

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.20.037

中老年男性 2 型糖尿病患者不同年龄段的骨代谢情况 *

王 星¹ 赵锦程² 李璐璐¹ 刘博伟¹ 尹福在^{1Δ} 张明乐³

(1 河北省秦皇岛市第一医院内分泌二科 河北 秦皇岛 066000; 2 河北省秦皇岛市第一医院神经外科 河北 秦皇岛 066000;

3 河北医科大学第二医院妇产科 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:探讨中老年男性 2 型糖尿病患者不同年龄段的骨代谢的情况。**方法:**选取中老年男性 2 型糖尿病患者 203 人,按年龄分为 50-59 岁组(A 组)、60-69 岁组(B 组)、70-80 岁组(C 组),测定各组的身体质量指数(BMI)、腰围(WC)、收缩压(SDP)、舒张压(DBP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、骨钙素(OC)、I 型前胶原氨基末端前肽(PINP)、I 型胶原交联 C-末端肽(CTX)和骨密度(BMD)。**结果:**C 组的 OC、PINP 低于 A 组、B 组,CTX 高于 A 组、B 组,C 组的病程长于 A 组、B 组,B 组的病程长于 A 组,B、C 组股骨颈的 BMD 值低于 A 组,C 组 L4 的 BMD 值高于 A、B 组, P 均 <0.05 。3 组的 HbA1c、BMI、股骨干、全髋、L1、L2、L3 的 BMD 值无统计学差异($P>0.05$)。相关分析显示:年龄与糖尿病病程($r=0.284$, $P<0.001$)、BMI 成正相关($r=0.193$, $P=0.007$);OC 与 PINP 正相关($r=0.465$, $P<0.001$),与 CTX($r=-0.312$, $P=0.002$)、糖尿病病程($r=-0.264$, $P<0.001$)、BMI ($r=-0.425$, $P<0.001$) 负相关;PINP 与 CTX ($r=-0.341$, $P<0.001$)、糖尿病病程($r=-0.206$, $P=0.004$)、BMI ($r=-0.468$, $P<0.001$) 负相关;CTX 与糖尿病病程($r=0.171$, $P=0.017$)、BMI($r=0.443$, $P<0.001$) 正相关。**结论:**中老年男性 2 型糖尿病患者中,骨代谢指标与 BMI、糖尿病病程相关,与年龄关系不明显。

关键词:中老年;男性;2 型糖尿病;年龄;骨钙素(OC);I 型前胶原氨基末端前肽(PINP);I 型胶原交联 C-末端肽(CTX)

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)20-3969-04

The Bone Metabolism of Middle-aged and Elderly Men with Type 2 Diabetes at Different Ages*

WANG Xing¹, ZHAO Jin-cheng², LI Lu-lu¹, LIU Bo-wei¹, YIN Fu-zai^{1Δ}, ZHANG Ming-le³

(1 Department of Endocrinology, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, 066000, China;

2 Department of Neurosurgery, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, 066000, China;

3 Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the bone metabolism of middle-aged and elderly men with type 2 diabetes at different ages.

Methods: 203 middle-aged and elderly male patients with type 2 diabetes were recruited and divided into three groups: $50 \leq$ group A < 60 , $60 \leq$ group B < 70 , $70 \leq$ group C ≤ 80 . Anthropometric measurements include: BMI, WC, SDP, DBP, HbA1c, FPG, TG, HDL-c, OC, PINP, CTX, BMD. **Results:** OC and PINP of group C were decreased than group A and group B, While CTX of group C was increased than group A and group B. The diabetes duration of group C was longer than group A and group B, while the diabetes duration of group B was longer than group A. BMD of femoral neck in group B and group C were decreased than group A. BMD of L4 in group C was decreased than group A and group B ($P<0.05$). HbA1c and BMD values of femoral neck, femoral shaft, total hip, L1, L2, L3 and L4 were not significantly different among the three groups ($P>0.05$). Correlation analysis showed that age was positively correlated with duration of diabetes ($R=0.284$, $P<0.001$) and BMI ($R=0.193$, $P=0.007$). OC was positively correlated with PINP ($R=0.465$, $P<0.001$), negatively correlated with CTX ($R=-0.312$, $P=0.002$), duration of diabetes ($R=-0.264$, $P<0.001$), BMI ($R=-0.425$, $P<0.001$). PINP was negatively correlated with CTX($R=-0.341$, $P<0.001$), duration of diabetes ($R=-0.206$, $P=0.004$), BMI ($R=-0.468$, $P<0.001$). CTX was positively correlated with the duration of diabetes ($R=0.171$, $P=0.017$) and BMI ($R=0.443$, $P<0.001$). **Conclusion:** In middle-aged and elderly male patients with type 2 diabetes, bone metabolism indexes are correlated with BMI and diabetes course, but not with age.

Key words: Middle-aged; Male; Type 2 diabetes mellitus; Age; Osteocalcin (OC); N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP); C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen(CTX)

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)20-3969-04

* 基金项目:河北省卫计委 2019 年度医学科学研究计划项目(20191377)

作者简介:王星(1985-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:内分泌代谢疾病,电话:0335-5908603, E-mail: mayferwang@163.com

Δ 通讯作者:尹福在(1962-),男,硕士,主任医师,研究方向:内分泌代谢疾病,电话:0335-5908603, E-mail: yinfu_zai@163.com

(收稿日期:2020-05-08 接受日期:2020-05-31)

前言

近年来,随着我国中老年人口增加,中老年人群的健康越来越受到人们的关注。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和骨质疏松症(osteoporosis, OP)作为该人群中最为常见的代谢性疾病,同时困扰威胁着生命健康和生活质量。骨质疏松症被称为“隐形的杀手”,常常因为脆性骨折的发生才能被诊断重视,而老年人一旦骨折卧床,压疮、坠积性肺炎等并发症都会增加其死亡率。随着人口老龄化的日益突出和2型糖尿病发病率的逐年升高,骨质疏松症的发病率也不断增加^[1,2]。据统计,到2050年,亚洲人口中约有50%的人将成为OP的受害者^[3]。OP已成为影响老年人群健康的公共卫生问题^[4]。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者骨折风险更高^[5,6]。有文献显示,近年来男性2型糖尿病的髌部骨折风险增加2.8倍^[7],男性髌部骨折后第一年的死亡率高达37.5%^[8]。而国内外对中老年男性2型糖尿病患者的骨代谢情况的研究并不多,本研究旨在调查该人群中骨转换情况及相关影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2018年至2019年期间在秦皇岛市第一医院内分泌二病区住院的男性2型糖尿病患者203人,年龄50-80岁。按年龄分为50-59岁组(A组)、60-69岁组(B组)、70-80岁组(C组),三组使用胰岛素占比分别为34.2%、42.1%、23.7%,无统计学差异。排除标准:①其他可引起继发性骨质疏松的疾病:1型糖尿病、甲状腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症、风湿性关节炎、重度吸烟者(10支/日、烟龄≥10年)、嗜酒、喜咖啡者;②近期服用影响骨代谢药物者:如肝素、降钙素、维生素D、钙及衍生物、类固醇激素及性激素等;③患有营养性疾病:长期卧床者、感染、肿瘤、急慢性肝肾疾病、血液系统疾病、胃肠疾病患

者;④最近一年有骨折史。

1.2 研究方法

所有患者测量身高、体重,计算身体质量指数(BMI),测量腰围(WC)、血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)],空腹检测糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、骨钙素(OC)、I型前胶原氨基末端前肽(PINP)、I型胶原交联C-末端肽(CTX),并测定骨密度。使用日本日立自动分析仪检测FPG、TG及HDL-C,使用arkray全自动糖化血红蛋白分析仪测定HbA1c,使用美国BIO-RAD 680酶标仪采用ELISA法检测血清OC、PINP、CTX浓度。Osteo-calcin ELISA试剂盒采购于美国abcam公司,CTX ELISA试剂盒采购于美国LifeSpan公司,PINP ELISA试剂盒采购于美国BIOLOGY公司。使用美国GE Lunar iDXA双能X射线骨密度仪测定骨密度。

1.3 诊断标准

糖尿病(DM)诊断标准:采用1999年WHO糖尿病诊断标准。

1.4 统计学方法

数据均采用SPSS19.0软件处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验,Pearson软件分析相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组间基线资料及骨代谢指标比较

C组的OC、PINP低于A、B组,CTX高于A组、B组,C组的病程长于A组、B组,B组的病程长于A组,B、C组股骨颈BMD值低于A组,C组L4的BMD值高于A、B组, P 均 < 0.05 。3组的HbA1c、BMI、股骨干、全髌、L1、L2、L3的BMD值无统计学差异($P > 0.05$)。见表1和表2。

表1 三组间基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of baseline data in the three groups($\bar{x} \pm s$)

	Group A	Group B	Group C		
	50-59y	60-69y	70-80y	F	P
	(n=95)	(n=76)	(n=32)		
duration of diabetes(yr)	7.96± 6.94	10.48± 6.97 ^{a)}	14.19± 6.70 ^{a,b)}	10.169	<0.001
BMI(kg/m ²)	26.90± 3.15	26.96± 3.18	27.63± 2.97	0.542	0.583
HbA1c(%)	8.41± 1.83	8.16± 1.70	8.53± 1.95	0.569	0.567

Note: ^{a)}Compared to group A: $P < 0.05$; ^{b)}Compared to group B: $P < 0.05$.

2.2 相关分析

person 相关分析显示:年龄与糖尿病病程 $r=0.284$, $P < 0.001$),BMI 成正相关($r=0.193$, $P=0.007$);OC 与 PINP 正相关($r=0.465$, $P < 0.001$),与 CTX($r=-0.312$, $P=0.002$)、糖尿病病程($r=-0.264$, $P < 0.001$)、BMI($r=-0.425$, $P < 0.001$)成负相关;PINP 与 CTX($r=-0.341$, $P < 0.001$)、糖尿病病程($r=-0.206$, $P=0.004$)、BMI($r=-0.468$, $P < 0.001$)成负相关;CTX 与糖尿病病程($r=0.171$, $P=0.017$)、BMI($r=0.443$, $P < 0.001$)成正相关。见表3。

3 讨论

统计显示,50%~75%的糖尿病患者伴有不同程度的骨代谢异常和骨密度降低,糖尿病患者合并OP比普通人群高发^[9],这与骨微结构破坏、骨脆性增加等有关^[10-12],因此建议将骨折作为糖尿病的并发症^[13]。糖尿病所引起的蛋白糖基化、氧化应激等生物化学指标异常,改变了成骨细胞和破骨细胞激素水平,由此影响着骨矿物代谢、骨转化、骨密度、骨架构、骨顺应性等多个方面^[14-16]。OP的主要发病机制为骨重建失衡,而骨重建过程主要由破骨细胞、成骨细胞和骨细胞等在内的多种细胞及细胞因子参与。血清骨钙素(osteocalcin OC)、血清I型胶原N-端

前肽(N-terminal propeptide of type I procollagen, P1NP)和血清 I 型胶原交联 C-末端肽 (C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen, CTX)是目前临床上常用的三种骨代谢标志物。灵敏度和特异度高的骨代谢标志物检查对于骨质疏松分型、鉴

别诊断和骨折危险性的预测和治疗评价是不可缺少的。前两者为骨形成标志物,CTX 为骨吸收标志物,上述指标能够准确特异地反映骨形成及骨吸收状态^[17-19],较骨密度更为敏感。

表 2 三组间骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of bone metabolic index in the three groups($\bar{x} \pm s$)

	Group A 50-59y (n=95)	Group B 60-69y (n=76)	Group C 70-80y (n=32)	F	P
OC(ng/mL)	52.56± 21.06	55.03± 18.92	43.52± 18.33 ^{a)b)}	3.700	0.027
P1NP(ng/mL)	65.71± 19.85	65.15± 18.26	51.98± 18.43 ^{a)b)}	6.696	0.002
CTX(ng/mL)	2.57± 1.10	2.51± 1.00	3.08± 0.92 ^{a)b)}	3.607	0.029
FNBM(g/cm ²)	0.95± 0.14	0.89± 0.12 ^{a)}	0.88± 0.12 ^{a)}	5.152	0.007
FSBM(g/cm ²)	1.23± 0.14	1.18± 0.18	1.18± 0.16	1.803	0.168
THBM(g/cm ²)	1.04± 0.13	1.00± 0.14	0.99± 0.13	2.829	0.062
L1 BMD(g/cm ²)	1.08± 0.16	1.07± 0.18	1.16± 0.24	2.676	0.072
L2 BMD(g/cm ²)	1.15± 0.24	1.16± 0.18	1.25± 0.26	2.284	0.105
L3 BMD(g/cm ²)	1.23± 0.18	1.21± 0.20	1.32± 0.39	2.267	0.107
L4 BMD(g/cm ²)	1.22± 0.20	1.20± 0.18	1.36± 0.42 a)b)	4.182	0.017

Note: ^{a)}Compared to group A: $P < 0.05$; ^{b)}Compared to group B: $P < 0.05$.

表 3 骨代谢指标、年龄、糖尿病病程、BMI 之间的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of bone metabolism index, age, diabetes duration and BMI

	P1NP		CTX		duration of diabetes		BMI	
	r	P	r	P	r	P	r	P
Age					0.284	<0.001	0.193	0.007
OC	0.465	<0.001	-0.312	0.002	-0.264	<0.001	-0.425	<0.001
P1NP			-0.341	<0.001	-0.206	0.004	-0.468	<0.001
CTX					0.171	0.017	0.443	<0.001

本研究比较了中老年男性 2 型糖尿病患者不同年龄段的骨转换指标及骨密度,结果显示 C 组(70-80 岁)的 OC、P1NP 低于 A 组(50-59 岁)、B 组(60-69 岁),CTX 高于 A 组、B 组,C 组的病程长于 A 组、B 组。相关分析显示年龄与糖尿病病程、BMI 正相关;OC 与 P1NP 正相关,与 CTX、糖尿病病程、BMI 负相关;P1NP 与 CTX、糖尿病病程、BMI 负相关;CTX 与糖尿病病程、BMI 正相关。提示在中老年男性 2 型糖尿病患者中,骨代谢指标与 BMI、糖尿病病程相关,与年龄关系不明显。

有关骨代谢指标与 BMI 的研究已经较为常见,BMI 水平与 BMD 呈正相关,高 BMI 被认为是预防骨质疏松的保护因素^[20]。本研究结果显示骨形成指标与糖尿病病程负相关,骨吸收指标与糖尿病病程正相关。随着糖尿病病程延长,胰岛分泌功能衰退及胰岛素抵抗加重,会导致成骨细胞数量减少及功能受抑制,OC 合成减少,同时加快骨胶原组织的代谢,使骨吸收增强,CTX 升高。血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者骨折的发生率明显高于血糖控制平稳者,且糖尿病病程越长,骨质疏松越明显^[21]。糖尿病患者病程越长,或长期处于高血糖状态,可促使

骨质量加速流失^[22,23],推测可能与微血管病变、肾功能减弱等并发症较多存在一定关系。

部分学者认为随着年龄增长,骨转换水平开始下降,大于 70 岁老年人多表现为低骨转换,即骨吸收和骨形成速度均减低。万丽娟^[24]等证实在老年男性人群中,随年龄增长,OC、CTX 和 P1NP 均呈下降趋势。而本研究结果显示骨代谢指标与年龄无明显关系。郑俊龙^[25]等总结了 403 例 T2DM 患者的骨代谢情况,提示不同年龄组患者 OC 水平无统计学差异。此外,也有研究显示^[26],老年 2 型糖尿病患者中 OC 水平与年龄无相关性。张伟^[27]等发现老年脆性骨折患者中,P1NP 各年龄组间差异无统计学意义,而老年男性 P1NP 降低,CTX 却升高,可能与老年男性脆性骨折这种特殊的骨代谢状态有关。在一项针对 432 例老年 OP 患者的研究^[28]中,发现年龄与骨代谢指标无明显相关性。另一项针对绝经女性和老年男性骨质疏松的流行病学调查^[29]中发现,60 岁以上的男性骨代谢相关指标与年龄差异无统计学意义。

此外,有学者发现 2 型糖尿病男性患者骨量减少首先发生

于股骨颈和华氏三角,当发展至骨质疏松程度时,才出现腰椎乃至全身的BMD减低^[30]。本研究结果显示仅B、C组股骨颈BMD值低于A组,推测可能该部位骨量流失早于其它部位。C组L4的BMD值高于A、B组,不排除受到高龄骨质增生影响。

本研究表明,中老年男性2型糖尿病患者中,骨形成指标与糖尿病病程负相关,骨吸收指标与糖尿病病程正相关,骨代谢指标与BMI相关,而与年龄关系不明显,推测在此人群中,年龄可能不是骨代谢指标的独立危险因素。有关不同年龄分层与骨代谢指标之间的影响因素还有待进一步研究证实。

参考文献(References)

- [1] 郑关诗. 老年骨质疏松性髋部骨折诱发因素及实施健康教育的必要性研究[J]. 中国当代医药, 2015, 23(6): 60-62
- [2] 郭向东, 马波. 2型糖尿病患者血清胰岛素水平与骨代谢关联研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(1): 77-79
- [3] Jyoti T, Shalini S, Shashi S, et al. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis[J]. J Mid-life Health, 2016, 7(3): 108
- [4] Gutzwiller JP, Richterich JP, Stanga Z, et al. Osteoporosis, diabetes, and hypertension are major risk factors for mortality in older adults: an intermediate report on a prospective survey of 1467 community-dwelling elderly healthy pensioners in Switzerland [J]. BMC Geriatr, 2018, 18: 115
- [5] Schwartz AV. Epidemiology of fractures in type 2 diabetes [J]. Bone, 2016, 82: 2-8
- [6] Yamamoto M. Insights into bone fragility in diabetes: the crucial role of bone quality on skeletal strength [J]. Endocr J, 2015, 62 (4): 299-308
- [7] Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC. Willett, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture[J]. Am J Epidemiol, 2007, 166(5): 495-505
- [8] Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures [J]. J Bone Miner Res, 2005, 20 (3): 494-500
- [9] Pereira RS, Dias VC, Ferreira-Machado AB, et al. Physiological and-molecular characteristics of carbapenem resistance in Klebsiella pneumoniae and Enterobacter aerogenes [J]. J Infect Dev Ctries, 2016, 10(6): 592-599
- [10] Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, et al. Type 2 diabetes and bone [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(11): 2231-2237
- [11] Garg R, Chen Z, Beck T, et al. Hip geometry in diabetic women: implications for fracture risk[J]. Metabolism, 2012, 61(12): 1756-1762
- [12] Hamann C, Kirschner S, Gunther KP, et al. Bone, sweet bone osteoporotic fractures in diabetes mellitus [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8 (5): 297-305
- [13] Kurra S, Fink DA, Siris ES. Osteoporosis-associated fracture and diabetes[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014, 43(1): 233-243
- [14] Hunt HB, Pearl JC, Diaz DR, et al. Bone tissue collagen maturity and mineral content increase with sustained hyperglycemia in the KK-Ay murine model of type 2 diabetes [J]. J Bone Miner Res, 2018, 33: 921-929
- [15] Starap-Linde J, Hygum K, Langdahl BL. Skeletal fragility in type 2 diabetes mellitus[J]. Endocrinol Metab, 2018, 33(3): 339-351
- [16] Martins JM, Aranha P. Bone turnover and bone mineral density in old persons with type 2 diabetes [J]. J Clin Transl Endocrinol, 2018, 14: 12-18
- [17] Krege JH, Lane NE, Harris JM, et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2014, 25(9): 2159-2171
- [18] Delmas PD, Munoz F, Black DM, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(9): 1544-1551
- [19] Stolina M, Dwyer D, Niu QT, et al. Temporal changes in systemic and local expression of bone turnover markers during six months of sclerostin antibody administration to ovariectomized rats [J]. Bone, 2014, 67(5): 305-313
- [20] Walsh JS, Vilaca T. Obesity, Type 2 diabetes and bone in adults[J]. Calcif Tissue Int, 2017, 100(5): 528-535
- [21] OEI L, ZILLIKENS M C, DEGHAN A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study[J]. Diabetes Care, 2013, 36(6): 1619-1628
- [22] 王玉楠, 许琳, 吴瑶强, 等. 2型糖尿病患者合并骨量减少及骨质疏松症相关影响因素分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8): 1045-1048
- [23] 景春贝, 汪艳芳, 赵志刚, 等. 中老年2型糖尿病血清骨硬化蛋白和体脂肪率与骨骼的相关性[J]. 中华实验与诊断杂志, 2016, 30(4): 378-380
- [24] 万丽娟, 李楠, 李春霖, 等. 性激素及性激素结合球蛋白与老年男性骨转换标志物的相关性 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(2): 112-118
- [25] 郑俊龙, 孙榕婉, 张娟, 等. 2型糖尿病患者骨钙素水平及其与胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能相关性分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(4): 458-462
- [26] 苏晓慧, 李维辛. 骨钙素在老年2型糖尿病患者中的血糖调控作用及其影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(17): 2157-2162
- [27] 张伟, 吴春帅, 范建波, 等. 老年脆性骨折患者铁代谢对骨转换指标影响的性别差异探讨 [J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(10): 1118-1121
- [28] 郑煜晖, 吴世强, 庄华峰. 老年骨质疏松患者骨代谢指标、骨密度与骨质疏松性骨折的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37: 5920-5922
- [29] 田利民, 杨睿斐, 魏莲花, 等. 甘肃省绝经女性和老年男性骨质疏松流行病学调查及相关影响因素分析[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(2): 142-148
- [30] 袁心露, 杨建军, 朱静宜, 等. 2型糖尿病男性患者骨代谢指标与骨密度的相关性研究[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(12): 2022-2027