独立危险因素(OR 值分别为 1.07, $P < 0.05$)。

3 讨论

DOP 是指在糖尿病病理生理过程中出现的骨量减少及骨骼微结构破坏、骨骼脆性增加,被认为是糖尿病的慢性并发症之一。糖尿病患者峰值骨量获得不足、血糖控制不良、晚期糖基化终产物(AGEs)的堆积、胰岛素缺乏或作用不足以及糖尿病各种慢性并发症均可能影响骨量和骨质量^[4,5]。然而目前 DOP 的分子机制尚未完全阐明,有研究认为慢性炎症反应在其发病过程中起到重要作用。

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病和代谢综合症等许多疾病的共同发病基础^[6]。研究证实,在胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞损伤的发生及发展中,大量的炎症因子参与了这一过程,如白介素-6、肿瘤坏死因子-α 等^[7]。而胰岛素抵抗又通过影响成骨细胞对胶原的合成,加速胶原组织代谢,从而增强破骨细胞的骨吸收作用,同时胰岛素缺乏时抑制了成骨细胞合成骨钙素,因而使骨吸收大于骨形成,最终导致骨质疏松的形成^[8]。因此,胰岛素抵抗可能是炎症因子参与 DOP 发生发展过程中的一条重要途径。

老年女性因绝经后雌激素的减少,骨质疏松的发病率明显高于男性,因此本研究排除性别因素,主要研究老年男性 2 型糖尿病患者骨密度与炎症因子的相关性。本研究结果显示,糖尿病患者骨密度与年龄呈负相关,与 BMI 呈正相关,年龄是骨质疏松的独立危险因素。通过骨密度与炎症因子关系的研究发现,骨密度与 CRP、TNF-α、IL-6 呈负相关性,而在校正混杂因素后进行回归分析发现,四种炎症因子并非糖尿病骨质疏松的独立危险因素。本研究提示,炎症因子可能参与 DOP 的发生发展过程,但并非 DOP 的独立危险因素。炎症因子参与糖尿病性骨质疏松的机制目前尚不明确。研究证实,胰岛素

抵抗与慢性低度炎症有关,这些炎症因子包括 TNF-α、IL-1、IL-6 等,而这些炎症因子又参与骨细胞的代谢^[9]。TNF-α 可能通过与基质细胞(stromal cells)上的 TNF-α 受体结合,使基质细胞分泌 RANKL, TNF-α 和 RANKL 有协同作用,在浓度很低时就能显著增强破骨细胞的形成能力, TNF-α 还能抑制破骨细胞凋亡,延长破骨细胞生存时间,另外,当发生严重炎症时, TNF-α 通过激活 TGF-β 直接刺激破骨细胞形成^[10]。IL-6 通过与 RANKL-RANK-骨保护素(osteoprotegerin, OPG)轴的相互作用,发挥其对破骨细胞及骨吸收的诱导和促进作用^[11]。IL-6 能作用于成骨细胞,提高成骨细胞 RANKL 的表达;另外, IL-6 也有可能通过 TNF-α、IL-1 发挥其对破骨细胞的作用^[12]。CRP 既是炎症介质,又是反映炎症的非特异性敏感指标,有研究发现 2 型 DM 患者的胰岛素抵抗程度与血清 CRP 水平呈正相关, CRP 是粥样硬化性血管疾病的独立危险因素^[13]。Leftheriadis 等^[14]对肾病血透患者进行与骨转换相关的慢性炎症因子研究,发现其 CRP 明显高于健康者。而 Ding C 等^[15]发现老年人循环血液中炎症因子 CRP 水平升高可导致全身、脊柱和髋部的骨密度下降。

综上所述,老年男性 2 型糖尿病患者骨密度与炎症因子存在相关性,炎症因子在 DOP 的发生发展过程中起到重要作用,但并非其独立危险因素。

【参考文献】

- [1] Kumeda Y, Inaba M. Diabetic osteoporosis. Nihon Rinsho. 2002, 60 Suppl 3:459-67.
- [2] Coope A, Torsoni AS, Velloso LA. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Metabolic and inflammatory pathways on the pathogenesis of type 2 diabetes. Eur J Endocrinol. 2016, 174 (5):R175-87
- [3] Lima CA, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients. World J Gastrointest Pathophysiol. 2015, 6(4):210-8.
- [4] Kurra S, Fink DA, Siris ES. Osteoporosis-associated fracture and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014, 43(1):233-43.

(下转第 243 页)

- [11] Addison WN, Azari F, Sorensen ES, et al. Pyrophosphate inhibits mineralization of osteoblast cultures by binding to mineral, up-regulating osteopontin, and inhibiting alkaline phosphatase activity. *J Biol Chem*. 2007; 282 (21): 15872-15883.
- [12] 耿丽鑫,甘洪全,王茜,等. 国产多孔钽对成骨细胞生物相容性及其相关成骨基因表达的影响. 第三军医大学学报, 2014, 36(11):1163-1167.
Geng Lixing, Gan Hongquan, Wang Qian, et al. Effect of domestic porous tantalum on biocompatibility and osteogenic gene expression. *Journal of Third Military Medical University*. 2014, 36(11):1163-1167. (in Chinese)
- [13] 林凤飞,郑明,刘柏玲,等. 多孔钽金属与成骨细胞生物相容性的实验研究. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(12):1119-1123.
Lin Fengfei, Zheng Ming, Liu Boling, et al. In vitro biocompatibility study of the osteoblast response to porous tantalum. *Orthopedic Journal of China*. 2014, 22(12):1119-1123. (in Chinese)
- [14] 臧洪敏,陈君长,刘亦恒,等. 葛根素对成骨细胞生物学作用的实验研究. 中国中药杂志, 2005, 30(24):1947-1949.
Zang Hongmin, Chen Junchang, Liu Yiheng, et al. Experimental study of the effects of puerarin on biological characters of osteoblasts in vitro. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2005, 30(24):1947-1949. (in Chinese)
- [15] 王茜,张辉,耿丽鑫,等. MG63 细胞与国产多孔钽材料共培养后成骨相关因子的表达研究. 中国修复重建外科杂志, 2014, 28(11):1393-1398.
Wang Qian, Zhang Hui, Geng Lixin, et al. Expressions of osteogenesis related factors in MG63 cells co-cultured with domestic porous tantalum. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*. 2014, 28 (11): 1393-1398. (in Chinese)
- [16] 王茜,张辉,耿丽鑫,等. 国产多孔粗复合 MG63 细胞培养 COL-I、OC 和 OPN 蛋白表达及意义. 中国矫形外科, 2015, 23(5):441-449.
Wang Qian, Zhang Hui, Geng Lixin, et al. Expression of type I collagen, osteocalcin, and osteopontin in MG63 osteoblasts cultured with domestic porous Tantalum. *Orthopedic Journal of China*. 2015, 23(5):441-449. (in Chinese)
- [17] 袁斯远,孔蓓蓓,盛彤,等. 葛根素干预小鼠成骨细胞分化相关特征性蛋白 mRNA 的表达. 中国组织工程研究, 2014, 18(42):6732-6736.
Yuan Siyuan, Kong Beibei, Sheng Tong, et al. Puerarin effects on the mRNA expression of osteoblast differentiation-related Proteins. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2014, 18(42):6732-6736. (in Chinese)
- [18] 赵艳威,李宗旻,宋光明,等. 葛根素促进人成骨样 MG-63 细胞分化的分子机制研究. 中草药, 2014, 45(4):536-540.
Zhao Yanwei, Li Zongmin, Song Guangming, et al. Molecular mechanism for promotion of puerarin on differentiation in human osteoblast-like MG-63 cells. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2014, 45(4):536-540. (in Chinese)

(收稿日期: 2016-08-28;修回日期:2016-10-12)

(上接第 215 页)

- [5] Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015, 6(3):456-80.
- [6] 段志胜 陈春燕. 肠促胰素与糖尿病性骨质疏松症的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2015, (2):228-230, 248.
DUAN zhisheng, CHEN chunyan. Study of the effect of different gender and age on bone metalolic indexes, serum osteoprotegerin, and bone mineral density in primary osteoporosis (in chinese) 2015, (2):228-230, 248.
- [7] Marette A. Pathogenic role of inflammatory cytokines in obesity: from insulin resistance to diabetes mellitus. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*, 2004;9:141-50.
- [8] Okazaki R. Links between osteoporosis and atherosclerosis; beyond insulin resistance. *Clin Calcium*. 2008, 18(5):638-43.
- [9] Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008, 14(3-4):222-31.
- [10] Gillespie MT. Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9: 103.
- [11] Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*, 1998, 128: 127-137.
- [12] Weitzmann MN, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev*, 2005, 208: 154-168.
- [13] Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, et al. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler ThrombVasc Bil*, 2003, 23(4): 650-655.
- [14] Eleftheriadis T, Kartsios C, Antoniadi G, et al. The impact of chronic inflammation on bone turnover in hemodialysis patients. *Renal Failure*, 2008, 30(4): 431-437.
- [15] Ding C, Parameswaran V, Udayan R, et al. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: A longitudinal study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93(5): 1952-1958.

(收稿日期: 2016-08-30;修回日期:2016-10-20)