

· 论 著 ·

绝经后女性不同空腹血糖水平和体质量指数与骨密度的相关性研究

刘冬^{1*} 刘鑫² 梁亚平¹ 陈锦嫦³ 何石养¹

1. 遵义医科大学第五附属(珠海)医院内分泌代谢病科, 广东 珠海 519100

2. 遵义医科大学第五附属(珠海)医院放射科, 广东 珠海 519100

3. 遵义医科大学第五附属(珠海)医院病案管理科, 广东 珠海 519100

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 10-1433-04

摘要: **目的** 探讨绝经后女性不同空腹血糖水平和体质量指数(bone mass index, BMI)与骨密度的相关性。**方法** 纳入 202 名绝经后妇女作为受试者,其中 42 例为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者(即 T2DM 组),160 名为非 2 型糖尿病患者(即健康对照组)。通过双能 X 射线吸收测定法(DXA)获得其腰椎和股骨颈的骨密度(bone mineral density, BMD)数据,并记录其他相关的临床和实验室数据,分析相关变量之间的相关性。**结果** T2DM 组的 BMD 显著高于对照组($P<0.05$);通过空腹血糖和 HbA1c 水平比较受试者骨质疏松症的患病率时,发现骨质疏松症的患病率随血糖和 HbA1c 升高而显著降低;此外,T2DM 组腰椎和股骨颈的 BMD 明显高于对照组($P<0.05$);同时发现骨质疏松症与糖尿病、BMI 和饮酒呈负相关,但与年龄、既往骨折史以及肌肉骨骼系统和结缔组织的其他疾病呈正相关;在调整上述因素后,糖尿病与骨质疏松症之间的关联仍然具有统计学意义($P<0.05$);T2DM 与骨质疏松症发病率相关且与 BMI 不相关($P<0.05$)。**结论** 与健康对照组相比,T2DM 患者腰椎和股骨颈的 BMD 均较高且不受 BMI 影响。此外,骨质疏松症的患病率随血糖和 HbA1c 升高而显著降低。

关键词: 体质量指数;骨密度;骨质疏松症;糖尿病;绝经后女性

Correlation between fasting blood glucose levels and bone mineral density in postmenopausal women with different levels of body mass index

LIU Dong^{1*}, LIU Xin², LIANG Yaping¹, CHEN Jin'e³, HE Shiyang¹

1. Department of Endocrine and Metabolic Diseases, The Fifth Affiliated (Zhuhai) Hospital of Zunyi Medical College, Zhuhai 519100, China

2. Department of Radiology, the Fifth Affiliated (Zhuhai) Hospital of Zunyi Medical College, Zhuhai 519100, China

3. Department of Medical Records, The Fifth Affiliated (Zhuhai) Hospital of Zunyi Medical College, Zhuhai 519100, China

* Corresponding author; LIU Dong, Email: 2483523025@qq.com

Abstract: Objective To explore the correlation between fasting blood glucose levels and bone mineral density in postmenopausal women with different levels of body mass index. **Methods** This study included 202 postmenopausal women as subjects, including 42 type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients and 160 healthy controls without T2DM. Data on BMD of the lumbar spine and femoral neck were obtained by dual X-ray absorptiometry (DXA), and other relevant clinical and laboratory data were recorded. **Results** The T2DM group had a higher BMD than the controls ($P<0.05$). When comparing the prevalence of osteoporosis between subjects by glucose and HbA1c levels, the prevalence of osteoporosis significantly decreased with blood glucose and HbA1c. In addition, the BMD of the lumbar spine and femoral neck was higher in the T2DM group than in the controls ($P<0.05$). Osteoporosis was negatively associated with DM, BMI, and drinking, but positively associated with age, previous fracture history, and other diseases of the musculoskeletal system and connective tissue. The association between diabetes and osteoporosis remained statistically significant after adjusting for the above factors ($P<0.05$). T2DM was associated with lower odds of osteoporosis in both obese and non-obese subjects ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with healthy subjects, T2DM patients have higher BMD at the

lumbar spine and femoral neck, which was not affected by BMI. In addition, the prevalence of osteoporosis significantly decreased with increasing blood glucose and HbA1c.

Key words: body mass index; bone mineral density; osteoporosis; diabetes; postmenopausal women

骨质疏松症是一种进行性骨骼疾病,其特征是骨强度受损和骨折风险增加。影响全球约 2 亿人,已成为一个重要的全球健康问题。另一种慢性 and 高度流行的疾病是糖尿病,影响全世界超过 3.8 亿人。糖尿病和骨质疏松症都会增加骨折的风险^[1-2],从而造成医疗费用和生活质量方面的重大负担。此外,有研究报道^[3]老年人因髌部骨折导致的死亡率,女性患者为 15%,男性患者为 22%。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 与骨强度受损有关,尽管骨密度 (bone mineral density, BMD) 显示为正常或升高^[3-4]。BMD 通常与体质量指数 (body mass index, BMI) 相关;然而,在一项纠正 BMI 的研究中发现 BMD 的增加与肥胖无关^[4]。但是对于国内糖尿病患者研究的结果与此并不一致,有一项研究^[5]报告指出 BMI<25 kg/m² 的患者 BMD 较低,而另一项研究^[6]报道中国糖尿病女性的腰椎 BMD 较高。关于骨折的风险,一些研究^[4]显示糖尿病患者的椎体骨折与非糖尿病对照相比表现出更高的风险,而其他研究则报道风险较低^[6-7]。总之,目前还没有令人信服的 T2DM 患者血糖水平及 BMI 与 BMD 之间相关联的数据。本研究旨在评估血糖对国内 50 岁以上绝经后汉族人群 BMD 的影响及其与年龄和 BMI 的相关性。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

本研究选取 2016 年 3 月至 2018 年 4 月在遵义医科大学第五附属(珠海)医院接受双能 X 线骨密度仪检测的 50~80 岁绝经后女性患者。排除标准:患有 1 型糖尿病、甲状旁腺疾病、甲状腺疾病、肾病(糖尿病性肾病除外)、40 岁以前的月经稀少或闭经、高催乳素血症、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、吸收不良综合征、血液系统疾病、恶性肿瘤,发生过既往病理性骨折以及前 1 年内的创伤性骨折,接受过卵巢切除术、甲状腺激素、甲状旁腺素、糖皮质激素、雌激素、氟化物、双膦酸盐、降钙素和噻嗪类利尿剂药物治疗。

1.2 方法

由经过认证的工作人员详细询问受试者相关病

史并测量其血压、身高、体重、空腹血糖、骨密度等,计算 BMI,同时进行血液样本采集用于生化指标的检测。参与者赤脚测量身高和体重,分别精确到 0.1 kg 和 0.1 cm。通过将体重(kg)除以身高(m²)来计算 BMI。对于 2 型糖尿病的诊断,参照 1999 年世界卫生组织(WHO)制定的标准^[8]。使用双能 X 线骨密度仪(Lunar Prodigy Bone Densitometer, GE Medical Systems)测量受试者腰椎(L₁₋₄)和右侧股骨颈 BMD,结果均以 g/cm² 表示,基于 2011 年《原发性骨质疏松症诊治指南》制定的标准对骨质疏松症进行诊断^[9]。该研究经本院临床伦理审查委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.3 统计学处理

计算受试者各个骨骼区域的 BMD、年龄、身高、体重、BMI 和实验室数据,以均值±标准差表示。使用 χ^2 检验(对于分类变量)或 studies' *t* 检验和 ANOVA 检验(对于连续变量)来检查 T2DM 受试者和非 T2DM 受试者(对照组)之间的基线特征分布差异。检查年龄、体重、BMI、糖尿病与 BMD 之间的关系。进行多重回归分析以确定骨质疏松症如何与年龄、体重、BMI 和糖尿病相关。所有数据均使用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。 $P<0.05$ 被视为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入 202 名女性患者,其中 42 名患有 T2DM,160 名为非 T2DM 患者;具体一般临床资料如表 1 所示,T2DM 组和非 T2DM 组患者平均年龄为(58.9±6.7)岁和(61.4±7.4)岁。糖尿病组基线年龄较大,体重较大,饮酒和吸烟频率更高,且患者具有更高的血压、更高水平的甘油三酯、更低的低密度脂蛋白(LDL)和更低的总胆固醇(P 均<0.05)。见表 1。

根据 BMD 检测结果,将 202 名患者分为骨质疏松症组($n=57$)和非骨质疏松症组($n=145$);与非骨质疏松症患者相比,骨质疏松症患者年龄较大($P<0.05$),BMI 较低($P<0.05$),空腹血糖水平($P<0.05$)和 HbA1c 均较低($P<0.05$)。见表 2。

表 1 人口的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of the population

参数	非糖尿病患者	糖尿病患者	P 值
年龄/岁	58.6±6.8	61.9±7.2	<0.001
身高/cm	160.65±8.11	159.98±8.09	0.534
体重/kg	58.34±9.34	64.98±8.46	<0.001
腰围/cm	81.06±8.67	86.76±9.65	<0.001
收缩压/mmHg	129.87±17.75	135.66±16.89	<0.001
舒张压/mmHg	79.23±10.08	81.67±10.46	<0.001
体脂百分比/%	27.23±5.56	28.98±5.86	<0.001
BMI/(kg/m ²)	24.08±3.13	25.87±3.54	<0.001
空腹血糖/(mg/dL)	95.12±8.45	135.45±43.43	<0.001
HbA1c/%	5.45±0.35	6.97±1.45	<0.001
白蛋白/(g/dL)	4.45±0.34	4.08±0.5	0.007
胆固醇/(mg/dL)	203.06±34.66	189.66±42.34	<0.001
TG/(mg/dL)	112.43±76.34	146.44±108.66	<0.001
肌酐/(mg/dL)	0.80±0.28	0.88±0.41	<0.001

T2DM 组的腰椎和股骨颈 BMD 高于对照组 ($P<0.001$)。在骨质疏松症作为因变量的糖尿病患者的逻辑回归分析中,年龄、BMI、酒精摄入量、既

表 2 非骨质疏松及骨质疏松受试者的身体和生化特征

Table 2 Physical and biochemical characteristics of subjects with or without osteoporosis

参数	非骨质疏松症患者	骨质疏松症患者	P 值
年龄/岁	58.6±6.6	64.2±8.8	<0.001
BMI/(kg/m ²)	24.87±3.23	22.23±3.45	<0.001
空腹血糖/(mg/dL)	103.65±27.24	99.13±22.44	<0.001
HbA1c/%	5.87±0.99	5.69±0.83	0.001

往骨折史以及肌肉骨骼系统和结缔组织的其他疾病与骨质疏松症在统计学上显著相关。骨质疏松症与 DM、BMI 和饮酒呈负相关,但与年龄、女性、既往骨折史以及肌肉骨骼系统和结缔组织的其他疾病呈正相关。在调整上述因素后,糖尿病和骨质疏松症之间的关联仍然具有统计学意义(优势比=0.611, $P<0.001$)。见表 3。

表 3 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis

参数	单变量分析(未校正)			分类变量多因素分析(已校正)			连续变量的多因素分析(已校正)		
	Odds 比	95%CI	P 值	Odds 比	95%CI	P 值	Odds 比	95%CI	P 值
年龄	51~60	1.000	<0.001	1.000					
	61~70	2.489	2.101,2.963	<0.001	3.026	2.478,3.698	<0.001		
	>70	20.374	12.232,33.953	<0.001	30.268	16.915,54.181	<0.001		
BMI		1.091	1.079,1.107	<0.001			1.103	1.091,1.118	<0.001
	<18.5	10.822	7.091,16.518	<0.001	8.453	5.192,13.751	<0.001		
	18.5~23.9	3.144	2.352,4.203	<0.001	2.694	1.962,3.693	<0.001		
	24~26.9	1.423	1.030,1.975	0.031	1.422	1.001,2.015	0.043		
	≥27	1.000		1.000					
肌肉骨骼系统和结缔组织的疾病		0.811	0.793,0.843	<0.001	1.430		0.843	0.818,0.879	<0.001
	否	1.000		1.000					
	是	1.793	1.500,2.151	<0.001	14.954	1.170,1.743	<0.001		
骨折史		1.000		1.000					
	是	14.624	4.901,43.724	<0.001	0.624	4.321,51.723	<0.001		
饮酒		1.000		1.000					
	是	0.338	0.245,0.465	<0.001	0.608	0.434,0.903	0.011		
		0.978	0.944,0.989	<0.001			<0.001	0.95	0.967,0.998
糖尿病		1.000		1.000					
	是	0.668	0.545,0.847	0.001	0.602	0.465,0.780	<0.001		

3 讨论

本研究旨在观察汉族女性 2 型糖尿病患者空腹血糖水平与骨密度的相关性。此次研究结果与先前其它国家研究的结果一致,其中大多数研究发现 T2DM 患者的 BMD 在增加。Vestergaard^[10]对 627 名年龄在 55 至 88 岁的白人男性和女性进行了评估,发现老年女性高血糖患者的 BMD 高于正常葡萄糖耐量的女性。然而,在有和没有糖尿病的男性之间没有观察到骨密度的这种差异。另一项前瞻性队

列研究,妇女健康倡议观察研究^[11]($n=93\ 676$)评估了绝经后 T2DM 患者骨折风险与骨密度之间的关系,发现糖尿病患者的髋部和脊柱骨密度更高,但多个部位骨折的风险却明显增加。

与西方国家相比,亚洲 T2DM 患者通常超重和肥胖的较少^[12],因此,糖尿病与骨质疏松症之间的关系在亚洲更为复杂。据报道^[5],绝经后非肥胖的 T2DM 患者骨密度低,骨质疏松的发生率高于 BMI 匹配的对照组。此外,日本的一项研究报告^[13]指出,女性股骨颈与桡骨远端 BMD 与 HbA1c 水平呈负相关。此次研究还发现非肥胖和肥胖患者的骨质

疏松症患病率较低。糖尿病可能与骨强度降低有关,但这可能不会反映在 BMD 水平上。关于 T2DM 患者骨骼异常的机制知之甚少。高胰岛素血症通过增加 T2DM 中的成骨细胞活性被认为是骨密度更高的原因^[14]。

由成骨细胞表达的靶向胰岛素样底物(IRS-1 和 IRS-2)的胰岛素可以将再吸收转化为形成。在患有 T2DM 的患者中,肥胖、骨负荷增加和胰岛素抵抗都可导致高胰岛素血症,从而导致骨形成增加。与同龄人相比,患有糖尿病的受试者可能具有较慢的骨转换并因此延迟骨丢失。由高血糖产生的晚期糖基化终产物和氧化应激可以减少酶促有益的交联,抑制成骨细胞分化和诱导成骨细胞凋亡^[15]。Staruplinde 等^[16]研究了糖尿病患者和非糖尿病患者的骨转换标志物是否存在差异,他们的荟萃分析包括骨形成标志物[骨钙素、骨特异性碱性磷酸酶(BAP)]、骨吸收标志物[脱氧吡啶啉、C 末端交联端肽(CTX)]和钙质激素系统(钙、磷酸盐、甲状旁腺素、25 羟基维生素 D)。骨钙素和 CTX 水平在糖尿病患者中显著低于无糖尿病患者;然而,其他标志物没有显著差异。因此,骨标志物不能完全解释高血糖对骨的影响。高血糖导致糖尿,导致钙的流失。此外,钙尿症降低了骨中钙的水平,导致骨质量差。T2DM 中更好的 BMD 水平的其他影响因素还包括使用降血糖药物和升高水平的骨保护素。

本研究存在几项不足之处。首先,与其他样本量较大的研究相比,本次研究的样本量较小;虽然受试者接受了健康检查,包括自费可选的检查,但该人群仍具有局域性,均为医院周围社区的人员;同时,未观察所有受试者的社会经济地位,因为这关系到其营养状况,并对骨密度也会产生影响。大多数研究表明糖尿病患者的骨折风险增加。然而,此次研究并未发现糖尿病受试者的骨折风险增加。骨质疏松性骨折的风险可能与视力损害、脑血管疾病、神经病变、骨质量较差、骨结构受损和跌倒倾向增加有关,而不仅仅与骨量有关。为了预防骨折后的主要残疾和减少由此产生的医疗保健费用,需要一种更好的工具来预测 T2DM 患者的骨折风险。

总之,研究表明,与健康受试者相比,肥胖和非肥胖的 T2DM 患者腰椎和股骨颈的 BMD 均较高。此外,骨质疏松症的患病率随血糖和 HbA1c 升高而显著降低。

【参 考 文 献】

- [1] Zhou H, Mori S, Tanaka M, et al. A missense single nucleotide polymorphism, V114I of the Werner syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese population [J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2015, 33(6):694-700.
- [2] Zhou S, Ma J, Shen Y, et al. In vitro studies of calcium phosphate silicate bone cements [J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2013, 24(2):355-364.
- [3] Chillala J, Abdelhafiz A. Diabetes in older people [J]. *Pulse*, 2012, 15(5):465.
- [4] Kadam NS, Chiplokhar SA, Khadilkar AV, et al. Prevalence of Osteoporosis in Apparently Healthy Adults above 40 Years of Age in Pune City, India [J]. *Indian Journal of Endocrinology & Metabolism*, 2018, 22(1):67-73.
- [5] Zhou Y, Li Y, Zhang D, et al. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010, 90(3):261-269.
- [6] Yamada C, Fujimoto S, Ikeda K, et al. Relationship of homocysteine and homocysteine-related vitamins to bone mineral density in Japanese patients with type2 diabetes [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2011, 2(3):233-239.
- [7] Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, et al. Biphasic fracture risk in diabetes: A population-based study [J]. *Bone (New York)*, 2007, 40(6):1595-1601.
- [8] 唐翔, 韩万伟, 丁捷. 妊娠期糖尿病女性骨密度及骨代谢干预研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(4): 506-508, 522.
- [9] 聂明剑, 张智海, 冯强, 等. 12 周社区运动干预对绝经后骨质疏松症女性骨密度的影响研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(4): 446-451.
- [10] Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis [J]. *Osteoporosis International*, 2007, 18(4):427-444.
- [11] Parker ED, Liu S, Van HL, et al. The association of whole grain consumption with incident type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study [J]. *Annals of Epidemiology*, 2013, 23(6):321-327.
- [12] Yoon KH, Lee JH, Kim JW, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia: The Lancet [J]. *Lancet*, 2006, 368(9548): 1681-1688.
- [13] Majima T, Komatsu Y, Yamada T, et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type [J]. *Osteoporosis International*, 2005, 16(8):907-913.
- [14] Blanquaert F, Barritault D, Caruelle J P. Effects of heparan-like polymers associated with growth factors on osteoblast proliferation and phenotype expression [J]. *Journal of biomedical materials research*, 1999, 44(1):63-72.
- [15] Sheng MH, Lau KH, Baylink DJ. Role of osteocyte-derived insulin-like growth factor I in developmental growth, modeling, remodeling, and regeneration of the bone [J]. *Journal of Bone Metabolism*, 2014, 21(1):41-54.
- [16] Staruplinde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients—a meta analysis and a methodological study on the effects of glucose on bone markers [J]. *Osteoporosis International*, 2014, 25(6):1697-1708.

(收稿日期: 2018-09-26;修回日期: 2018-10-16)