

· 临床研究 ·

住院 2 型糖尿病男性患者骨质疏松相关危险因素分析

刘倩 张捷 申睿婷 张景云 张秋梅*

天津医科大学朱宪彝纪念医院 天津市内分泌研究所 国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室 天津市代谢性疾病重点实验室,天津 300134

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021)10-1486-05

摘要: 目的 分析住院 2 型糖尿病男性患者发生骨量减少及骨质疏松的相关危险因素。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在天津医科大学代谢病医院内分泌科住院的年龄 ≥ 50 岁的 2 型糖尿病男性患者 370 名,排除继发性骨质疏松以及其他影响骨代谢的疾病。应用美国 GE 公司的 LUNAR 双能 X 线骨密度仪测定患者腰椎 $L_1 \sim L_4$ 、股骨颈、全髋部位的骨密度,根据骨密度结果分为骨量正常组、骨量减少组与骨质疏松组,比较 3 组患者的年龄、病程、生化指标、糖尿病并发症等情况,分析引起骨量减少以及骨质疏松的危险因素。应用 SPSS 24.0 进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果 2 型糖尿病合并骨质疏松组男性患者年龄、病程、糖化血红蛋白、TC、LDL-C 以及糖尿病微血管及大血管患病率均高于正常骨量与骨量减少组 ($P < 0.05$)。而 HOMA- β 低于骨量正常与骨量减少组 ($P < 0.05$),将上述结果进行 Logistic 回归分析,结果显示,年龄与糖尿病病程的增加、糖化血红蛋白的升高是住院男性 2 型糖尿病患者发生骨量减少的危险因素。而年龄的增长、糖尿病病程的增加,糖化血红蛋白、低密度脂蛋白的升高、合并微血管与大血管并发症是这些患者发生骨质疏松的危险因素。结论 年龄、病程、HbA1c、LDL-C,合并微血管与大血管并发症可以预测住院 2 型糖尿病男性患者骨质疏松发生风险。

关键词: 2 型糖尿病;骨量减少;骨质疏松;男性

The risk factors related to osteopenia and osteoporosis in male patients with type 2 diabetes in hospitalized

LIU Qian, ZHANG Jie, SHEN Ruiting, ZHANG Jingyun, ZHANG Qiumei*

NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China.

* Corresponding author: Zhang Qiumei; Email: zxyzhangqiumei@126.com

Abstract: Objective To analyze risk factors of osteopenia and osteoporosis in male patients with type 2 diabetes in hospitalized.

Methods We included a total of 370 men with type 2 diabetes who had received DXA and aged above 50 years at Tianjin Metabolic Diseases Hospital between January 2018 to January 2020, excluding secondary osteoporosis and other factors affecting bone metabolism. GE's LUNAR Prodigy dual-energy X-ray bone density instrument was used to measure the BMD of the lumbar spine 1-4, femoral neck and total hip of those patients. According to the BMD values, patients were divided into the groups of normal bone mass, osteopenia and osteoporosis (OP). Compare the differences in age, disease duration, biochemical indicators, diabetes complications to analyze the influencing factors of bone mineral density in T2DM. SPSS 24.0 statistical software was used for analyzed and $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results** The groups of OP had older age, longer duration for T2DM, higher levels of glycosylated hemoglobin, TC, LDL-C and more patients suffer from diabetic microvascular and macrovascular complications ($P < 0.05$). The groups of OP had lower HOMA- β level ($P < 0.05$). In the logistic regression analysis, older age, longer diabetes duration and higher HbA1c were independent predictors of osteopenia in men with type 2 diabetes in hospitalized. Besides the above factors, the low density lipoprotein cholesterol and combined diabetic microvascular and macrovascular complications were the factors related to the risk of osteoporosis. **Conclusion** It was found that age, diabetes duration, HbA1c, LDL-C serum and combined diabetic microvascular and macrovascular complications can predict the osteoporosis-risk in men with type 2 diabetes in hospitalized.

基金项目: 天津医科大学朱宪彝纪念医院科研基金(2018ZDKF07)

* 通信作者: 张秋梅, Email: zxyzhangqiumei@126.com

Key words: type 2 diabetes; osteopenia; osteoporosis; male

随着人口老龄化的加剧,骨质疏松与2型糖尿病的患病率日益增加。大量研究证实2型糖尿病与骨质疏松及其骨折风险增加相关^[1-2]。我国糖尿病患者骨质疏松患病率为37.8%^[3],50岁以上男性骨质疏松患病率为6.46%^[4]。尽管女性骨质疏松的患病率高,但是男性骨质疏松骨折后死亡率更高,预后更差^[5]。加强对男性骨质疏松症的诊断及治疗刻不容缓。本研究针对住院的男性2型糖尿病患者进行多因素回归分析,探讨男性2型糖尿病患者发生骨量减少、骨质疏松的相关危险因素,以便指导临床更早地发现骨质疏松高危人群。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取2018年1月至2020年1月在天津医科大学朱宪彝纪念医院(代谢病医院)内分泌科住院的年龄 ≥ 50 岁的男性2型糖尿病患者370例。均符合1999年WHO糖尿病诊断标准。排除标准为:①甲状腺、甲状旁腺、库欣综合征等内分泌疾病以及类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等风湿免疫性疾病,肿瘤以及严重肝肾功能异常患者。②长期卧床、近期或长期服用糖皮质激素、性激素、维生素D、钙剂、噻唑烷二酮类等影响骨代谢药物的患者。③1型糖尿病、特殊类型糖尿病。经筛选后共有370名患者进入本研究,患者的年龄在50~75岁之间,平均年龄为(59.7 \pm 6.4)岁。入选对象均按医学伦理委员会要求签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料采集:记录患者身高、体重、腰围、臀围、年龄、糖尿病病程、是否存在长期大量饮酒及吸烟史以及合并症情况,计算体质指数(BMI)。

1.2.2 生化指标测定:患者均禁食12h,次日清晨空腹取静脉血,德国Bayer公司全自动生化仪测定肝肾功能、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、同型半胱氨酸(HCY)等生化指标,草酸盐结合法测定血清钙、尿钙,钼磷酸胺法测定血清磷、尿磷,酶比色法测定血清碱性磷酸酶(ALP),化学发光法测定游离甲功,高压液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA_{1c});免疫散射比浊法检测尿白蛋白,酶法检测尿肌酐,计算尿白蛋白/肌酐(尿ACR)。酶联免疫吸附法测定空腹血糖、空腹胰岛素及空腹C

肽,用稳态模型HOMA-IR反映胰岛素抵抗,HOMA- β 反映基础胰岛素的分泌。

1.2.3 骨密度测定:由两名固定的技术员,应用双能X线骨密度仪(GE公司Lunar Prodigy)检测受试者腰椎1-4正位、股骨颈、全髌的骨密度,每日均对仪器进行质控检测,变异系数:腰椎0.98%,股骨颈与全髌0.79%。

1.3 诊断标准

根据世界卫生组织1994年的骨质疏松诊断标准,年龄 ≥ 50 岁男性:T值 ≥ -1 为正常BMD, $-2.5 < T$ 值 < -1 为骨量减少,T值 ≤ -2.5 为骨质疏松。依据测量结果,将患者分为骨量正常组,骨量减少组与骨质疏松组。

糖尿病并发症诊断标准,确诊糖尿病后,经过医疗机构明确诊断患缺血性脑卒中、冠状动脉性心脏病、下肢血管病变,糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾脏疾病。其中大血管病变包括:缺血性脑卒中、冠心病、下肢血管病变。微血管病变包括:糖尿病视网膜病变、周围神经病变及肾病。确诊大血管病变 ≥ 1 项,判定为合并糖尿病大血管并发症,确诊微血管病变 ≥ 1 项,判定为合并糖尿病微血管并发症。具体标准为:①缺血性脑卒中:既往病史或经CT或MRI证实。②冠状动脉性心脏病:有典型心绞痛或心梗病史,或经冠脉造影或冠脉CT证实。③下肢血管病变:触诊足背动脉搏动减弱,下肢动脉彩超:动脉内膜增厚(1mm)、斑块及狭窄($> 30\%$),存在以上3种病变之一。微血管病变诊断标准依据中国2型糖尿病防治指南(2017年版)^[5]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计软件进行分析,计量资料应用 $\bar{x} \pm s$ 表述,计数资料采用频数表示。多组计量资料比较采用方差分析,率的比较应用卡方检验,Logistic回归方法分析患者骨量异常的危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较

370例男性2型糖尿病患者,骨量正常组123例、骨量减少组180例、骨质疏松组67例。3组患者腰臀比、血清钙、磷、血尿酸、血肌酐、HCY、ALP、TSH、尿钙/尿肌酐、吸烟及饮酒习惯上差异无统计

学意义,而年龄、糖尿病病程、BMI、BUN 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 三组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical features and laboratory results among three groups of patients

临床指标	骨量正常组	骨量减少组	骨质疏松组	F 或 χ^2 值	P 值
年龄/(岁)	57.0±4.4	58.6±5.9	67.7±4.3	102.558	<0.001
病程/(年)	5.7±3.7	7.8±5.6	10.2±4.2	19.596	<0.001
BMI/(kg/m ²)	27.64±3.36	26.79±3.20	26.77±2.56	3.006	0.025
腰臀比	0.95±0.06	0.95±0.06	0.095±0.05	0.274	0.760
Ca/(mmol/L)	2.30±0.12	2.30±0.18	2.27±0.09	1.316	0.270
P/(mmol/L)	1.21±0.20	1.22±0.19	1.20±0.14	0.314	0.731
BUN/(mmol/L)	5.42±1.39	5.56±1.51	6.41±1.70	10.227	<0.001
Crea/(μmol/L)	69.02±9.98	67.37±10.27	69.89±8.48	1.992	0.138
UA/(μmol/L)	333.65±82.04	323.16±98.47	321.99±83.91	0.586	0.557
HCY/(μmol/L)	10.91±3.82	11.27±3.34	11.35±2.18	0.547	0.579
ALP/(U/L)	69.41±22.28	69.45±18.03	72.97±23.88	0.806	0.448
TSH/(mIU/L)	2.22±0.99	2.32±1.32	1.92±0.81	2.920	0.055
尿钙/尿肌酐	0.49±0.25	0.55±0.29	0.53±0.37	1.312	0.270
吸烟/(%)	89(72.4)	128(71.1)	44(65.7)	0.988	0.610
饮酒/(%)	52(42.3)	89(49.4)	40(59.7)	5.309	0.070

2.2 糖代谢指标比较

HOMA-β 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 组患者的糖代谢相关指标中,糖化血红蛋白、

表 2 三组患者糖代谢指标比较

Table 2 Comparison of laboratory results with glucose metabolism among three groups of patients

糖代谢指标	骨量正常组	骨量减少组	骨质疏松组	F 值	P 值
HbA1c/(%)	8.57±1.55	9.29±2.14	9.77±1.52	10.309	<0.001
HOMA-IR	4.10±2.18	4.02±2.28	3.70±1.32	0.832	0.436
HOMA-β	53.91±31.36	50.52±36.67	36.88±12.82	6.531	0.002

2.3 脂代谢指标比较

患者的胆固醇水平尤其 LDL-C 水平偏高,差异有统

与骨量正常组相比,骨量减少以及骨质疏松组

计学意义($F = 19.040, P < 0.05$),见表 3。

表 3 三组患者脂代谢指标比较

Table 3 Comparison of laboratory results with lipid metabolism among three groups of patients

脂代谢指标	骨量正常组	骨量减少组	骨质疏松组	F 值	P 值
TG	2.47±1.20	2.19±1.65	2.13±1.11	1.291	0.276
TC	4.77±1.19	4.81±1.24	5.43±1.22	7.453	0.001
HDL-C	1.07±0.21	1.13±0.28	1.11±0.22	2.480	0.085
LDL-C	2.98±0.92	2.99±0.84	3.75±1.08	19.040	<0.001

2.4 糖尿病微血管及大血管并发症情况

差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 4。

3 组患者中,微血管与大血管并发症的患病率

表 4 三组患者血管并发症比较

Table 4 Comparison of microvascular and macrovascular complications among three groups of patients

并发症	骨量正常组	骨量减少组	骨质疏松组	χ^2 值	P 值
微血管并发症	44(35.8%)	163(44.1%)	40(59.7%)	100.652	<0.001
大血管并发症	38(30.9%)	159(43%)	42(62.7%)	105.541	<0.001

2.5 2型糖尿病男性患者骨密度影响因素分析

将年龄、病程、BMI、糖化血红蛋白、LDL-C、TG、HOMA- β (连续性变量)以及是否患有微血管并发症(无微血管并发症=0,有微血管并发症=1)、大血管并发症(无大血管并发症=0,有大血管并发症=1)作为变量带入多元回归方程,结果显示,与骨量正常组患者相比,年龄、病程、糖化血红蛋白是住院男性2型糖尿病患者发生骨量减少的危险因素。而年龄、病程、糖化血红蛋白、低密度脂蛋白、伴有糖尿病微血管与大血管并发症是这些患者发生骨质疏松的危险因素,见表5。

表5 2型糖尿病男性合并骨量减少及骨质疏松危险因素分析

Table 5 Logistic regression analysis of risk factors in patients with osteopenia and osteoporosis

项目	β 值	Wald	OR值	95%CI	P值
骨量减少					
年龄	0.53	4.498	1.054	1.004~1.106	0.034
病程	0.087	8.394	1.091	1.029~1.158	0.004
HbA1c	0.220	9.395	1.246	1.082~1.434	0.002
骨质疏松					
年龄	0.343	55.861	1.409	1.288~1.542	<0.05
病程	0.110	5.435	1.116	1.018~1.224	0.020
HbA1c	0.277	5.653	1.319	1.050~1.658	0.017
LDL-C	0.625	6.801	1.868	1.168~2.987	0.009
微血管并发症	1.177	6.380	3.246	1.302~8.091	0.012
大血管并发症	1.026	5.194	2.789	1.154~6.739	0.023

3 讨论

本研究中,2型糖尿病男性住院患者骨量减少患病率为48.6%,骨质疏松患病率为18.1%,骨质疏松患病率明显高于我国50岁以上男性平均水平^[4]。骨质疏松危险因素除了与许多研究相似的年龄与糖尿病病程外^[1,3,7-8],还包括HbA1c、LDL-C以及糖尿病微血管与大血管并发症。

HbA1c是骨量减少与骨质疏松的危险因素,与多项研究结论一致^[7-8]。HbA1c的升高表明患者血糖控制欠佳,高血糖可以诱导糖基化终末产物(AGEs)的形成,AGEs破坏胶原的结构导致骨强度减低。成骨细胞在高糖环境下Wnt信号通路活性降低,氧化应激增加,PPAR γ 2激活导致骨髓间充质干细胞成脂分化增加,成骨分化减少^[2,8-10]。Meta分析显示,长期的高血糖可能会减少骨转换,导致骨代谢失衡^[11]。AGEs不仅显著抑制成骨细胞增殖,分化、矿化,促进其凋亡,还可以升高AGEs受体(RAGEs)的表达^[9]。AGEs-RAGEs相互作用介导

氧化应激导致血管并发症发生发展^[9-10]。

我们的研究中,糖尿病微血管与大血管并发症都是骨质疏松的危险因素,与国内外研究一致^[7,10,12-13]。血管病变导致血流异常,RhoA/Rho相关激酶和Src/血管内皮钙黏着蛋白信号通路激活以及Akt失活导致骨髓血管内皮细胞功能紊乱,并可能引起血管内皮生长因子信号传导改变导致骨重建受累^[14]。微血管并发症中的周围神经病变导致轴突运输受损和/或游离神经末梢减少,可以引起降钙素基因相关肽、P物质分泌减少,儿茶酚胺分泌增加等局部或全身神经递质释放发生改变,也可以引起患者步态改变使骨骼受到异常压力出现微损伤,感觉功能障碍还可以影响骨骼血流灌注,最终导致骨质量和骨密度下降^[13]。糖尿病肾病早期高血糖高滤过状态导致尿钙排泄增加,长期则导致继发性甲状旁腺功能亢进,进一步发展,则可能影响肾脏1,25羟化酶的作用,影响维生素D、PTH的合成及代谢,晚期尿毒症可导致肾性骨营养不良^[2]。周围神经病变、冠心病等糖尿病血管并发症,可以引起炎症因子水平升高^[8-9],也可以造成患者运动能力受限,失能导致废用性骨质疏松发生可能增加,这些均对骨骼造成不良影响。我们的研究中,LDL-C也是骨质疏松的危险因素。研究^[15-16]显示骨密度与TC和LDL-C之间呈负相关。动脉粥样硬化促进大血管与微血管并发症的发生发展,这其中,LDL-C起重要作用,高胆固醇与骨吸收增加和骨形成减少相关^[16]。高胆固醇抑制TGF- β /BMP2和Wnt信号通路,抑制成骨细胞分化,氧化的LDL还促进间充质干细胞成脂分化,诱导RANKL介导的破骨细胞分化^[16],最终导致骨质疏松发生。

综上所述,2型糖尿病男性住院患者由于糖、脂代谢紊乱与糖尿病相关并发症的相互作用导致骨质疏松发生风险升高。临床工作中,加强血糖、血脂及并发症控制的同时,要着重在具有上述危险因素的患者中进行骨质疏松症的筛查,及时诊治、预防骨质疏松及其骨折的发生。

【参考文献】

- [1] Vilaca T, Schini M, Harnan S, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update[J]. Bone, 2020, 137: 115457.
- [2] Cipriani C, Colangelo L, Santori R, et al. The interplay between bone and glucose metabolism[J]. Front Endocrin, 2020, 11: 122.
- [3] Yuhao SI, Cenyi W, Yang GU O, et al. Prevalence of

- osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Chinese mainland; a systematic review and meta-analysis [J]. Iran J Public Health, 2019, 48(7): 1203.
- [4] Zeng Q, Li N, Wang Q, et al. The prevalence of osteoporosis in China, a nationwide, multicenter DXA survey [J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(10): 1789-1797.
- [5] Tebé C, Martínez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between type 2 diabetes mellitus, hip fracture, and post-hip fracture mortality: a multi-state cohort analysis [J]. Osteoporos Int, 2019, 30(12): 2407-2415.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(0): 292-344.
- [7] 贾桢钧. 老年男性 2 型糖尿病患者骨质疏松调查及与体质指数, 糖化血红蛋白, 病程和肾功能关系研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(1): 75-78.
- [8] Hygum K, Starup-Linde J, Langdahl BL. Diabetes and bone [J]. Osteoporos Sarcopenia, 2019, 5(2): 29-37.
- [9] Lee HS, Hwang JS. Impact of type 2 diabetes mellitus and antidiabetic medications on bone metabolism [J]. Curr Diab Rep, 2020, 20(12): 78.
- [10] Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. Bone disease in diabetes: another manifestation of microvascular disease? [J]. Lancet Diab Endocrinol, 2017, 5(10): 827-838.
- [11] Hygum K, Starup-Linde J, Harsløf T, et al. Mechanisms in endocrinology: diabetes mellitus, a state of low bone turnover – a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(3): R137-R157.
- [12] 赵晟珣, 刘菊, 陈辉. 老年男性 2 型糖尿病患者双下肢微循环病变与骨质疏松的相关性 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5): 665-668.
- [13] Beeve AT, Brazill JM, Scheller EL. Peripheral neuropathy as a component of skeletal disease in diabetes [J]. Curr Osteoporos Rep, 2019, 17(5): 256-269.
- [14] Mangialardi G, Katare R, Oikawa A, et al. Diabetes causes bone marrow endothelial barrier dysfunction by activation of the RhoA-Rho-associated kinase signaling pathway [J]. Arterioscl Thromb Vasc Biol, 2013, 33(3): 555-564.
- [15] Li GHY, Cheung CL, Au PCM, et al. Positive effects of low LDL-C and statins on bone mineral density: an integrated epidemiological observation analysis and Mendelian randomization study [J]. Int J Epidemiol, 2020, 49(4): 1221-1235.
- [16] Yin W, Li Z, Zhang W. Modulation of bone and marrow niche by cholesterol [J]. Nutrients, 2019, 11(6): 1394.

(收稿日期: 2021-02-20; 修回日期: 2021-03-16)

(上接第 1480 页)

- [28] Celiker R, Gokce-Kutsal Y, Cindas A, et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis; effect of disease activity [J]. Clin Rheumatol, 1995, 14: 429-433.
- [29] Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, et al. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis; results from a randomized placebo-controlled trial [J]. Arch Intern Med, 2005, 165: 1293-1297.
- [30] Shibuya K, Hagino H, Morio Y, et al. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis [J]. Clin Rheumatol, 2002, 21: 150-158.
- [31] Cheng TT, Yu SF, Su FM, et al. Anti-CCP-positive patients with RA have a higher 10-year probability of fracture evaluated by FRAX®: a registry study of RA with osteoporosis/fracture [J]. Arthr Res Ther, 2018, 20: 16.
- [32] Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18: 226.
- [33] Orsolini G, Caimmi C, Viapiana O, et al. Titer-dependent effect of anti-citrullinated protein antibodies on systemic bone mass in rheumatoid arthritis patients [J]. Calcif Tissue Int, 2017, 101(1): 1-7.
- [34] 曾婷婷, 田永建, 谭立明, 等. 类风湿关节炎骨质疏松危险因素分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(1): 74-84.
- [35] 刘瑜, 褚夫兵. 类风湿关节炎患者发生骨质疏松性椎体压缩性骨折的危险因素分析 [J]. 山东医药, 2017, 57(16): 57-58.

(收稿日期: 2020-06-29; 修回日期: 2020-12-09)