

参考文献

- [1] 张缪佳. 类风湿关节炎的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2015, 13(10): 1562-1563.
- [2] 杨文浩, 刘宁, 袁伟, 等. 类风湿关节炎患者心血管疾病危险因素调查[J]. 中国医药, 2015, 10(8): 1107-1111.
- [3] 刘丹, 周冬翠, 何跃, 等. 高血压昼夜节律变化与慢性脑供血不足的相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(4): 349-351.
- [4] 崔敏, 濮捷, 廖光昊, 等. 高血压病患者动态血压变化与颅内动脉粥样硬化狭窄相关性的初步分析[J]. 华国防医学杂志, 2015, 29(6): 451-454.
- [5] 周玮, 张晶. 类风湿关节炎合并原发性高血压患者的临床特点[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(23): 227-229.
- [6] 中华中医药学会. 类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(11): 150-151.
- [7] 蔡光先, 赵启, 宁泽璞, 等. 内科常见疾病中医证治国际标准(草案) 原发性高血压[J]. 湖南中医杂志, 2011, 27(3): 118-120.
- [8] 伍伟, 何东初. 类风湿关节炎的生物治疗进展[J]. 华国防医学杂志, 2016, 30(9): 618-622.
- [9] 于水莲, 陶怡, 王羿升, 等. 炎症因素与早期类风湿关节炎心血管病变相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(11): 739-745.
- [10] 慈维萃, 潘丽丽, 万瑾, 等. 中老年类风湿关节炎患者合并冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病风险及相关因素研究[J]. 中国医药, 2016, 11(5): 629-633.
- [11] 张影, 周月, 严尚学, 等. 类风湿关节炎复合高血压疾病模型的建立及评价[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(8): 34-39.
- [12] 吴克明. 动态血压监测在高血压病诊断中的价值[J]. 中国临床保健杂志, 2006, 9(5): 478-479.
- [13] 林金秀. 夜间高血压的控制与临床价值[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(11): 1023-1026.
- [14] 石斗飞, 张洁, 毛艳华, 等. 动态血压监测评价复方厄贝沙坦对老年性高血压的降压作用[J]. 中国临床保健杂志, 2007, 10(3): 288-289.
- [15] 文佳, 李莹, 袁洪. 关注夜间高血压影响因素, 选择合理治疗方案[J]. 中国全科医学, 2015, 18(8): 860-864.
- [16] 高金全, 李俊峰, 刘瑶, 等. 动态动脉硬化指数与高血压靶器官损伤的相关性及动态观察[J]. 重庆医学, 2015, 44(14): 1897-1899.
- [17] 陈舒玲, 李贵, 彭峰, 等. 血压及心率的昼夜节律与高血压患者心脏结构和功能的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(6): 535-540.

(收稿日期: 2020-04-30)

• 论著 •

2 型糖尿病患者糖化血红蛋白与骨密度的相关性研究

周宇, 邱健, 曹志花, 赵晓华, 陈汴玲

(上海长宁区虹桥街道社区卫生服务中心, 200051)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平与骨密度的关系。**方法** 选择 2017 年 12 月至 2019 年 12 月在我中心就诊的 2 型糖尿病患者共 225 例, 按照 HbA_{1c} 水平, 分为 A 组 81 例(HbA_{1c} < 6.5%), B 组 74 例(6.5% ≤ HbA_{1c} < 7.0%), C 组 70 例(HbA_{1c} ≥ 7.0%), 分别测定身高、体质量、年龄、糖尿病病程、骨密度。**结果** 三组患者的身高、体质量、年龄、病程、性别比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。A 组与 B 组患者的骨密度结果差异无统计学意义($P > 0.05$), 但 C 组的骨密度明显低于 A 组与 B 组($P < 0.05$)。**结论** 血糖控制不佳可能是糖尿病引起骨质疏松的诱因之一, 糖尿病患者 HbA_{1c} 大于 7.0% 明显增加骨质疏松的发病风险。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 糖基化血红蛋白 A; 骨密度; 骨质疏松

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.05.011

Analysis on the correlation between bone mineral density and HbA_{1c} in patients with type - 2 diabetes Zhou Yu, Qiu Jian, Cao Zhihua, Zhao Xiaohua, Chen Bianling (Rehabilitation Ward of Hongqiao Community Health Service Center of Changning District, Shanghai 200051, China)

基金项目: 上海市长宁区卫生和计划生育委员会科研课题(20174Y016)

作者简介: 周宇, 主治医师, Email: yu87zhou@126.com

通信作者: 陈汴玲, 副主任医师, Email: chenbianling@163.com

Corresponding author:Chen Bianling,Email:chenbianling@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between glycosylated hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) and bone mineral density (BMD). **Methods** 225 patients with type 2 diabetes mellitus between December 2017 to December 2019 were enrolled in the study. According to the levels of HbA_{1c},they were classified into group A (HbA_{1c} <6.5%), group B (6.5% ≤HbA_{1c} <7.0%) and group C (HbA_{1c} ≥7.0%). The concentration of height,weight,age,course of diabetes,BMD were measured. **Results** The difference of height,weight,age,course of diabetes,sex ratio in three groups were not significant ($P>0.05$). The differences of BMD in group A and group B were not significant ($P>0.05$),but the BMD of group C was obviously lower than that in group A and group B ($P<0.05$). **Conclusion** Poor glucose controlling may be one of the inducing factors of osteoporosis. The HbA_{1c} value greater than 7.0% obviously enhances the risk of osteoporosis.

[Keywords] Diabetes mellitus,type 2;Glycated hemoglobin A;Bone density;Osteoporosis

糖尿病与骨质疏松均是老年慢性疾病,且发病率逐年上升。糖尿病通过多种机制影响骨的代谢,导致骨质疏松的发生。脆性骨折引起的老年人高致残率以及生活质量下降已经成为全社会广泛关注的严重问题。2 型糖尿病患者合并骨质疏松的患病率为 37.8%,其中女性占 44.8%,男性占 37%,60 岁以上老年人占 40.1%。落后地区的患病率高于发达地区,南方与北方地区患病率相近。我国 2010 年至 2017 年期间,2 型糖尿病患者并发骨质疏松的发病率为 35.6%^[1]。本文旨在通过观察糖尿病患者血糖控制的情况及其骨密度,分析糖化血红蛋白(HbA_{1c}) 在 2 型糖尿病并发骨质疏松中的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2017 年 12 月至 2019 年 12 月在我中心就诊的 225 名经临床确诊的 2 型糖尿病患者,糖尿病诊断依据 1999 年 WHO 诊断标准。糖尿病症状(烦渴多饮、多尿、难于解释的体质量减轻)+ 任意时间血浆葡萄糖水平 ≥11.1 mmol/L,或空腹血浆葡萄糖水平 ≥7.0 mmol/L,或葡萄糖耐量试验 2 h 血浆葡萄糖水平 ≥11.1 mmol/L;症状不典型者,需另一天再次证实。病例排除:1 型糖尿病及其他特殊类型糖尿病,无长期卧床史,未服用糖皮

质激素、维生素 D、钙剂、噻唑烷二酮类等影响骨代谢药物,排除肝脏疾病、骨关节疾病、其他内分泌疾病、肿瘤骨转移以及肾功能异常。分别检测其 HbA_{1c} 的结果,根据我国 2017 年糖尿病指南中血糖控制目标,分为 A 组 (HbA_{1c} < 6.5%)、B 组 (6.5% ≤HbA_{1c} < 7.0%) 和 C 组 (HbA_{1c} ≥7.0%)。1.2 方法 对 225 例 2 型糖尿病患者抽取空腹静脉血测定 HbA_{1c},右足跟骨定量超声测定骨密度。HbA_{1c} 采用高效液相色谱法测定。骨密度检测采用 SAHARA 跟骨超声仪测定,常规仪器质量控制,结果以 T 值显示。研究中的试剂为检测仪器配套的试剂,并严格按照仪器使用说明书及试剂使用说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 分析数据。计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布资料采用单因素方差分析,非正态分布资料采用非参数 K-W 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 三组资料年龄、体质指数(BMI)、糖尿病病程、性别比例均差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 225 例 2 型糖尿病患者临床基本信息情况

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	体质指数 ($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{x} \pm s$,年)*
		男性	女性			
A 组	81	37(45.7)	44(54.3)	71.25 ± 8.05	24.44 ± 3.13	8.90 ± 6.924
B 组	74	34(45.9)	40(54.1)	71.31 ± 8.18	24.66 ± 2.82	8.28 ± 7.099
C 组	70	39(55.7)	31(44.3)	73.93 ± 9.43	23.72 ± 3.39	10.19 ± 9.888
$\chi^2(t)[Z]$ 值		1.896		(2.322)	(1.792)	[0.295]
P 值		0.388		0.101	0.169	0.863

注: * 病程资料为轻微偏态资料,采用 $\bar{x} \pm s$ 表述,组间比较为 K-W 秩检验

2.2 三组患者骨密度的比较 A 组骨密度 T 值 -1.594 ± 1.058 , B 组为 -1.480 ± 1.227 , C 组为 -2.147 ± 1.259 , 三组骨密度 T 值资料为轻微偏态资料, 差异有统计学意义 ($Z = 9.447, P = 0.009$), 说明三组之间至少有两组骨密度结果差异有统计学意义。进行两两多重比较, A 组与 B 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 C 组骨密度较 A、B 两组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白与骨密度的相关性 经 Pearson 相关分析: 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白与骨密度的具有相关性 ($r = -0.181, P = 0.006$)。见表 2。

表 2 225 例 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白与骨密度的相关性

组别	例数	糖化血红蛋白 均值 (%)	骨密度 T 值 ($\bar{x} \pm s$)	r 值	P 值
A 组	81	6.17	-1.59 ± 1.06		
B 组	74	6.60	-1.48 ± 1.23		
C 组	70	7.57	-2.15 ± 1.26		
合计	225	6.746 ± 0.768	-1.728 ± 1.209	-0.181	0.006

3 讨论

随着人口老龄化及生活方式的改变, 糖尿病的患病率在 2013 年已经飙升至 10.3%, 其中 60 岁以上老年人的患病率已经超过 20%^[2]。骨质疏松是糖尿病骨代谢异常的远期并发症, 其往往造成老年人的脆性骨折, 严重影响生活质量, 并增加其死亡率。有文献报道, 骨质疏松是老年人全因死亡的危险因素之首^[3]。Ma 等^[4]通过 Meta 分析, 认为糖尿病患者合并骨质疏松的概率比非糖尿病患者患骨质疏松的概率高了 25% ~ 50%。即使相同的骨密度, 糖尿病患者的骨折率依然要高于非糖尿病患者^[5]。Salamat 等^[6]研究显示, 即使有更高的骨密度, 2 型糖尿病患者的骨折风险至少是正常人的 4 倍以上。

糖尿病能够通过多种机制引起骨代谢异常。Lee 等^[7]认为糖尿病患者骨质破坏可能与免疫炎症有关, 其中包括高胰岛素血症, 晚期胶原糖基化终末产物堆积, 血清胰岛素样生长因子的减少, 高尿钙, 肾衰等。赵豫梅等^[8]在对骨转换标志物的研究中显示抗酒石酸酸性磷酸酶升高, 是 2 型糖尿病通过增强破骨细胞活性的途径影响骨的代谢。胡彩虹^[9]等人通过研究骨的生化指标, 发现尿 1 型胶原

C 肽升高、骨钙素降低, 阐明了 2 型糖尿病患者的骨形成减少, 同时骨吸收增加。

本研究结果显示, 当 HbA_{1c} 逐渐升高, 未大于 7.0% 时, 骨密度 T 值仅呈现轻度下降, 从表 3 中可以看出, 骨密度的差异并无统计学意义, 而当 HbA_{1c} 明显升高并大于 7.0% 时, 骨密度 T 值出现明显下降。说明当 2 型糖尿病患者的 HbA_{1c} 控制在 7.0% 以下, 其骨质疏松的发病进展缓慢, 而当 HbA_{1c} 超过 7.0% 时, 将大大加快其并发骨质疏松的进程。HbA_{1c} 反映过去 2 ~ 3 个月的平均血糖控制情况, 不受糖代谢和进食影响。HbA_{1c} 越高则说明血糖控制越差。HbA_{1c} 作为血红蛋白非酶促糖基化早期产物, 使白细胞介素 6 (IL-6) 作用于破骨细胞的瓦解、成熟和活性增强^[10]。长期高血糖所致的渗透性利尿, 使得钙、磷、镁从尿液中丢失, 破骨细胞活性增强, 骨质脱钙^[11]。高血糖促进单核巨噬细胞产生肿瘤坏死因子 β 等细胞因子, 增加破骨细胞活性, 使骨吸收增加。长期高血糖使糖基终末产物生成增加。大量的糖基终末产物在骨胶原蛋白上堆积, 影响成骨细胞在胶原蛋白上的黏附作用, 使成骨细胞功能下降, 骨形成减少。高血糖时胰岛素相对不足使成骨细胞数目减少, 活性降低, 抑制成骨细胞合成骨保护素。胰岛素相对不足使 1, 25 (OH)₂D₃ 合成减少, 肾小管对钙、磷重吸收下降, 骨钙动员, 骨吸收增多。胰岛素相对不足还可导致脂质代谢障碍和负氮平衡, 引起骨骼系统内糖蛋白和胶原合成减少, 分解加速, 使骨基质改变^[12]。

国内外有少数学者曾对于 HbA_{1c} 与骨密度的关系有所结论。Guo 等^[13]发现当糖尿病病程超过 10 年或者 HbA_{1c} > 8.0%, 股骨颈的骨密度明显降低。而 Majima 等^[14]早在 2005 年却认为男性和女性桡骨远端的骨密度以及女性股骨颈的骨密度随着 HbA_{1c} 的升高而逐渐下降。甚至更有学者^[15]认为, 在男性糖尿病患者中, 骨密度与 HbA_{1c} 并没有明确的关系。以上观点中, 针对 HbA_{1c} 与骨密度关系的说法, 均存在不同。本研究的结果与 Guo 等^[13]的相近, 但目前并没有更庞大的证据来明确其他学者所谓的性别是否在 HbA_{1c} 影响骨密度的过程中会起到一定的作用。之所以存在截然不同的观点, 有可能与测量误差, 样本量的大小等因素相关。比如当 HbA_{1c} 为 7.5%, 其可能存在至多正负 0.5% 的测量误差或者测量不确定度, 这是由于实验室的客观条件所造成的^[16]。另有国外学者^[17]认为, HbA_{1c} 升

高后,三酰甘油将下降,从而 BMI 降低。BMI 对于骨起到保护作用,BMI 的下降必然导致骨质疏松的发生率将上升。同时糖尿病患者普遍缺乏对骨质疏松的认识,没有及时采取钙剂的补充和针对性的锻炼等^[18]。我国最新版的糖尿病指南中明确指出,理想的 HbA_{1c} 控制目标是在 7.0% 以下,而本研究的结果显示,HbA_{1c} 大于 7.0%,骨密度明显下降,这表明,从预防骨质疏松的角度来考虑,HbA_{1c} 的控制目标应小于 7.0%,与指南中相符。

从本研究中可以看出,当糖尿病患者的 HbA_{1c} 高于 7.0%,骨密度将明显降低,骨质疏松的发病率将可能出现明显的升高,而当 HbA_{1c} 严格控制在 6.5% 以下时,对延缓骨密度下降并不一定具有作用。本研究例数不多,同时只测定了跟骨骨密度,未来将通过进一步的研究来证实两者之间的关系。但对于糖尿病患者来说,血糖控制达标,对于延缓骨质疏松具有重要的意义。

参考文献

- [1] SI Y H, WANG C Y, GUO Y, 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): 1203-1214.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [3] GUTZWILLER J P, RICHTERICH J P, 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 Geriatrics, 2018, 18(1): 115.
- [4] MA L L, OEI L, JIANG L D, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies [J]. Eur J Epidemiol, 2012, 27(5): 319-332.
- [5] SCHWARTS A V, VITTINGHOFF, BAUER D C, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes [J]. JAMA, 2011, 305 (21): 2184-2192.
- [6] SALAMAT A H, SALAMAT M R, JANGHORBANI M. High bone mineral density and osteoporosis in men with type 2 diabetes referred for dual-energy X-Ray absorptiometry scan in Isfahan, Iran [J]. Advan Biol Res, 2014, 8 (5): 212-220.
- [7] LEE Y Y, HAN B K, JONG W L, et al. The Association

between urine albumin to creatinine ratio and osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes [J]. J Bone Metab, 2016, 23(1): 1-7.

- [8] 赵豫梅, 刘婷, 李洁, 等. 绝经后 2 型糖尿病并发骨质疏松患者骨转换标志物的变化及相关因素 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(1): 27-31.
- [9] 胡彩虹, 徐坤, 孙静, 等. 2 型糖尿病患者骨质疏松发生率及骨代谢特征调查分析 [J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35, (10): 1221-1223.
- [10] 贺立侠, 金秀平, 刘佳明, 等. 血、尿 β_2 微球蛋白及糖化血红蛋白与糖尿病性骨质疏松的关系及影响因素分析 [J]. 华东理工大学学报 (医学版), 2019, 21(2): 117-121.
- [11] 蔡敏, 林建立, 侯建明, 等. 糖尿病合并骨质疏松症致病因素相关性分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36, (11): 979-982.
- [12] 张敏, 李智, 魏琦, 等. 糖化血红蛋白与骨代谢生化指标相关性的探讨 [J]. 检验医学, 2014, 29(4): 324-327.
- [13] GUO L, GAO Z, GE H. Effects of serum 25-hydroxyvitaminD level on decreased bone mineral density at femoral neck and total hip in Chinese type 2 diabetes [J]. PLoS One, 2017, 12 (11): e0188894. DOI: 10.1371/journal.pone.0188894. eCollection 2017.
- [14] MAJIMA T, KOMATSU Y, YAMADA T, et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients [J]. Osteoporosis Int, 2005, 16 (8): 907-913.
- [15] ZHANG L L, MAO X M, YUN H U, et al. The changes in the bone mineral density and the associated factors in male T2DM patients [J]. Chin J Diabetes, 2013, 11(21): 1008-1010.
- [16] MARIO G M, ALACIEL S L, LUDI C F. The estimation of uncertainty of measurement of glycated hemoglobin as an analytical performance specification and in the interpretation of its results [J]. Clin Biochem, 2019, 63: 92-96.
- [17] GEVA M, SHLOMAI G, BURKOVICH A, et al. The association between fasting plasma glucose and glycated hemoglobin in the prediabetes range and future development of hypertension [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 53.
- [18] ISHTAYA G A, ANABTAWI Y M, ZYOUD S H, et al. Osteoporosis knowledge and beliefs in diabetic patients: a cross sectional study from palestine [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19(1): 43.

(收稿日期: 2020-01-14)