

· 临床研究 ·

中老年 2 型糖尿病患者骨代谢特点及骨量丢失危险因素分析

李霞¹ 赵同峰¹ 雷涛^{2*}

1. 中山大学附属第六医院内分泌科, 广东 广州 510655

2. 普陀区中心医院内分泌科, 上海 200062

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 01-0105-05

摘要: **目的** 探讨中老年 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者骨代谢特点及骨量丢失危险因素。**方法** 选择中老年 T2DM 患者 612 例(男 296 例,女 316 例),根据骨密度(bone mineral density, BMD)水平分为骨量正常组(108 例)、骨量减少组(281 例)、骨质疏松组(223 例),分析各组差异及其相关性。**结果** 女性患者中,骨质疏松组的年龄、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、I 型前胶原 N-末端肽(procollagen type I N propeptide, PINP)、I 型胶原交联 C-末端肽(collagen type I cross-linked C-telopeptide, CTX)显著增高,体质量指数(body mass index, BMI)、尿酸(uric acid, UA)、25-羟基维生素 D [25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D] 显著降低;腰椎 L₁₋₄ BMD 与 BMI、UA、25(OH)D 正相关,与年龄、PTH、PINP、CTX 负相关。男性患者中,骨质疏松组 PTH 显著增高, BMI 显著降低;腰椎 L₁₋₄ BMD 与 BMI、UA 正相关,与 PTH 负相关。Logistic 回归分析显示高龄、高 PTH、高 PINP、低 BMI、低 UA、低 25(OH)D 是女性 T2DM 患者骨量丢失的危险因素,高 PTH、低 BMI 是男性骨量丢失的危险因素。**结论** 中老年女性 T2DM 合并骨质疏松患者骨转换水平增高,而男性骨转换水平无显著变化,但两者骨质疏松的发病可能均与低 BMI、高 PTH 水平有关。

关键词: 2 型糖尿病;骨代谢;生化指标;骨量丢失;骨质疏松

Analysis of bone metabolism characteristics and risk factors of bone loss in middle aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus

LI Xia¹, ZHAO Tongfeng¹, LEI Tao^{2*}

1. Department of Endocrinology, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655

2. Department of Endocrinology, Putuo District Center Hospital, Shanghai 200062, China

* Corresponding author; LEI Tao, Email: 13611756518@126.com

Abstract: **Objective** To analyze bone metabolism characteristics and risk factors of bone loss in middle aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Six hundred and twelve T2DM patients were divided into 3 groups according to bone mineral density (BMD) level, normal group (108 cases), osteopenia group (281 cases), and osteoporosis group (223 cases). The differences among the groups were analyzed. **Results** In females, age and the levels of parathyroid hormone (PTH), procollagen type I N-propeptide (PINP), and collagen type I cross-linked C-telopeptide (CTX) were significantly higher, but body mass index (BMI), uric acid (UA), and 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] were significantly lower in osteoporosis group. BMD of the lumbar spine₁₋₄ was positively correlated to BMI, UA, and 25(OH)D, but negatively correlated to age, PTH, PINP and CTX. In males, PTH was significantly higher but BMI was significantly lower in osteoporosis group. BMD of the lumbar spine₁₋₄ was positively correlated to BMI and UA but negatively correlated to PTH. Ordinal logistic regression result showed that age, high level of PTH or PINP, low levels of BMI, UA, or 25(OH)D were risk factors of osteoporosis in females. High level of PTH and low level of BMI were risk factors of osteoporosis in males. **Conclusion** Bone turnover level increases in female osteoporosis patients with type 2 diabetes but it has no significant change in males. However, low BMI and high PTH level are associated with the development of osteoporosis in both female and male patients.

基金项目: 上海市医学重点专科建设项目(ZK2019B16)

* 通信作者: 雷涛, Email: 13611756518@126.com

Key words: type 2 diabetes mellitus; bone metabolism; biochemical markers; bone loss; osteoporosis

随着人口老龄化,糖尿病与骨质疏松发病率逐年增加,严重危害人类健康并给家庭、社会带来沉重的经济负担。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者骨质疏松发病风险高于普通人群^[1],但是具体机制尚未明确。骨代谢生化指标可早期反映骨代谢状态,有助于代谢性骨病的诊治及疗效评估^[2],但是目前关于糖尿病合并骨质疏松患者骨代谢生化指标变化趋势的研究结论不一致。本研究观察不同性别中老年 T2DM 患者骨密度(bone mineral density, BMD)水平变化,分析其与糖脂代谢、骨代谢生化指标的相关性,并进一步探讨不同性别中老年 T2DM 患者骨量丢失的危险因素。

1 材料和方法

1.1 一般资料

收集 2015 年 8 月至 2017 年 4 月在同济大学附属同济医院内分科住院的中老年 T2DM 患者 612 例,其中男性 296 例,女性 316 例,平均年龄(62.04 ± 8.11)岁。纳入标准:按照 1999 年 WHO 糖尿病诊断及分型标准确诊为 T2DM 的患者。排除标准:(1)长期卧床、严重营养不良、肝肾功能异常、肿瘤、急慢性感染;(2)其他内分泌代谢疾病、风湿病、血液病;(3)应用抗骨质疏松药物、糖皮质激素等影响骨代谢药物者。骨质疏松的诊断标准参照 1994 年 WHO 推荐的方法,即受检部位 BMD 与同性别峰值骨密度相比,有一个或一个以上部位的 T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松, $-2.5 < T \text{ 值} \leq -1$ 为骨量减少, T 值 > -1 为骨量正常。根据 BMD 水平分组:骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组。

1.2 方法

收集患者姓名、性别、年龄、身高、体重等资料,计算体质指数(body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高(m^2)。清晨空腹抽取肘静脉血,采用自动生化分析仪测定尿酸(uric acid, UA)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、钙(calcium, Ca)、磷(phosphorus, P)等指标,高压液相色谱法检查糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。采用德国罗氏 E601 电化学发光免疫分析仪测定 I 型前胶原 N-末端肽(procollagen type I N propeptide, PINP)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)。采用美国宝特公司

ELx800 酶标仪测定 I 型胶原交联 C-末端肽(collagen type I cross-linked C-telopeptide, CTX)、25-羟基维生素 D[25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]。采用美国 Hologic Discovery Wi 型双能 X 线骨密度仪测定股骨颈、腰椎 L_{1-4} BMD,由专业人员测定,机器精准定位,尽可能排除人为操作造成的偏差,所有测试结果由该公司配备的软件进行分析。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。正态分布资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用单因素方差分析;非正态分布数据采用四分位数表示,非参数检验比较组间差异。计数资料采用 χ^2 检验分析。根据资料分布类型分别采用 Pearson 相关及 Spearman 秩相关进行相关性分析。采用有序 Logistic 回归分析 T2DM 患者骨量丢失的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同骨量 T2DM 患者性别构成比比较

612 例 T2DM 患者中,骨量正常 108 例(17.7%),骨量减少 281 例(45.9%),骨质疏松 223 例(36.4%),骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组男/女分别为 54/54、154/127、88/135 ($\chi^2 = 11.859, P = 0.003$)。

2.2 女性不同骨量 T2DM 患者临床资料比较

骨质疏松组患者年龄、PINP 显著高于骨量正常组和骨量减少组($P < 0.05$),PTH、CTX 显著高于骨量正常组($P < 0.05$)。骨质疏松组患者 UA 显著低于骨量正常组和骨量减少组($P < 0.05$),BMI 显著低于骨量正常组($P < 0.05$),25(OH)D 显著低于骨量减少组($P < 0.05$)。各组间病程、HbA1c、TG、TC、Ca、P 水平无显著差异($P > 0.05$),见表 1。

2.3 男性不同骨量 T2DM 患者临床资料比较

骨质疏松组患者 PTH 显著高于骨量正常组和骨量减少组($P < 0.05$),BMI 显著低于骨量正常组和骨量减少组($P < 0.05$)。骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组 Ca 水平逐渐降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组间病程、UA、HbA1c、TG、TC、P、25(OH)D、PINP、CTX 水平亦无显著差异($P > 0.05$),见表 2。

表 1 女性不同骨量 T2DM 患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between female T2DM patients with different bone mass

临床指标	骨量正常组 (n=54)	骨量减少组 (n=127)	骨质疏松组 (n=135)	P 值
年龄/岁	55.96±7.35	61.81±7.91 [*]	65.17±7.39 ^{*#}	0.000
病程/年	9.31±6.68	10.51±8.27	10.04±8.09	0.644
BMI/(kg/m ²)	26.14±3.20	25.67±3.88	24.56±4.00 [*]	0.013
HbA1c/%	8.99(7.70,11.07)	9.08(7.67,10.42)	8.80(7.02,10.47)	0.320
UA/(μmol/L)	321.85±72.86	313.25±79.47	277.71±79.04 ^{*#}	0.001
TG/(mmol/L)	2.17±1.54	1.87±1.15	2.02±1.47	0.366
TC/(mmol/L)	5.07±1.24	4.80±1.05	4.98±1.02	0.222
Ca/(mmol/L)	2.20±0.10	2.21±0.09	2.19±0.09	0.458
P/(mmol/L)	1.29±0.21	1.28±0.19	1.25±0.18	0.426
PTH/(pg/mL)	37.24±14.84	41.07±14.35	45.03±17.00 [*]	0.006
25(OH)D/(nmol/L)	37.36±18.16	37.64±14.11	32.45±10.32 [#]	0.004
PINP/(ng/mL)	38.07±16.02	41.83±15.71	47.96±17.52 ^{*#}	0.000
CTX/(ng/mL)	0.26(0.17,0.38)	0.26(0.20,0.43)	0.30(0.22,0.50) [*]	0.026

注:与骨量正常组比较,^{*}P<0.05;与骨量减少组比较,[#]P<0.05。

表 2 男性不同骨量 T2DM 患者临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between male T2DM patients with different bone mass

临床指标	骨量正常组 (n=54)	骨量减少组 (n=154)	骨质疏松组 (n=88)	P 值
年龄/岁	62.72±7.02	61.56±8.31	61.64±7.97	0.640
病程/年	9.72±8.39	8.6±7.53	8.4±8.32	0.594
BMI/(kg/m ²)	25.1±3.84	24.72±3.30	23.57±3.23 ^{*#}	0.012
HbA1c/%	8.15(7.05,9.92)	8.60(7.50,10.00)	8.60(7.40,10.40)	0.362
UA/(μmol/L)	344.35±87.81	337.06±82.60	316.97±85.84	0.108
TG/(mmol/L)	2.14±1.43	1.71±1.19	1.79±1.31	0.104
TC/(mmol/L)	4.49±0.89	4.60±1.08	4.48±0.90	0.604
Ca/(mmol/L)	2.19±0.10	2.18±0.10	2.16±0.1	0.240
P/(mmol/L)	1.19±0.19	1.19±0.18	1.16±0.18	0.551
PTH/(pg/mL)	38.75±12.03	43.34±15.01	49.04±13.60 ^{*#}	0.000
25(OH)D/(nmol/L)	33.29±10.20	36.65±14.03	34.27±11.00	0.154
PINP/(ng/mL)	35.29±13.32	36.22±13.47	35.30±13.38	0.839
CTX/(ng/mL)	0.26(0.21,0.38)	0.28(0.20,0.44)	0.27(0.21,0.46)	0.750

注:与骨量正常组比较,^{*}P<0.05;与骨量减少组比较,[#]P<0.05。

2.4 不同性别 T2DM 患者腰椎 L₁₋₄BMD 相关因素分析

女性 T2DM 患者腰椎 L₁₋₄ BMD 与 BMI、UA、25(OH)D 水平正相关($P<0.05$),与年龄、PTH、PINP、CTX 负相关($P<0.05$)。男性 T2DM 患者腰椎 L₁₋₄ BMD 与 BMI、UA 正相关($P<0.05$),与 PTH 水平负相关($P<0.05$),见表 3。

2.5 不同性别 T2DM 患者骨量丢失的危险因素

以 BMD 分组为因变量,年龄、BMI、UA、PTH、25(OH)D、PINP、CTX 为自变量,采用有序 Logistic 回归分析 T2DM 患者骨量丢失的危险因素,结果显示,高龄($\beta=0.112, P=0.000$)、高 PTH($\beta=0.023, P=0.018$)、高 PINP($\beta=0.027, P=0.004$)、低 BMI($\beta=-0.083, P=0.007$)、低 UA($\beta=-0.005, P=0.000$)、

表 3 不同性别 T2DM 患者腰椎 L₁₋₄BMD 的相关因素分析Table 3 Correlation analysis of lumbar spine L₁₋₄ BMD and other parameters

指标	女性		男性	
	r	P	r	P
年龄	-0.299 [*]	0.000	-0.074	0.210
BMI	0.208 [*]	0.000	0.269 [*]	0.000
UA	0.177 [*]	0.002	0.146 [*]	0.012
PTH	-0.127 [*]	0.028	-0.139 [*]	0.017
25(OH)D	0.120 [*]	0.034	0.019	0.749
PINP	-0.252 [*]	0.000	0.004	0.949
CTX	-0.160 [*]	0.004	-0.082	0.158

低 25(OH)D($\beta=-0.020, P=0.017$)是女性 T2DM 患者骨量丢失的危险因素,高 PTH($\beta=0.036, P=0.000$)、低 BMI($\beta=-0.102, P=0.003$)是男性 T2DM 患者骨量丢失的危险因素。

3 讨论

本研究中 T2DM 患者合并骨质疏松的比例为 36.4%,提示超过 1/3 的中老年 T2DM 患者合并骨质疏松。女性 T2DM 患者中骨质疏松的比例显著高于男性,且随着年龄的增加风险增大,因此,对女性 T2DM 患者更要重视早期筛查骨质疏松并及时治疗。BMI 是骨质疏松的保护因素,这与既往研究报道一致,在骨骼的承受范围内,机械应力刺激使骨骼的载重能力增强,BMD 能保持在较高水平^[3]。在女性患者中,低 UA 水平是骨量丢失的危险因素,腰椎 BMD 与 UA 水平正相关,UA 对骨代谢的有益作用可能与 UA 是内源性的抗氧化剂有关^[4],然而对男性 T2DM 患者的研究中未发现此关联,进一步结果有待大规模研究证实。

日前国际骨质疏松协会推荐使用血清 PINP 和 CTX 作为临床研究的参考骨代谢标志物^[5]。PINP 反映成骨细胞合成骨胶原的能力,而 CTX 反映破骨细胞骨吸收的活性。本研究观察了不同骨量 T2DM 患者 PINP 和 CTX 变化,在女性患者中,骨质疏松组 PINP 和 CTX 显著增高,其与腰椎 BMD 水平呈负相关,并且 PINP 是女性 T2DM 骨量丢失的危险因素。而男性各组间 PINP 和 CTX 水平无显著差异,提示 T2DM 患者骨代谢变化趋势存在性别差异,中老年女性主要表现为高转换型骨质疏松,而男性骨转换水平无显著变化。这可能与中老年女性 T2DM 患者体内雌激素水平降低导致骨代谢活跃,骨重建率增加,骨吸收与骨形成加速有关。PINP 的测定受进食、昼夜节律影响小,是反映骨转换水平的可靠指标,PINP 水平越高,提示骨转换速率越快,越容易出现骨量丢失。

维生素 D 具有优化骨骼重建、增强肌力等作用,临床上常依据血清 25(OH)D 水平判定维生素 D 的营养状况^[6],但是在人群研究中,关于 25(OH)D 与 BMD 的相关性仍存在争议。Man 等^[7]对中国人群 25(OH)D 与 BMD 间关系进行分类汇总,总共 11 项研究入选,其中 5 项认为 25(OH)D 与 BMD 呈正相关,其余 6 项研究未见相关性,研究结果的不一致可能与地域、季节、饮食、文化背景、生活方式等影响有关。本研究中女性 T2DM 合并骨质疏松患者 25(OH)D 水平显著降低,且 25(OH)D 与腰椎 BMD 正相关,但在男性患者中未见到此现象,可能与女性患者更注重防晒等因素有关,维持正常维生素 D 营养状态可能有利于降低女性骨质疏松的发病风险。

PTH 是由甲状旁腺分泌的具有调节 Ca、P 代谢的肽类激素,可通过调节成骨细胞核因子 κ B 受体活化因子配基/骨保护素基因表达,促进破骨细胞的骨吸收作用^[8]。既往研究报道,糖尿病高血糖渗透性利尿作用及早期肾脏高滤过状态导致尿 Ca 排出增多,引起继发性甲状旁腺功能亢进,从而增加骨质疏松风险^[9]。但亦有研究发现,糖尿病患者慢性高血糖状态可抑制 PTH 分泌,导致骨转换降低^[10]。本研究中不同 BMD 组患者血清 Ca、P 水平未见显著差异,但骨质疏松组 PTH 水平显著高于骨量正常组和骨量减少组,PTH 水平与 BMD 呈负相关,进一步 Logistic 回归分析发现 PTH 升高是骨量丢失的危险因素,且这一现象在男女性 T2DM 患者中均存在,提示 T2DM 患者骨质疏松的发病与 PTH 水平升高有关。

综上所述,中老年 T2DM 患者骨代谢生化指标变化趋势及骨量丢失相关危险因素存在性别差异,女性骨质疏松患者骨转换水平增高,而男性骨转换水平无显著变化,但两者骨质疏松的发病均与低 BMI、高 PTH 水平有关,控制理想体重及纠正导致 PTH 升高的继发性因素可能有利于预防骨质疏松。

【参考文献】

- [1] Rathmann W, Kostev K. Fracture risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective database analysis in primary care [J]. J Diabetes Complications, 2015, 29 (6): 766-770.
- [2] Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease [J]. Clin Chem, 2017, 63(2):464-474.
- [3] Głogowska-Szeląg J. Assessment of the relationship between bmd and body mass index BMI in women with postmenopausal osteoporosis [J]. Wiad Lek, 2018, 71(9):1714-1718.
- [4] 修双玲, 孙丽娜, 曹雪霞, 等. 老年男性 2 型糖尿病患者尿酸与骨质疏松的相关性 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(2): 115-119.
- [5] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Biochemical markers of bone turnover as predictors of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: 10-year follow-up of the Taiji cohort [J]. Mod Rheumatol, 2011, 21(6):608-620.
- [6] Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2014, 383(9912):146-155.
- [7] Man PW, van der Meer IM, Lips P, et al. Vitamin D status and bone mineral density in the Chinese population: a review [J]. Arch Osteoporos, 2016, 11(1):11-14.
- [8] Zheng F, Liang H, Liu R, et al. Parathyroid hormone-related protein regulates osteoclast inhibitory lectin expression via

- multiple signaling pathways in osteoblast-like cells [J]. *Endocrine*, 2009, 35(1): 47-56.
- [9] Venkataraman PS, Blick KE, Rao R, et al. Decline in serum calcium, magnesium, and phosphorus values with oral glucose in normal neonates: studies of serum parathyroid hormone and calcitonin[J]. *J Pediatr*, 1986, 108(4): 607-610.
- [10] Al-Jebawi AF, Youssef Agha AH, Al Suwaidi HS, et al. Attenuated PTH responsiveness to vitamin D deficiency among patients with type 2 diabetes and chronic hyperglycemia[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 119-126.
- (收稿日期: 2019-12-06; 修回日期: 2020-06-28)
-
- (上接第 95 页)
- [6] Choi MJ, Chang KJ, Lee JW, et al. Beneficial function of taurine on bone metabolism in alcohol-fed OVX rat model [J]. *Advances in experimental medicine and biology*, 2017: 1059-1069.
- [7] Sabioni P, Le Foll B. Psychosocial and pharmacological interventions for the treatment of cannabis use disorder [J]. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 2019, 17(2): 163-168.
- [8] Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab from clinic and biomechanics [J]. *Osteoporosis International*, 2016, 27(5): 1917-1921.
- [9] 徐伟军, 王明新, 夏文强. 甲状旁腺素联合雌二醇对大鼠骨质疏松的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(2): 260-263, 272.
- [10] Choi MJ, Seo JN. Effect of taurine feeding on bone mineral density and bone markers in rats [J]. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 2013, 776: 51-58.
- [11] Choi MJ, Chang KJ. Effect of dietary taurine and arginine supplementation on bone mineral density in growing female rats [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2013, 776: 335-345.
- [12] Liu TT, Liu DM, Xuan Y et al. The association between the baseline bone resorption marker CTX and incident dysglycemia after 4 years [J]. *Bone research*, 2017, 5: 17020.
- [13] Saha MK, Agrawal P, Saha SG, et al. Evaluation of correlation between salivary calcium, alkaline phosphatase and osteoporosis- A prospective, comparative and observational study [J]. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2017, 11(3): ZC63-ZC66.
- [14] Han Y, Gyung-Ji K, Da S, et al. Calcium supplement derived from gallus gallus domesticus promotes BMP-2/RUNX2/SMAD5 and suppresses TRAP/RANK expression through MAPK signaling activation[J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): 504-512.
- [15] Choi MJ, DiMarco NM. The effects of dietary taurine supplementation on bone mineral density in ovariectomized rats [J]. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 2009, 643: 341-349.
- [16] Rodolfo C, Di Bartolomeo S, Cecconi F. Autophagy in stem and progenitor cells [J]. *Cellular and molecular life sciences*, 2016, 73(3): 475-496.
- [17] Oliver L, Hue E, Priault M, et al. Basal autophagy decreased during the differentiation of human adult mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells and Development*, 2012, 21(15): 2779-2788.
- [18] Wan Y, Zhuo N, Li Y, et al. Autophagy promotes osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cell derived from osteoporotic vertebrae [J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2017, 488(1): 46-52.
- [19] Ma Y, Qi M, An Y, et al. Autophagy controls mesenchymal stem cell properties and senescence during bone aging [J]. *Aging Cell*, 2018, 17(1): 127-138.
- (收稿日期: 2020-03-20; 修回日期: 2020-04-10)