

· 论著 ·

2 型糖尿病患者血戊糖素水平与椎体骨折的研究

赵建林 耿秀琴 李胜兰 郭献山 王林栋 周艳红 随华 陈玉凤 孔亚坤
李江雁 吴苏豫 郝迎春 郭振云 赵海燕 王英瑞 李卫星

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病患者骨密度的变化,研究血戊糖素与 2 型糖尿病患者椎体骨折的相关性。**方法** 选取 100 例 2 型糖尿病患者作为糖尿病组,另选取 70 名非糖尿病患者作为对照组,受试者年龄均大于 60 岁。所有受试者均行胸腰椎 X 线检查以确定椎体骨折,同时检测受试者的腰椎骨密度,抽取空腹静脉血查戊糖素及骨代谢指标。判断两组腰椎骨密度、椎体骨折发生率的差异,同时分析血戊糖素水平与椎体骨折的相关性。**结果** 两组的年龄、体重指数、骨代谢指标、骨密度水平差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。糖尿病组戊糖素水平及椎体骨折的发生率均较对照组明显升高($t=5.764$, $\chi^2=6.286$, P 均 <0.05)。相关性分析提示,椎体骨折与戊糖素水平呈正相关($r=0.236$, $P=0.018$)。回归分析显示,椎体骨折与戊糖素水平独立相关($OR=1.008$, 95% $CI: 1.001 \sim 1.015$, $P=0.032$)。**结论** 血戊糖素可能作为老年 2 型糖尿病患者椎体骨折风险评估的指标。

【关键词】 2 型糖尿病;戊糖素;骨密度;椎体骨折

Relationship between serum pentosidine and vertebral fractures in type 2 diabetic patients Zhao Jianlin*, Geng Xiuqin, Li Shenglan, Guo Xianshan, Wang Lindong, Zhou Yanhong, Sui Hua, Chen Yufeng, Kong Yakun, Li Jiangyan, Wu Suyu, Hao Yingchun, Guo Zhenyun, Zhao Haiyan, Wang Yingrui, Li Weixing.

* Department of Endocrinology, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

Corresponding author: Zhao Jianlin, Email: zhaojianlin77@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of bone mineral density (BMD) and the relationship between serum pentosidine and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 100 cases of patients with T2DM were enrolled as diabetes group and 70 cases of nondiabetic persons were enrolled as control group. They were all older than 60 years. Serum pentosidine, bone turnover markers and BMD of lumbar spine were determined. Thoracic and lumbar spinal X rays were taken to determined the vertebral fractures. Differences of BMD of lumbar spine and vertebral fracture rates between two groups were compared, and correlation of serum pentosidine levels and vertebral fractures were analyzed. **Results** Level of pentosidine and incidence of vertebral fractures were higher in diabetes group ($t=5.764$, $\chi^2=6.286$, all $P<0.05$), although there were no difference between the two groups in age, body mass index, bone turnover markers and BMD (all $P>0.05$). Correlation analysis showed level of pentosidine was positively correlated with vertebral fracture ($r=0.236$, $P=0.018$). Logistic regression revealed pentosidine was an independent determinant of vertebra fractures ($OR=1.008$, 95% $CI: 1.001-1.015$, $P=0.032$). **Conclusion** Serum pentosidine may be used as an index for monitoring the risk of vertebral fractures in elderly diabetic patients.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Pentosidine; Bone mineral density; Vertebral fractures

目前对 2 型糖尿病患者骨密度的研究结果不尽相同,但多数认为其发生骨折的风险增加,故应用骨密度来评价患者发生骨折的风险存在着不足。研究发现,晚期糖基化终末产物戊糖素水平与糖尿病患者骨质量下降有关^[1-2]。还有研究发现其与糖尿病患者的腰椎骨折相关,但目前国内的相关研究较少,为了解国内 2 型糖尿病患者骨密度情况及血戊糖素水平与椎体骨折的相关性,笔者进行了相关研究。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取在河南省新乡市中心医院内分泌科就诊的门诊及住院 2 型糖尿病患者 100 例作为糖尿病组,其中男性 27 例,女性 73 例,年龄(65.6 ± 3.9)岁。另选取于河南省新乡市中心医院体检中心体检的 70 名非糖尿病患者作为对照组,其中男性 19 名,女性 51 名,年龄(66.4 ± 4.6)岁。参照 1999 年世界卫生组织制定的标准诊断 2 型糖尿病,即空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和(或)口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。排除标准:1 型糖尿病、特殊类型糖尿病;严重的肝、肾、心血管系统疾病及其他内分泌代谢性疾病;应用类固醇激素或抗惊厥药物时间 > 6 个月及曾接受影响骨代谢药物治疗;风湿或类风湿关节炎、自身免疫系统疾病、严重的胃肠道等疾病。本研究方案经医院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般资料的采集 记录所有受试对象性别、年龄、病程、既往疾病史、服药史及家族史等临床资料;由同一人测量受试对象身高、体重并计算体重指数。

1.2.2 血液指标检测 空腹取静脉血,应用迪瑞 6400 全自动生化分析仪检测肝、肾功能,应用高效液相色谱法测定 HbA1c,应用化学发光法检测 I 型胶

原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、I 型前胶原氨基端前肽(PINP)及骨钙素(罗氏公司试剂盒)。应用 ELISA 法检测戊糖素。

1.2.3 椎体骨折的诊断 应用双能 X 线骨密度仪测量腰椎骨密度,同时行胸腰椎正侧位 X 线检查以确定椎体骨折。诊断标准为:(1)楔形骨折:椎体前缘高度与后缘高度的比值低于 80%。(2)终板骨折:椎体中间高度与后缘高度的比值低于 80%。(3)压缩性骨折:椎体后缘高度与邻近椎体后缘高度的比值低于 80%^[3]。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料进行正态性检验,符合正态分布的资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料用中位数和四分位间距表示,非正态分布资料经取对数或根号值转换为正态资料后进行分析。率的比较应用卡方检验,组间比较应用 t 检验;应用 Spearman 相关分析进行两组资料之间的相关性分析;应用 Logistic 回归分析进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间一般资料及检测指标比较 两组在年龄、性别比、体重指数、骨密度之间的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);糖尿病组骨钙素、PINP 及 β -CTX 水平较对照组低,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05);糖尿病组戊糖素水平及椎体骨折的发生率均较对照组明显升高(P 均 < 0.05 ,表 1)。

2.2 Spearman 相关分析结果 相关性分析结果显示,椎体骨折与年龄、糖尿病病史呈正相关,与腰椎骨密度呈负相关(P 均 < 0.05)。对糖尿病组的相关分析结果提示,椎体骨折与年龄、戊糖素水平呈正相关(P 均 < 0.05);对照组的相关分析结果提示,椎体骨折与受试者年龄呈正相关,与腰椎骨密度呈负相关(P 均 < 0.05),见表 2。

表 1 两组间一般资料和检测指标比较

组别	例数	糖尿病病程(年)	HbA1c(%)	男/女	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	戊糖素(ng/L)
糖尿病组	100	11.8±6.3	9.2±2.0	27/73	65.6±3.9	25.5±2.2	265.2(194.0,303.0)
对照组	70			19/51	66.4±4.6	25.0±3.2	199.5(168.3,238.5)
检验值				<0.001	1.219	1.192	5.764
P值				0.560	0.225	0.266	<0.001

组别	例数	OC(μg/L)	PINP(μg/L)	β-CTX(ng/L)	腰椎骨密度(g/cm ²)	椎体骨折[n(%)]
糖尿病组	100	20.1(18.5,24.6)	39.0(33.8,47.2)	347.9(291.8,478.7)	0.82(0.72,0.92)	31
对照组	70	22.5(19.4,24.7)	39.7(34.8,46.5)	366.7(290.5,502.8)	0.80(0.76,0.91)	14
检验值		1.483	0.236	0.584	0.436	6.286
P值		0.140	0.814	0.560	0.663	0.009

注: BMI: 体重指数; OC: 骨钙素; PINP: I 型前胶原氨基端前肽; β -CTX: I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列

2.3 Logistic 回归分析结果 应用 Logistic 回归分析,以椎体骨折为自变量,引入变量年龄、性别、体重指数、 β -CTX、PINP、骨钙素、腰椎骨密度、戊糖素、糖尿病病史,结果提示,椎体骨折与年龄、腰椎骨密度及糖尿病病史独立相关(P 均 <0.05),而与戊糖素水平、骨代谢指标及体重指数无明显相关(P 均 >0.05),见表 3。在糖尿病组中进行的分析提示椎体骨折与年龄、戊糖素水平独立相关(P 均 <0.05),而与腰椎骨密度无明显相关($P > 0.05$),而在对照组的分析提示椎体骨折与年龄、腰椎骨密度独立相关(P 均 <0.05),未发现其与戊糖素水平有明显相关性($P > 0.05$),见表 4。

3 讨论

本研究发现,糖尿病组在年龄、性别比、体重指数、腰椎骨密度与对照组比较均无明显的差异,但其发生椎体骨折的比例明显升高,且回归分析显示糖尿病病史是椎体骨折发生的独立危险因素,这也和

相关的研究结果相似^[4]。其机制目前认为主要与 2 型糖尿病患者的骨质量下降及跌倒的风险增加有关^[5]。在对照组进行的分析提示腰椎骨密度与椎体骨折独立相关,但在糖尿病组的分析结果未发现两者之间有明显的相关性,这提示对于 2 型糖尿病患者应用腰椎骨密度评价椎体骨折发生风险可能存在不足。

本研究还发现糖尿病组血戊糖素水平较对照组明显升高。戊糖素是一种晚期糖基化终末产物,其与受体结合后可改变胶原物理特性,导致骨质量的降低^[6]。同时戊糖素还可以影响成骨细胞及破骨细胞的活性进而导致骨质量的下降^[7]。血戊糖素水平与骨质内戊糖素水平呈线性相关,监测血戊糖素水平可以反映骨质内戊糖素水平,而其在皮质骨和小梁骨的浓度与骨强度呈负相关^[6,8]。在对照组进行的分析中未发现戊糖素水平与椎体骨折有明显相关性,但糖尿病组的分析结果提示其与椎体骨折

表 2 椎体骨折的相关性分析

指标	总体		糖尿病组		对照组	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.217	0.005	0.211	0.036	0.267	0.026
腰椎骨密度	-0.251	0.001	-0.036	0.725	-0.284	0.018
糖尿病病史	0.192	0.012				
戊糖素	0.094	0.225	0.236	0.018	0.073	0.549
I 型前胶原氨基端前肽	0.022	0.770	0.160	0.111	0.078	0.527
I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列	0.062	0.442	0.105	0.300	0.113	0.357
骨钙素	0.071	0.360	0.121	0.231	0.118	0.335

表 3 椎体骨折总体 Logistic 回归分析结果

指标	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值(95% CI)	P 值
年龄	0.152	0.049	9.499	1.160(1.057 ~ 1.283)	0.002
性别	0.274	0.455	0.362	1.315(0.539 ~ 3.209)	0.548
体重指数	0.044	0.084	0.268	1.045(0.886 ~ 1.232)	0.605
β -CTX	0.001	0.001	0.920	1.001(0.999 ~ 1.004)	0.337
PINP	0.009	0.018	0.244	1.009(0.974 ~ 1.045)	0.621
骨钙素	-0.146	0.094	2.379	0.865(0.719 ~ 1.040)	0.865
腰椎骨密度	-3.194	1.352	4.556	0.041(0.020 ~ 0.770)	0.033
糖尿病病史	1.267	0.442	8.212	3.550(1.492 ~ 8.446)	0.004
戊糖素	0.005	0.003	2.436	1.005(0.999 ~ 1.011)	0.119

注: β -CTX: I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列;PINP: I 型胶原氨基端前肽

表 4 糖尿病组及对照组椎体骨折 Logistic 回归分析结果

指标	糖尿病组					对照组				
	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值(95% CI)	P 值	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值(95% CI)	P 值
年龄	0.189	0.064	8.635	1.209(1.065 ~ 1.371)	0.003	0.328	0.123	7.086	1.388(1.090 ~ 1.767)	0.008
性别	0.406	0.526	0.596	1.501(0.536 ~ 4.205)	0.440	0.245	1.188	0.043	1.278(0.124 ~ 13.11)	0.837
体重指数	0.111	0.114	0.942	1.117(0.893 ~ 1.397)	0.332	0.025	0.159	0.025	1.026(0.751 ~ 1.401)	0.874
β -CTX	0.001	0.002	0.257	1.001(0.997 ~ 1.004)	0.612	0.003	0.004	0.407	1.003(0.995 ~ 1.011)	0.523
PINP	0.009	0.022	0.174	1.009(0.967 ~ 1.053)	0.676	0.014	0.045	0.103	1.014(0.930 ~ 1.107)	0.748
骨钙素	-0.168	0.490	0.118	0.845(0.323 ~ 2.209)	0.731	-0.150	0.181	0.688	0.861(0.603 ~ 1.227)	0.407
腰椎骨密度	-1.782	1.675	1.131	0.168(0.006 ~ 4.491)	0.288	-13.510	5.371	6.334	0.000(0.000 ~ 0.050)	0.012
戊糖素	0.008	0.004	4.603	1.008(1.001 ~ 1.015)	0.032	-0.012	0.009	2.030	0.988(0.971 ~ 1.005)	0.154

注: β -CTX: I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列;PINP: I 型胶原氨基端前肽

独立相关。笔者考虑可能与以下原因有关,首先 2 型糖尿病患者戊糖素的水平更高,故其对骨质量的影响可能更明显。另外血戊糖素水平与糖尿病慢性并发症的发生相关^[9]。而糖尿病患者合并糖尿病视网膜病变或糖尿病神经病变是其易发生跌倒的重要因素,故血戊糖素水平与导致 2 型糖尿病患者骨折风险增加的两个重要因素,即骨质量下降和跌倒风险增加均相关。这可能是戊糖素水平在 2 型糖尿病患者中与椎体骨折相关而在对照组无相关性的原因。Yamamoto 等^[10]研究也发现,戊糖素水平与绝经后女性糖尿病患者的椎骨骨折独立相关,但其未发现在男性患者中两者存在相关性。由于本研究男性受试者较少,故未做进一步的分层分析。

综上所述,笔者的研究提示 2 型糖尿病患者腰椎骨密度较对照组无差异,其血戊糖素与椎体骨折的发生相关,故监测血清戊糖素水平可能有助于评价 2 型糖尿病患者的椎体骨折风险。但本研究为横断面研究,且样本量相对较少,特别是男性受试者的比例较低,其结论尚需进一步的研究证实,以便为监测及预防糖尿病相关的骨折提供新的思路和方法。

参 考 文 献

- [1] Sanguineti R, Puddu A, Mach F, et al. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 975872. DOI: 10.1155/2014/975872.
- [2] Hein G, Weiss C, Lehmann G, et al. Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone remodelling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65 (1): 101-104.
- [3] 刘忠厚. 骨质疏松学 [M]. 北京: 科学出版社, 1998: 460-471.
- [4] de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus; the Rotterdam Study [J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16 (12): 1713-1720.
- [5] Peter J, Juraj P. Osteoporosis, fractures, and diabetes [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 820615. DOI: 10.1155/2014/820615.
- [6] Ji JD, Woo JH, Choi SJ, et al. Advanced glycation end-products (AGEs): a novel therapeutic target for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73 (2): 201-202. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.02.020.
- [7] Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, et al. Pentosidine effects on human osteoblasts *in vitro* [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1126: 166-172. DOI: 10.1196/annals.1443.044.
- [8] Odetti P, Rossi S, Monacelli F, et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1043: 710-717.
- [9] Yamagishi SI, Maeda S, Matsui T, et al. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820 (5): 663-671. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.03.014.
- [10] Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (3): 1013-1019. (收稿日期: 2015-07-22)
- [8] Du M, Otolara L, Martin AA, et al. Transgenic mice overexpressing serum retinol-binding protein develop progressive retinal degeneration through a retinoid-independent mechanism [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35 (16): 2771-2789. DOI: 10.1128/MCB.00181-15.
- [9] Park SE, Kim DH, Lee JH, et al. Retinol-binding protein-4 is associated with endothelial dysfunction in adults with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204 (1): 23-25. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.012.
- [10] Norseen J, Hosooka T, Hammarstedt A, et al. Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase- and toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32 (10): 2010-2019. DOI: 10.1128/MCB.06193-11.
- [11] 周薇霞, 邢玉波, 俞宁娟. 2 型糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4 含量与胰岛素抵抗的相关性分析 [J]. *中华危重症医学杂志 (电子版)*, 2014, 7 (1): 55-57. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2014.01.013.
- [12] Wu J, Shi YH, Niu DM, et al. Association among retinol-binding protein 4, small dense LDL cholesterol and oxidized LDL levels in dyslipidemia subjects [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45 (9): 619-622. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.02.022.
- [13] Lim LS, Tai ES, Mitchell P, et al. C-reactive protein, body mass index, and diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (9): 4458-4463. DOI: 10.1167/iovs.09-4939.
- [14] Joussen AM, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *FASEB J*, 2004, 18 (12): 1450-1452.
- [15] 曾静波, 装晓明, 穆君. 血清尿酸与我国 2 型糖尿病患者视网膜病变的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22 (12): 1079-1081. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2014.1.007.
- [16] Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial [J]. *Circulation*, 2010, 122 (8): 84784-84789. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960120. (收稿日期: 2015-09-20)

(上接第 152 页)