

· 论著 ·

老年 2 型糖尿病患者血红蛋白与骨质疏松的相关性研究

修双玲^{1,2*} 孙丽娜¹ 穆志静¹ 赵蕾¹ 韩青¹

1.首都医科大学宣武医院内分泌科,北京 100053

2.首都医科大学老年医学系,北京 100069

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 01-0036-04

摘要: 目的 研究老年 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 住院患者血红蛋白(hemoglobin, Hb) 与骨质疏松的关系。方法 纳入首都医科大学宣武医院内分泌科住院的老年 T2DM 病例 498 例, 测量患者的骨密度, 分为骨质疏松组(160 例) 和非骨质疏松组(338 例)。测定 Hb、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、25 羟基维生素 D₃(25-hydroxyvitamin D₃, 25-OHD₃)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6) 及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 等。结果 骨质疏松组体质量指数(body mass index, BMI)、25-OHD₃、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、Hb 水平显著低于非骨质疏松组($P < 0.001$), 而年龄显著高于非骨质疏松组($P = 0.017$)。骨质疏松组患者贫血患病率(25.00%) 显著高于非骨质疏松组(16.57%) ($P = 0.026$)。多元 Logistic 回归分析显示, 女性、BMI、Hb 为骨质疏松的独立影响因素(分别为 $OR = 3.10, P < 0.001$; $OR = 0.86, P < 0.001$; $OR = 0.90, P = 0.018$)。结论 Hb 水平与老年 T2DM 患者骨质疏松的发生显著相关。

关键词: 骨质疏松; 2 型糖尿病; 血红蛋白; 贫血**The study of the association between hemoglobin and osteoporosis in older patients with type 2 diabetes**XIU Shuangling^{1,2*}, SUN Li'na¹, MU Zhijing¹, ZHAO Lei¹, HAN Qing¹

1.Department of Endocrinology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053

2.Department of Geriatrics, Capital Medical University, Beijing 100069, China

* Corresponding author: XIU Shuangling, Email: xiushuangling@126.com

Abstract: Objective To study the association between hemoglobin (Hb) and osteoporosis in elder patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 498 elder people with T2DM who admitted to the Department of Endocrinology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University were included in the study. The participants were divided into osteoporosis group ($n = 160$) and non-osteoporosis group ($n = 338$) according to the measurement of the bone mineral density. The levels of Hb, fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), 25-hydroxyvitamin D₃ (25-OHD₃), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) were measured. **Results** The body mass index (BMI), 25-OHD₃, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and Hb levels in the osteoporosis group were significantly lower than those in the non-osteoporosis group ($P < 0.001$), but age was much higher in the osteoporosis group ($P = 0.017$). The prevalence of anemia was significantly higher in the osteoporosis group (25.00% vs 16.57%, $P = 0.026$). Multivariate logistic regression analysis showed that female, BMI, and Hb levels were independent influencing factors for osteoporosis ($OR = 3.10, P < 0.001$; $OR = 0.86, P < 0.001$; $OR = 0.90, P = 0.018$, respectively). **Conclusion** Hb levels are significantly associated with the occurrence of osteoporosis in elder adults with T2DM.

Key words: osteoporosis; type 2 diabetes mellitus; hemoglobin; anemia

基金项目:北京市属医院科研培育计划项目(PX2020034)

* 通信作者:修双玲,Email:xiushuangling@126.com

骨质疏松症和 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是老年人常见病, 随年龄增长, 骨质疏松和跌倒风险的增加会导致骨折, 进而严重影响患者生活质量并显著增加住院及死亡的风险^[1]。

研究显示 T2DM 患者的骨折风险明显高于普通人群, T2DM 患者可以在一个比较高的骨密度水平下发生骨折, 但这并不意味着骨密度不能预测 T2DM 患者骨折的风险^[2]。并且, 糖尿病患者骨折后所致的不良结局较血糖正常者更加严重, 因此对于老年 T2DM 患者早期识别并发现高危人群非常重要^[3]。

北京市大于 65 岁社区老年人群研究发现, 贫血的患病率高达 14.8%, 并发现贫血的患病率随年龄增长而增加^[4]。Gauci 等^[5]报道 T2DM 患者至少使贫血的风险增加 2 倍。骨质疏松的危险因素包括年龄、性别、维生素 D 水平、肌肉力量和营养状态等^[6]。多项国外老年人群研究发现, 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 及贫血与骨密度、骨质疏松存在相关性^[7]。但亦有研究发现, 骨密度与 Hb 水平之间并无相关性^[8]。然而既往研究大多在一般老年人群中进行, 目前国内外极少有报道老年 T2DM 人群中 Hb 与骨质疏松的相关性。因此, 本文旨在探索老年 T2DM 患者 Hb 与骨质疏松的关系, 以利于临床医生对老年 T2DM 人群骨质疏松的早期筛查和治疗。

1 对象和方法

1.1 研究对象

采用方便抽样法, 纳入 2017 年 10 月至 2019 年 8 月首都医科大学宣武医院内分泌科住院收治的 498 例年龄 ≥ 60 岁的 T2DM 患者作为研究对象。所有患者符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准。排除糖尿病急性并发症者、急性炎症、伴严重肝肾功能不全者、癌症及 1 型糖尿病和其他特殊类型糖尿病患者。影响骨代谢的疾病, 如甲亢、皮质醇增多症、结缔组织病及服用糖皮质激素者亦被排除。根据骨密度 (bone mass density, BMD) 结果将受试者分为骨质疏松组 (160 例) 和非骨质疏松组 (338 例)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料及实验室检查: 研究者记录患者的病史、合并疾病及用药状况。测定受试者的身高、体重并计算体质量指数 (body mass index, BMI): 体重/身高² (kg/m²)。

入院第二日空腹采集静脉血测定生化指标及血常规、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、血肌酐、Hb。高压液相法测定糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)。酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 25 羟基维生素 D₃ (25-hydroxyvitamin D₃, 25-OHD₃) 水平。并且同时测定

炎症指标 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 及白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)。测定空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、空腹 C 肽, 并计算胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR): $FPG \times FINS / 22.5$ ^[9]。使用慢性肾脏病流行病学合作研究 (CKD-EPI) 公式计算估计肾小球滤过率 [estimated glomerular filtration rate, eGFR, mL/(min · 1.73 m²)]^[10]。

1.2.2 骨质疏松及贫血的诊断标准: 用双能 X 线吸收仪 (LUNAR iDXA, 美国) 进行骨密度测定。骨质疏松的诊断采用 1994 年 WHO 推荐的诊断标准: 如有 1 个或者 1 个以上部位 T 值 < -2.5 为骨质疏松症; $-1 \leq T$ 值 ≤ -2.5 为骨量减少; T 值 > -1 为骨量正常^[11]。根据 WHO 诊断标准, 贫血定义为男性 Hb < 13 g/dL, 女性 Hb < 12 g/dL^[5]。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 21.0 软件完成统计分析。正态分布检验应用 Kolmogorov-Smirnov 检验方法, 符合正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用独立样本 t 检验进行分析。不符合正态分布的计量资料以中位数 (P25, P75) 表示, 比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例 (%) 表示, 比较采用卡方检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响骨质疏松的相关因素。Pearson 简单相关法进行 BMD 与各影响因素的相关分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

本研究中 32.13% (160/498) 的患者为骨质疏松症, 19.28% (96/498) 的患者为贫血。贫血组骨质疏松患病率 (41.66%) 显著高于非贫血组 (29.85%) ($P = 0.026$)。骨质疏松组 BMI、eGFR、25-OHD₃、Hb 水平显著低于非骨质疏松组 ($P < 0.05$), 年龄显著高于非骨质疏松组 ($P = 0.017$) (表 1)。骨质疏松患者贫血患病率 (25.00%) 显著高于非骨质疏松组 (16.57%) ($P = 0.026$)。2 组患者的 FBG、HOMA-IR、HbA1c、CRP、IL-6 水平无显著差别。

2.2 各部位 BMD 与骨质疏松危险因素的相关性

Pearson 单因素相关分析显示, Hb 水平与腰椎 BMD、右股骨颈及右全髋 BMD 显著正相关 ($r = 0.229, P < 0.001$; $r = 0.309, P < 0.001$; $r = 0.288, P < 0.001$)。BMI 亦与各部位的 BMD 呈正相关。年龄与右全髋及右股骨颈 BMD 呈负相关, 而 eGFR、25-

OHD₃ 与这两部位 BMD 呈正相关 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	非骨质疏松组	骨质疏松组	$F/z/\chi^2$	P
例数	338	160	—	—
年龄/岁	66.90±6.53	68.65±8.07	14.074	0.017
性别(男/女)	206/132	49/111	39.960	0.000
BMI(kg/m ²)	26.34±3.46	24.50±3.71	1.706	0.000
FBG(mmol/L)	9.43±3.55	9.31±3.93	1.719	0.747
HOMA-IR	5.03(2.73, 8.70)	4.27(2.75, 10.55)	-0.108	0.914
HbA1c/%	8.57±1.90	8.60±1.91	0.087	0.876
Hb(g/L)	137.68±16.07	129.69±14.69	1.919	0.000
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	93.91±27.06	83.86±29.87	1.438	0.000
25-OHD ₃ (ng/mL)	21.13±8.78	19.40±8.04	2.155	0.036
CRP(mg/L)	2.25(1.55, 3.79)	2.38(1.39, 4.17)	-0.347	0.729
IL-6(pg/mL)	3.77(2.46, 6.25)	4.47(2.69, 6.36)	-1.875	0.061
腰椎 BMD(g/cm ²)	1.20±0.19	0.96±0.15	11.703	0.000
右股骨颈 BMD(g/cm ²)	0.94±0.13	0.75±0.13	2.364	0.000
右全髋 BMD(g/cm ²)	1.01±0.14	0.80±0.13	1.905	0.000
贫血(n, %)	56(16.57)	40(25.00)	4.962	0.026

注: BMI: 体质指数; FBG: 空腹血糖; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; HbA1c: 糖化血红蛋白; Hb: 血红蛋白; 25-OHD₃: 25 羟基维生素 D₃; IL-6: 白细胞介素 6; CRP: C 反应蛋白; BMD: 骨密度。HOMA-IR、CRP、IL-6 呈非正态分布, 以中位数(P25, P75)表示。

表 2 骨密度与骨质疏松相关因素 Pearson 分析

Table 2 The Pearson correlation between bone mass density and related factors associated with osteoporosis

项目	右全髋骨密度		右股骨颈骨密度		腰椎骨密度	
	r	P	r	P	r	P
年龄	-0.139	0.002	-0.179	0.000	-0.071	0.117
BMI	0.330	0.000	0.239	0.000	0.234	0.000
eGFR	0.155	0.000	0.191	0.000	-0.013	0.768
Hb	0.288	0.000	0.309	0.000	0.229	0.000
25-OHD ₃	0.195	0.000	0.205	0.000	0.060	0.191

2.3 老年住院 T2DM 患者骨质疏松的多元 Logistic 回归分析

以本研究资料为样本, 建立非条件 Logistic 回归模型, 以是否骨质疏松为因变量, 赋值: 1 = 骨质疏松, 0 = 非骨质疏松。以表 1 中 $P < 0.05$ 的指标为自变量, 共 5 个, 分别为性别、年龄、BMI、Hb、25-OHD₃、eGFR。回归过程采用逐步后退法, 以进行自变量的选择和剔除, 设定 α 剔除 = 0.10, α 入选 = 0.05。回归结果显示女性、BMI、Hb 为骨质疏松的独立影响因素(分别为 OR = 3.10, $P < 0.001$; OR = 0.86, $P < 0.001$; OR = 0.90, $P = 0.018$), 见表 3。

3 讨论

本研究结果显示老年住院 T2DM 患者骨质疏松症的患病率为 30.89%。贫血组骨质疏松症的患病

表 3 骨质疏松影响因素的多元 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of risk factors associated with osteoporosis

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P 值
性别	1.131	0.231	23.98	3.10(1.97~4.87)	0.000
BMI	-0.154	0.031	24.52	0.86(0.81~0.91)	0.000
Hb	-0.132	0.029	22.38	0.90(0.85~0.97)	0.018

率(41.66%)显著高于非贫血组(29.85%)。Hb 水平与骨密度相关, 在调整潜在影响因素后, 贫血是老年 T2DM 患者骨质疏松独立危险因素。

贫血是一种常见疾病, 尤其在老年人群中, 患病率高达 20% 以上^[12]。慢性、轻度贫血因为缺乏明显的症状与体征而未引起临床医师足够的重视。近期的研究发现贫血可以影响骨代谢, 使骨密度下降, 从而增加骨质疏松的风险^[7]。与本研究结果一致, Korkmaz 等^[7]在土耳其绝经后妇女的研究发现贫血组较 Hb 水平正常组 BMD 更低, Hb 水平与 BMD 呈正相关, 贫血是骨密度降低的独立危险因素。既往极少有老年 T2DM 患者贫血与骨质疏松关系的相关报道。与上述一般人群研究结果类似, 本研究在老年 T2DM 人群中发现 Hb 水平与骨密度相关, 贫血是老年 T2DM 患者骨质疏松的独立危险因素。但由于本研究为横断面研究, 因此不能判断贫血与骨质疏松的因果关系。本研究未考虑贫血的病因及分类, 因此贫血可能是骨质疏松的伴随现象。未来需

要设计完善的前瞻性研究去进一步证实两者的关系。

贫血与骨质疏松相关的可能机制为缺氧可以导致破骨细胞增加,进而引起骨吸收增加。主要是低氧条件影响缺氧诱导因子 1 α 、缺氧诱导因子 2 α 及 IL-6 等内源性调节因子的活性及表达,这可导致破骨细胞的形成增加^[13]。另外,慢性炎症可能影响骨密度及 Hb 水平,促炎症因子可以对血细胞的生成起到抑制作用^[14]。然而,本研究并未发现 CRP 及 IL-6 与骨质疏松的相关性,可能由于不同研究的研究人群不同所致。另外,促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)在骨重建中发挥重要的作用。动物研究发现 EPO 可以引起破骨细胞数量增加,造成骨吸收增加^[15]。

综上所述,老年 T2DM 患者 Hb 水平与骨密度显著相关,低的 Hb 水平会增加骨质疏松的风险。因此,临床医生对于老年 T2DM 患者要注意 Hb 水平,从而早期发现骨质疏松的人群,进而进行早期的干预。

【参 考 文 献】

- [1] 马远征,王以鹏,刘强,等.中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(12):1541-1565.
- [2] Liu JM, Zhu DL, Mu YM, et al. Management of fracture risk in patients with diabetes-Chinese Expert Consensus[J]. J Diabetes, 2019, 11(11):906-919.
- [3] Sellmeyer DE, Civitelli R, Hofbauer LC, et al. Skeletal metabolism, fracture risk, and fracture outcomes in type 1 and type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2016, 65(7):1757-1766.
- [4] 宁尚勇,常乃柏,韩晓燕,等.北京社区居住老年人贫血现状及病因学分析[J].中华内科杂志,2016,55(4):289-292.
- [5] Gauci R, Hunter M, Bruce DG, et al. Anemia complicating type 2 diabetes: Prevalence, risk factors and prognosis[J]. J Diabetes Complicat, 2017, 31(7):1167-1174.
- [6] 修双玲,李亚奥,李恺丽,等.老年女性 2 型糖尿病患者骨密度与握力的相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(3):332-335.
- [7] Korkmaz U, Korkmaz N, Yazici S, et al. Anemia as a risk factor for low bone mineral density in postmenopausal Turkish women[J]. Eur J Intern Med, 2012, 23(2):154-158.
- [8] Wu LY, Yang TC, Kuo SW, et al. Correlation between bone mineral density and plasma lipids in Taiwan[J]. Endocr Res, 2003, 29(3):317-325.
- [9] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28(7):412-419.
- [10] Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 55(4):622-627.
- [11] 雷映红,陈辉,刘菊.老年 2 型糖尿病患者骨密度与炎症因子相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2017, 23(2):213-215.
- [12] Tarqui-Mamani C, Sanchez-Abanto J, Alvarez-Dongo D, et al. Prevalence of anemia and associated factors in elderly residing in peruvian households [J]. Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Publica, 2015, 32(4):687-692.
- [13] 黄研生,牛兴邦,史少岩,等.贫血与骨质疏松相关性的研究进展[J].中国全科医学,2017, 20(15):1911-1914.
- [14] Groarke EM, Young NS. Aging and hematopoiesis[J]. Clinics in Geriatric Medicine, 2019, 35(3):285-293.
- [15] Hiram-Bab S, Liron T, Deshet-Unger N, et al. Erythropoietin directly stimulates osteoclast precursors and induces bone loss [J]. Faseb J, 2015, 29(5):1890-1900.

(收稿日期:2020-04-05;修回日期:2020-05-25)