

· 临床研究 ·

围绝经期骨质疏松症合并 2 型糖尿病患者糖代谢与骨代谢的相关性分析

李达春¹ 周德勇² 邹耀² 黄凯² 刘春雨^{1*}

1. 广西玉林师范学院体育健康学院运动康复专业实验室,广西 玉林 537000

2. 广西玉林市桂南医院骨科,广西 玉林 537000

中图分类号: R581.7 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 06-0893-05

摘要: 目的 探讨围绝经期骨质疏松症(osteoporosis, OP)合并 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者糖代谢与骨代谢的相关性。方法 选取 70 例围绝经期 OP 合并 T2DM 患者、70 例单纯围绝经期 OP 患者和 70 例单纯围绝经期 T2DM 患者,分为研究组、OP 组、T2DM 组。检测受试者糖代谢、骨代谢指标。结果 三组一般资料对比差异均无统计学意义($P>0.05$);三组 FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IS、BGP、ALP、PTH 水平及其异常者占比对比差异均有统计学意义($P<0.05$),研究组 FPG、FINS、HbA1c、血 PTH 水平均明显高于 OP 组和 T2DM 组($P<0.05$),T2DM 组 FPG、FINS、HbA1c 水平均明显高于 OP 组($P<0.05$),糖代谢指标异常者占比对比为研究组>T2DM 组>OP 组,BGP、ALP 和 PTH 异常者占比对比为研究组>OP 组>T2DM 组;研究组 HOMA-IS、BGP、ALP 均明显低于 OP 组和 T2DM 组($P<0.05$),T2DM 组 HOMA-IS 明显低于 OP 组($P<0.05$),OP 组 BGP、ALP 均明显低于 T2DM 组($P<0.05$);研究组中 FPG、FINS、HbA1c 与 BGP、ALP 均呈负相关($r<0, P<0.05$),与 PTH 均呈正相关($r>0, P<0.05$),HOMA-IS 与 BGP、ALP 均呈正相关($r>0, P<0.05$),与 PTH 呈负相关($r<0, P<0.05$)。结论 围绝经期 OP 合并 T2DM 患者中多数均可出现糖代谢和 BGP、ALP、PTH 骨代谢异常,且上述糖代谢与骨代谢指标均存在相关性。

关键词: 围绝经期;骨质疏松症;2 型糖尿病;糖代谢;骨代谢

Analysis of the correlation between glucose metabolism and bone metabolism in patients with perimenopausal osteoporosis and type 2 diabetes mellitus

LI Dachun¹, ZHOU Deyong², ZOU Yao², HUANG Kai², LIU Chunyu^{1*}

1. Laboratory of Sports Rehabilitation, School of Physical Education and Health, Yulin Normal University, Yulin 537000

2. Department of Orthopaedics, Guilin Hospital, Yulin 537000, China

* Corresponding author: LIU Chunyu, Email: alljs@163.com

Abstract: **Objective** To explore and to analyze the correlation between glucose metabolism and bone metabolism in perimenopausal osteoporosis (OP) patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Seventy perimenopausal OP patients with T2DM, 70 perimenopausal patients with OP only, and 70 perimenopausal patients with T2DM only were divided into study group, OP group, and T2DM group, respectively. Glucose metabolic indexes and bone metabolic indexes were detected. **Results** There was no significant difference in the general data among the three groups ($P>0.05$). The levels of FPG, FINS, HbA1c, HOMA-IS, BGP, ALP, PTH, and the ratio of abnormality among the three groups were statistically significant ($P<0.05$). The levels of FPG, FINS, HbA1c, and PTH in the study group were significantly higher than those in OP group and T2DM group ($P<0.05$). The levels of FPG, FINS, and HbA1c in T2DM group were significantly higher than those in OP group ($P<0.05$). The level of PTH in OP group was significantly higher than that in T2DM group ($P<0.05$). HOMA-IS, BGP, and ALP in study group were significantly lower than those in OP group and T2DM group ($P<0.05$). HOMA-IS in T2DM group was significantly lower than that in OP group ($P<0.05$). BGP and ALP in OP group were significantly lower than those in T2DM group ($P<0.05$). Comparing the proportions of abnormal glycol-metabolic indexes, study group>T2DM group>OP group. Comparing the proportions of abnormal BGP, ALP and PTH, the study group> OP group>T2DM group. In the study group, FPG, FINS, and HbA1c were negatively correlated with BGP and ALP ($r<0, P<0.05$), but were positively correlated with PTH ($r>0, P<0.05$). HOMA-IS was

* 通信作者: 刘春雨, Email: alljs@163.com

positively correlated with BGP and ALP ($r>0$, $P<0.05$), but was negatively correlated with PTH ($r<0$, $P<0.05$). **Conclusion** Most of the perimenopausal OP patients with T2DM may have abnormal glucose metabolism and bone metabolism of BGP, ALP and PTH, and the above-mentioned glucose metabolism and bone metabolism indicators are correlated.

Key words: peri-menopause period; osteoporosis; type 2 diabetes mellitus; glycol-metabolism; bone metabolism

骨质疏松症(osteoporosis, OP)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)均是临床常见的疾病,随着OP和T2DM的发病率不断增长,围绝经期OP合并T2DM的发生人数也越来越多,可危害肾脏、心脑血管等多个系统的健康^[1]。研究发现^[2],围绝经期女性T2DM患者并发OP的风险较高,且围绝经期OP患者并发T2DM的风险也比较高。有报道指出^[3],围绝经期OP伴T2DM患者糖代谢和骨代谢均存在不同程度的糖代谢、骨代谢异常。围绝经期OP伴T2DM患者中糖代谢与骨代谢变化多呈同步性^[4-5]。鉴于此,本研究将展开以下临床研究,以期为临床治疗总结经验。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2016年9月至2018年9月收治的70例围绝经期OP伴T2DM患者作为研究组,配对选取同时间段医院收治的70例单纯围绝经期OP患者和70例单纯围绝经期T2DM患者,分别作为OP组、T2DM组。纳入标准:均为围绝经期女性,OP组、T2DM组分别符合相关诊断标准^[6-7],其中T2DM诊断标准:空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L,或者餐后2 h血糖(2 h PG)≥11.1 mmol/L或者随机血糖≥11.1 mmol/L;OP诊断标准:发生脆性骨折,骨密度(bone mineral density, BMD)T-Score≤-2.5 SD。各研究组均符合上述2项诊断标准,近3个月内仅接受过饮食调整、运动干预等基础治疗,均对本研究知情且自愿签订同意书;排除标准:合并其它类型内分泌疾病者,性激素水平紊乱或代谢障碍者,合并肝肾功能损害者,罹患恶性肿瘤者。本次研究经医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 糖代谢指标检测:包括FPG、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素敏感指数(HOMA-IS),其中FPG采用葡萄糖氧化酶法测定;FINS采用放射性同位素免疫标记法测定;HbA1c采用阳离子交换色谱法测定;HOMA-IS=22.5/[FPG(mmol/L)×FINS(mIU/L)]。所用试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。FPG正常水平:3.9~6.1 mmol/L;FINS正常水平:3.0~24.9 mIU/L;HbA1c正常水平:6.1%~7.9%;HOMA-IS正常水平:1。

1.2.2 骨代谢指标检测:包括骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(ALP)、甲状旁腺素(PTH)水平,采用离子选择电极法直接测定血Ca、血P的水平;采用气相色谱法测定血BGP水平;采用双抗体夹心酶联免疫法测定血ALP水平;采用酶联免疫吸附试验法测定血PTH水平。所用试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。BGP正常水平:4.8~10.2 μg/L;ALP正常水平:女性50~135 U/L、男性45~125 U/L;PTH正常水平:<70 pg/mL。

1.3 统计学分析

通过SPSS 22.0统计软件进行统计学检验,计量资料($\bar{x}\pm s$)多样本间对比以单因素方差分析,并以SNK-q检验;计数资料(%)多样本和2样本计数资料均以 χ^2 检验;采用Pearson分析相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料对比

三组一般资料对比差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 三组一般资料对比

Table 1 Comparison of the general information among the three groups

组别	例数	平均年龄/岁	月经初潮年龄/岁	孕次		生育史		文化程度		
				<3次	≥3次	有	无	小学及以下	中学	专科及以上
研究组	70	49.76±5.35	12.32±1.04	46/65.71	24/34.29	68/97.14	2/2.86	11/15.71	32/45.71	27/38.57
OP组	70	50.02±5.27	12.41±1.05	47/67.14	23/32.86	68/97.14	2/2.86	12/17.14	34/48.57	24/34.29
T2DM组	70	50.18±5.32	12.33±1.07	45/64.29	25/35.71	69/98.57	1/1.43	10/14.29	35/50.00	25/35.71
F值/ χ^2 值/Z值		0.402	0.521	0.171	0.042	0.315				
P值		0.578	0.406	0.891	0.878	0.685				

2.2 三组糖代谢指标对比

三组 FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IS 糖代谢指标水平、异常者占比对比差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) , 研究组 FPG、FINS、HbA1c 水平均明显高于 OP 组和 T2DM 组 ($P < 0.05$), T2DM 组水平均明显

高于 OP 组 ($P < 0.05$), 研究组 HOMA-IS 水平明显低于 OP 组和 T2DM 组 ($P < 0.05$), T2DM 组明显低于 OP 组 ($P < 0.05$), 糖代谢指标异常者占比对比为研究组均>T2DM 组>OP 组, 见表 2。

表 2 三组糖代谢指标对比

Table 2 Comparison of the glucose metabolism indexes among the three groups

组别	例数	FPG/(mmol/L)	FINS/(mIU/L)	HbA1c/%	HOMA-IS
研究组	70	9.12±0.78	11.39±1.52	10.13±1.07	0.22±0.05
OP 组	70	7.25±0.65 ^a	6.71±1.56 ^a	6.88±1.01 ^a	0.46±0.08 ^a
T2DM 组	70	8.17±0.82 ^a	8.93±1.45 ^a	8.96±1.05 ^a	0.31±0.06 ^a
<i>F</i> 值		125.679	132.685	53.135	52.197
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

续表:

组别	例数	FPG 升高	FINS 升高	HbA1c 升高	HOMA-IS 降低
研究组	70	68(97.14)	69(98.57)	61(87.14)	60(85.71)
OP 组	70	10(14.29) ^a	11(15.71) ^a	9(12.86) ^a	7(10.00) ^a
T2DM 组	70	59(84.29) ^{ab}	60(85.71) ^{ab}	50(71.43) ^{ab}	50(71.43) ^{ab}
χ^2 值		17.803	17.729	10.938	10.674
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与研究组对比,^a $P < 0.05$;与 OP 组对比,^b $P < 0.05$ 。

2.3 三组骨代谢指标对比

三组血 BGP、ALP、PTH 水平对比差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中研究组血 BGP、ALP 水平均明显低于 OP 组和 T2DM 组 ($P < 0.05$), OP 组均低

于 T2DM 组 ($P < 0.05$), 研究组血 PTH 水平高于 OP 组和 T2DM 组 ($P < 0.05$), OP 组高于 T2DM 组 ($P < 0.05$), BGP、ALP 和 PTH 异常者占比对比为研究组>OP 组>T2DM 组, 见表 3。

表 3 三组骨代谢指标对比

Table 3 Comparison of the bone metabolism indexes among the three groups

组别	例数	BGP/(ng/L)	ALP/(U/L)	PTH/(pmol/L)
研究组	70	11.02±1.71	68.05±4.02	46.32±4.01
OP 组	70	13.20±2.01 ^a	74.81±4.15 ^a	36.28±3.75 ^a
T2DM 组	70	19.86±2.46 ^{ab}	80.09±4.20 ^{ab}	29.71±3.56 ^{ab}
<i>F</i> 值		445.369	187.231	415.211
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

续表:

组别	例数	BGP 降低	ALP 降低	PTH 升高
研究组	70	55(78.57)	60(85.71)	58(82.86)
OP 组	70	43(61.43) ^a	49(70.00) ^a	46(65.71) ^a
T2DM 组	70	7(10.00) ^{ab}	10(14.29) ^{ab}	8(11.43) ^{ab}
χ^2 值		12.396	14.517	14.603
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:与研究组对比,^a $P < 0.05$;与 OP 组对比,^b $P < 0.05$ 。

2.4 研究组中糖代谢和骨代谢指标的相关性分析

FPG、FINS、HbA1c 与 BGP、ALP 均呈负相关 ($r < 0, P < 0.05$), 与 PTH 均呈正相关 ($r > 0, P < 0.05$), HOMA-IS 与 BGP、ALP 均呈正相关 ($r > 0, P < 0.05$), 与 PTH 均呈负相关 ($r < 0, P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

有报道显示^[8-9], 围绝经期 OP 伴 T2DM 患者的临床治疗难度大, 需同时注重骨代谢和糖代谢指标的改善, 方能达到预期的疗效。在此类患者中, 常由

表4 研究组中糖代谢和骨代谢指标的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between glucose metabolism and bone metabolism indexes in the study groups

糖代谢	BGP		ALP		PTH	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
FPG	-0.867	0.001	-0.845	0.001	0.865	0.014
FINS	-0.874	0.017	-0.767	0.001	0.892	0.015
HbA _{1c}	-0.853	0.034	-0.872	0.001	0.810	0.029
HOMA-IS	0.984	0.005	0.811	0.007	-0.902	0.007

于血糖水平控制效果不佳而影响骨代谢指标的改善和骨密度的增加,难以达到理想的疗效,且骨代谢指标改善效果不佳也可能会影响血糖指标的控制成效^[10]。

本次研究中,三组糖代谢相关指标水平对比差异均有统计学意义($P<0.05$),且研究组FPG、FINS、HbA_{1c}水平均>T2DM组>OP组,研究组HOMA-IS水平<T2DM组<OP组,上述糖代谢指标异常者占比对比为研究组>T2DM组>OP组,可知在围绝经期OP合并T2DM患者中糖代谢指标均存在明显的异常,且较单纯T2DM患者的异常程度更为严重,而单纯T2DM患者糖代谢指标的异常程度较单纯OP患者明显加重。本研究结果与既往相关报道结果均一致^[11-12],造成上述结果的原因可能为:围绝经期OP可影响胰岛素和胰岛素样生长因子的活性,进而影响胰岛素受体的磷酸化,削弱机体对葡萄糖的摄取能力,导致葡萄糖调节受损。在围绝经期OP患者中,血清性激素水平和甲状腺素水平平均呈代谢紊乱,诱发内分泌系统功能紊乱,增加糖代谢紊乱的风险并加重T2DM患者糖代谢异常。

此外,本研究中研究组血BGP、ALP水平均<OP组<T2DM组,研究组血PTH水平均>OP组>T2DM组,BGP、ALP和PTH异常者占比对比为研究组>OP组>T2DM组,可知在围绝经期OP合并T2DM患者中血BGP、ALP、PTH水平明显异常,且较单纯围绝经期OP患者更严重,而单纯围绝经期OP患者上述骨代谢指标的异常程度较单纯T2DM患者明显加重。在围绝经期OP伴T2DM患者中可由于糖代谢水平紊乱影响脂代谢,导致骨质中有大量脂质沉积,促使骨骼血管床发生变性,并导致骨髓和骨干的血流量显著减少,影响骨组织及神经对正常营养物质的吸收,进而导致骨量减少,骨密度下降,并影响骨代谢状态^[13]。T2DM可影响骨代谢,增加OP的发生风险,其中原因主要为:血糖水平升高可减弱成骨细胞和破骨细胞的活性,骨转化速率下降,引发骨代谢异常,延缓骨转化速率,进而促使骨脆性增加、骨

质量下降;另一方面,伴T2DM的患者可由于血糖长期处于较高水平,糖代谢长期处于紊乱状态影响微循环状态,甚至可导致微循环障碍,也可因此影响骨代谢指标。

在本研究中研究组患者FPG、FINS、HbA_{1c}与BGP、ALP、HOMA-IS及PTH均呈负相关($r<0, P<0.05$),FPG、FINS、HbA_{1c}与PTH、HOMA-IS及BGP、ALP均呈正相关($r>0, P<0.05$),可知围绝经期OP伴T2DM患者中糖代谢与骨代谢状态有紧密的关系,二者可相互影响。T2DM中过多的脂质沉积可导致髓腔内的血管受压,缩小血窦面积,引发骨髓微循环转改,骨细胞活性也显著下降,进而影响骨代谢;过氧化物酶增殖物激活受体γ的活性增加可促使骨髓基质干细胞分化为脂肪细胞,控制其向成骨细胞的分化,可影响骨代谢^[14];糖代谢异常可引发氧化应激反应,进而控制成骨细胞的活性,增强破骨细胞的活性,也可影响骨代谢。而骨代谢可影响胰岛素的分泌和胰腺β细胞的增殖,进而可影响机体对胰岛素的敏感性^[15]。

综上,在围绝经期OP合并T2DM患者中,多数糖代谢和血BGP、ALP、PTH骨代谢指标水平均存在异常,其糖代谢紊乱程度较单纯T2DM患者加重,其骨代谢紊乱程度较单纯OP患者加重,且糖代谢指标与上述骨代谢指标均有明显的相关性。当然,本研究仍存在明显不足:针对围绝经期OP合并T2DM患者应如何规范、有效地控制糖代谢指标,并改善骨代谢指标,仍缺乏统一的标准,需进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] Samelson EJ, Demissie S, Cupples LA, et al. Diabetes and deficits in cortical bone density, microarchitecture, and bone size: framingham HR-pQCT study [J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(1):54-62.
- [2] 陈巧云, 鄢新民, 胡继红, 等. 糖尿病合并骨质疏松与糖尿病微血管并发症的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(3):411-415.
- [3] Assaf AR, Bushmakina AG, Joyce N, et al. The relative burden of menopausal and postmenopausal symptoms versus other major conditions: a retrospective analysis of the medical expenditure panel survey data [J]. Am Health Drug Benefits, 2017, 10(6): 311-321.
- [4] Lian XL, Zhang YP, Li X, et al. Exploration on the relationship between the elderly osteoporosis and cardiovascular disease risk factors [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(19): 4386-4390.
- [5] Liang J, Lian S, Qian X, et al. Association between bone mineral density and pancreatic β-cell function in elderly men and

- postmenopausal women [J]. J Endocr Soc, 2017, 1 (8): 1085-1094.
- [6] 张媛.骨质疏松症防治指南 [M].北京:人民卫生出版社, 2012;142-145.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中国糖尿病杂志, 2014, 30(8):893-942.
- [8] 应大文, 刘芳. 血清 Omentin-1 水平与 2 型糖尿病并发骨质疏松症的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23 (2):141-144.
- [9] Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6 (6):445-454.
- [10] Liu CT, Sahni S, Xu H, et al. Long-term and recent weight change are associated with reduced peripheral bone density, deficits in bone microarchitecture, and decreased bone strength: the framingham osteoporosis study [J]. J Bone Miner Res, 2018, 33 (10):1851-1858.
- [11] 易云平, 张思伟, 潘虹. 老年 2 型糖尿病骨质疏松相关因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23 (1):59-61.
- [12] Wen J, Tang K, Zhu F, et al. Is retinal microvascular abnormalities an independent risk factor of vertebral fractures? A prospective study from a chinese population [J]. JBMR Plus, 2017, 1(2):107-115.
- [13] Wang L, Li T, Liu J, et al. Association between glycosylated hemoglobin A1c and bone biochemical markers in type 2 diabetic postmenopausal women: a cross-sectional study [J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19 (1):31.
- [14] Aleksova J, Ng KW, Jung C, et al. Bone health in chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a clinical case seminar and update [J]. Intern Med J, 2018, 48(12):1435-1446.
- [15] Hackett G. Type 2 diabetes and testosterone therapy [J]. World J Mens Health, 2019, 37 (1):31-44.

(收稿日期: 2019-04-16; 修回日期: 2019-07-16)

(上接第 892 页)

之间的因果关系, 尽管检测到了关联。因此, 尚不清楚体脂百分比的增加是否会直接导致骨密度降低, 还需要进一步的前瞻性研究;其次, 仅根据体脂百分比分析体脂与 BMD 之间的关系, 并且未研究瘦体重、腹部肥胖或内脏肥胖与 BMD 之间的关系;第三, 女性绝经时间对骨密度影响显著。本研究未对绝经的确切时间进行调查, 所以无法根据更年期评估 BMD;最后, 没有调查 BMD 与钙摄入量、血清维生素 D 和血清雌激素水平之间的相关性。

综上, 中国正常体重中年男性和女性的 BMD 与体脂百分比呈负相关, 而这种关联在男性中比在女性中更为突出。

【参考文献】

- [1] Kim J, Kwon H, Heo BK, et al. The association between fat mass, lean mass and bone mineral density in premenopausal women in Korea: A cross-sectional study [J]. Korean Journal of Family Medicine, 2018,39 (2): 74-84.
- [2] Hardy DS, Stallings DT, Garvin JT, et al. Anthropometric discriminators of type 2 diabetes among white and black American adults [J]. Journal of Diabetes, 2017,9 (3): 296-307.
- [3] Kang YS, Kim SH, Kim JC. Effects of swimming exercise on high-fat diet-induced low bone mineral density and trabecular bone microstructure in rats [J]. J Exerc Nutrition Biochem, 2017,21 (2): 48-55.
- [4] Shin D, Kim S, Kim KH, et al. Importance of fat mass and lean mass on bone health in men: the fourth korean national health and nutrition examination survey (KNHANES IV) [J]. Osteoporosis International, 2014,25 (2): 467-474.
- [5] Mee Kyung K, Kyungdo H, Hyuk-Sang K, et al. Normal weight obesity in Korean adults [J]. Clinical Endocrinology, 2014,80 (2): 214-220.
- [6] Gülcüyüşel M, Hoes JN, Bultink I, et al. Glucocorticoids, Inflammation and Bone [J]. Calcif Tissue Int, 2018,102 (3): 1-15.
- [7] Lee DW, Cho MS, Choe EY, et al. Epicardial fat thickness and bone mineral content: the healthy twin study in Korea [J]. Journal of Epidemiology, 2018,28 (5): 253-259.
- [8] 王丹丹, 刘云峰, 兰丽珍, 等. 颈围、体质质量指数与骨矿总量、骨密度的相关性 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017,10 (4): 356-361.
- [9] Zhu K, Hunter M, James A, et al. Discordance between fat mass index and body mass index is associated with reduced bone mineral density in women but not in men: the Busselton Healthy Ageing Study [J]. Osteoporosis International, 2017, 28 (1): 259-268.
- [10] Gonnelli S, Caffarelli C, Tanzilli L, et al. The associations of body composition and fat distribution with bone mineral density in elderly Italian men and women [J]. Journal of Clinical Densitometry, 2013,16 (2): 168-177.

(收稿日期: 2019-05-22; 修回日期: 2019-07-02)