

不同糖代谢状态下绝经后骨质疏松症患者骨折情况的研究

苏兰,袁丽,杨小玲

四川大学华西医院内分泌代谢科,四川 成都 610041

【摘要】 目的 探讨不同糖代谢状态下绝经后骨质疏松症患者的骨折情况,为该人群骨折的早期防治提供依据。方法 回顾性分析 2019 年 1 月 1 日至 2023 年 8 月 9 日于我院内分泌代谢科住院诊治的绝经后骨质疏松症患者 240 例,根据不同糖代谢状态分为糖耐量正常、糖尿病前期、新诊断糖尿病组,采用多因素 Logistic 回归分析糖代谢状态对绝经后骨质疏松症患者骨折情况的影响。结果 240 例患者中,糖代谢异常 94 例(39.2%),骨折患者 56 例(23.3%)。与糖耐量正常组比较,糖尿病前期和新诊断糖尿病的骨折风险分别是其 1.10(1.00~1.20)倍和 1.29(1.14~1.47)倍($P < 0.05$)。糖代谢异常人群骨折风险的增加独立于体质指数、25-羟基维生素 D 和骨密度($P < 0.05$)。结论 绝经后骨质疏松症患者中,糖代谢异常人群较糖代谢正常人群骨折风险显著升高,且该差异在糖尿病前期阶段就已存在。糖代谢异常是绝经后骨质疏松症患者骨折的独立危险因素。

【关键词】 2 型糖尿病;糖代谢异常;骨质疏松;骨折;绝经后女性

【中图分类号】 R681

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)06-0070-04

Research on fractures inpatients with postmenopausal osteoporosis under different glucose metabolism status SU Lan, YUAN Li, YANG Xiao-ling *Department of Endocrinology & Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*

【Corresponding author】 YUAN Li

【Abstract】 **Objective** To investigate the fracture status of postmenopausal women with osteoporosis under different glucose metabolism states, and to provide a basis for early prevention and treatment of fracture. **Methods** A total of 240 postmenopausal women with osteoporosis in a tertiary hospital between January 1, 2019 and August 9, 2023 were retrospectively analyzed. According to whether they were accompanied by fracture, the patients were divided into a fracture group and a non-fracture group. According to different glucose metabolism status, they were further divided into a normal glucose tolerance group, a pre-diabetes group and a diabetes group. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the effect of glucose metabolism on fracture in these patients. **Results** In the 240 patients, there were 94 (39.2%) with abnormal glucose metabolism and 56 (23.3%) with fracture. The fracture risks of the pre-diabetes group was 1.10 (1.00~1.20) times that of the normal glucose tolerance group. The fracture risks of the newly diagnosed diabetes group was 1.29 (1.14~1.47) times that of the normal glucose tolerance group. All differences were statistically significant ($P < 0.05$). The increased risk of fracture in the patients with abnormal glucose metabolism was independent of BMI, 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density ($P < 0.05$). **Conclusions** Among postmenopausal women with osteoporosis, the risk of fracture is significantly higher in patients with abnormal glucose metabolism than that in patients with normal glucose metabolism. This difference has existed in the pre-diabetic phase. Abnormal glucose metabolism is an independent risk factor for fracture in those patients.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Abnormal glucose metabolism; Osteoporosis; Fracture; Postmenopausal women

随着人口老龄化的加剧和人均寿命的提高,骨质疏松症已严重威胁中老年人尤其是中老年女性的健康。骨质疏松症及其相关的骨折是绝经后女性致残致死的重要因素^[1]。糖尿病和骨质疏松症均是中老年人的常见病,糖尿病导致多种慢性并发症,目前认为其对骨代谢的影响也是慢性并发症之一。大量研究显示,糖尿病患者脆性骨折风险较非糖尿病人群显著增加,考虑其与高血糖毒性、胰岛素水平相对或绝对缺乏、降糖药物的使用以及跌倒

风险增加等多个因素有关^[2]。尽管如此,目前有关糖尿病与骨质疏松症及其相关的脆性骨折的研究尚存在如下局限和争议:①糖尿病进展的不同阶段骨代谢情况以及骨折风险是否存在差异,糖代谢异常早期骨折风险是否已经增加,相关证据十分缺乏且并不一致;②糖尿病患者骨折风险增加的机制并不十分确切,骨密度、血糖、体重等与骨折相关性如何尚无定论;③糖尿病所致骨折风险的增加可能存在性别差异,绝经后女性特有的生理与病理生理变化可能对骨折风险产生不同影响。因此,本研究探讨不同糖代谢状态下绝经后骨质疏松症患者的骨折情况及其影响因素,明确糖代谢异常早期绝经后骨质疏松症患者的骨折情况,为绝经后人群骨折的早期防治提供参考依据。

【基金项目】国家自然科学基金-青年科学基金项目(编号:81700087);四川省科学技术厅重点研发项目(编号:2019YFS0305)

【通讯作者】袁丽

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用随机分层抽样方法纳入 2019 年 1 月至 2023 年 8 月我院内分泌代谢科住院诊治的 240 例绝经后骨质疏松症患者。纳入标准:①骨质疏松症,参照中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会诊断标准,骨质疏松症基于 DXA 骨密度和/或脆性骨折诊断^[3];②绝经后女性,绝经的定义和分期根据 WHO 标准^[4];③首次就诊且未接受过骨质疏松相关治疗者。排除标准:①既往已明确诊断糖尿病(无论是否接受药物治疗);②其他内分泌代谢疾病、血液系统疾病、慢性肾功能不全、可引起骨质疏松的药物(如糖皮质激素等)、结缔组织病、肿瘤等导致的继发性骨质疏松;③非自然绝经者(如行子宫或附件切除术者)和卵巢早衰者(40 岁以前绝经者);④资料缺失。纳入对象的年龄(66.41 ± 7.78)岁,绝经年限(16.87 ± 5.94)年。根据 1999 年 WHO 标准中糖代谢状态的定义^[5],分为糖耐量正常组 146 例(60.8%)、糖尿病前期组 72 例(30.0%)、新诊断糖尿病组 22 例(9.2%)。本研究取得四川大学华西医院医学伦理委员会同意[伦理批件号:2018 年审(412)号]。

1.2 方法 由 2 名经过统一培训的研究者通过住院电子病历系统检索出院诊断中包含骨质疏松症以国际疾病分类第 10 版(ICD-10)的患者信息。收集患者的一般人口学信息和临床资料。实验室与辅助检查记录为患者入院后第一次检查结果。调查内容包括:①一般人口学资料、病史信息和出院诊断:年龄、既往史、现病史、烟酒个人史、月经及生育史、家族史(父母骨折等)、合并症以及用药情况等。②体格检查:身高、体重、体重指数(Body Mass Index, BMI)。③实验室检查:肝肾功能,电解质,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c),

口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)空腹血糖、餐后 2 小时血糖,25-羟基维生素 D, 甲状旁腺激素(PTH),碱性磷酸酶(ALP),总 I 型胶原氨基端延长肽(P1NP), β -I 型胶原羧基端肽(beta C-term inalteopeptide, β -CTX)。采用日立 7180 全自动生化分析仪检测 ALP;其余骨代谢指标用化学发光法测定,试剂盒均来自于 Roche 试剂公司。④辅助检查:双能 X 射线骨密度(双能 X 射线骨密度仪(美国 Hologic Discovery W(S/N 89098))进行的髌部、腰椎 L1-L4、股骨颈、Wards 三角等部位的骨密度测量)。脊柱及四肢 X 射线检查。脆性骨折是指从站立位置或低于站立位置跌倒或类似程度的创伤所导致的骨折。是否骨折及骨折部位,根据患者椎体及四肢骨骼 X 射线检查结果判断。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差表示,不服从正态分布用中位数和四分位数间距表示;计数资料用例数(%)表示。组间比较采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis 秩和检验。以糖代谢状态为自变量,骨折情况为因变量,采用多因素 Logistic 回归模型分析糖代谢状态与骨折风险之间的关系,计算比值比(OR)及其 95% 可信区间(CI)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同糖代谢状态患者的骨折情况 骨折患者 56 例(23.3%)、非骨折患者 184 例(76.7%);髌部骨折最常见(31 例,55.4%),其次为椎体骨折(16 例,28.6%)。

2.2 不同糖代谢状态下绝经后骨质疏松女性基本资料比较 三组间年龄、绝经时间、BMI、糖化血红蛋白、空腹血糖比较,差异有统计学意义(P < 0.05),见表 1。

表 1 不同糖代谢状态下绝经后骨质疏松症患者基本资料比较

| 项目 | 总体(n=240) | 糖代谢正常(n=146) | 糖尿病前期(n=72) | 新诊断糖尿病(n=22) |
|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 年龄(岁) | 66.41 \pm 7.78 | 63.41 \pm 8.11 | 69.92 \pm 7.17* | 75.24 \pm 6.85** |
| 绝经时间(年) | 16.87 \pm 5.94 | 13.81 \pm 6.27 | 21.11 \pm 6.03* | 24.11 \pm 5.60** |
| 吸烟[n(%)] | 40(16.7) | 23(15.8) | 13(18.1) | 4(18.2) |
| 饮酒[n(%)] | 50(20.8) | 28(19.2) | 16(22.2) | 6(27.3) |
| BMI(kg/m ²) | 21.93 \pm 2.63 | 20.79 \pm 2.72 | 23.38 \pm 2.33* | 25.46 \pm 2.81* |
| Crea(μ mol/L) | 64.00 \pm 22.00 | 63.00 \pm 19.00 | 63.00 \pm 14.00 | 66.50 \pm 19.00 |
| Ca(mmol/L) | 2.37 \pm 0.20 | 2.41 \pm 0.19 | 2.26 \pm 0.20 | 2.27 \pm 0.22 |
| Pi(μ mol/L) | 1.17 \pm 0.29 | 1.19 \pm 0.28 | 1.13 \pm 0.29 | 1.14 \pm 0.31 |
| HbA1c(%) | 5.42 \pm 0.89 | 5.13 \pm 0.84 | 6.08 \pm 0.24* | 8.08 \pm 1.15** |
| FPG(mmol/L) | 5.31 \pm 0.90 | 4.92 \pm 0.74 | 6.23 \pm 0.39* | 9.03 \pm 2.49** |

*与糖耐量正常组比较,P < 0.05;#与糖尿病前期组比较,P < 0.05

2.3 不同糖代谢状态下绝经后骨质疏松症患者骨代谢检查资料比较

骨质疏松女性 25-羟基维生素 D、骨密度水平及骨折情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同糖代谢状态下绝经后骨质疏松症患者骨代谢检查资料比较

| 项目 | 总体($n=240$) | 糖代谢正常($n=146$) | 糖尿病前期($n=72$) | 新诊断糖尿病($n=22$) |
|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| 25-(OH)D(ng/ml) | 19.04±8.47 | 21.32±8.83 | 15.33±7.15* | 13.53±8.23* |
| PTH(ng/ml) | 41.36±10.81 | 40.07±10.88 | 42.90±9.31 | 44.14±11.52 |
| ALP(IU/L) | 67.35±25.91 | 66.94±26.89 | 70.14±24.46 | 73.98±25.33 |
| P1NP(ng/ml) | 40.01±9.94 | 41.32±10.35 | 38.10±8.29 | 42.71±9.64 |
| β-CTX(ng/ml) | 0.51(0.28,0.73) | 0.50(0.27,0.73) | 0.52(0.27,0.75) | 0.54(0.32,0.70) |
| BMD | | | | |
| L1~L4 | 0.58±0.11 | 0.56±0.10 | 0.59±0.11 | 0.62±0.12** |
| 髌总 | 0.58±0.12 | 0.56±0.11 | 0.60±0.12 | 0.65±0.13** |
| 股骨颈 | 0.54±0.09 | 0.52±0.09 | 0.54±0.09 | 0.58±0.11** |
| 脆性骨折[n(%)] | 56(23.3) | 24(16.4) | 22(30.6)* | 10(45.5)*,# |
| 椎体骨折 | 16(28.6) | 7(29.2) | 7(31.8) | 2(20.0) |
| 髌部骨折 | 31(55.4) | 12(50.0) | 12(54.5) | 7(70.0)* |
| 其他部位骨折 | 9(16.0) | 5(20.8) | 3(13.7) | 1(10.0) |

*与糖耐量正常组比较, $P<0.05$;#与糖尿病前期组比较, $P<0.05$

2.4 糖代谢状态对患者骨折的影响 以糖代谢状态为自变量,骨折为因变量,对糖代谢状态与骨折风险之间的关系进行 Logistic 回归分析。结果显示,校正年龄、绝经年限、BMI、25-羟基维生素 D 和骨密度后,新诊断糖尿病组和糖尿病前期组较正常糖耐

量组骨折风险分别为其 1.29(1.14~1.47)倍和 1.10(1.00~1.20)倍($P<0.05$)。新诊断糖尿病组和糖尿病前期组间骨折风险无显著差异($P>0.05$)。见表 3。

表 3 糖代谢状态对绝经后骨质疏松症患者骨折风险的影响

| 危险因素 | B | SE | Wald χ^2 | P | OR | 95% CI |
|---------|-------|-------|---------------|-------|------|-----------|
| Model 1 | | | | | | |
| 糖尿病前期 | 0.745 | 0.372 | 4.011 | 0.015 | 1.48 | 1.26~1.72 |
| 新诊断糖尿病 | 1.173 | 0.510 | 5.290 | 0.001 | 2.18 | 1.89~2.49 |
| Model 2 | | | | | | |
| 糖尿病前期 | 0.561 | 0.327 | 2.943 | 0.039 | 1.10 | 1.00~1.20 |
| 新诊断糖尿病 | 0.738 | 0.486 | 2.306 | 0.020 | 1.29 | 1.14~1.47 |

Model 1:校正年龄、绝经年限、BMI;Model 2:校正年龄、绝经年限、BMI、25-羟基维生素 D、骨密度

3 讨论

本研究结果显示,绝经后骨质疏松症合并糖代谢异常患者较糖代谢正常人群骨折率显著增加,且该差异在患者尚处于糖尿病前期阶段就已存在;新诊断糖尿病和糖尿病前期人群骨折风险分别为正常糖耐量人群的 1.29 倍和 1.10 倍。此前,已有多项研究结果显示绝经后骨质疏松症合并糖尿病患者的骨折率较非糖尿病人群显著增加^[6,7],但针对糖尿病前期和新诊断糖尿病骨折风险的研究极少,且结果存在较大差异。Liao 等比较了 3 万余例新诊断 2 型糖尿病和 6 万余例与之匹配的非糖尿病人群骨折风险发现,2 型糖尿病患者校正后的骨折风险为非糖尿病人群的 1.66 倍^[7]。Park 等开展的一项回顾性队列研究对 576 万余例 50 岁以上人群的髌部骨折风险进行观察,结果显示糖尿病前期和新诊断糖尿病人群髌部风险分别是糖耐量正常人群的

1.032 和 1.168 倍,认为髌部骨折风险在糖尿病前期人群中就已经开始增加,在新诊断 2 型糖尿病患者中进一步升高^[8]。Chen 等对美国国家健康和营养调查(NHANES)数据的分析研究结果显示,糖尿病前期较糖耐量正常人群骨质疏松风险降低但髌部骨折风险增加;20~39 岁和 40 岁以上糖尿病前期较糖耐量正常人群髌部骨折风险分别高出 2.77 和 1.57 倍^[9]。Liu 等也通过分析美国国家健康和营养调查(NHANES)数据发现,糖尿病前期人群较正常糖耐量人群椎体骨折风险显著增高^[10]。但 Leslie 等对 32 万名受试者进行了一项基于人群的回顾性队列研究则认为,病程长的糖尿病与骨折风险增加相关,而新诊断糖尿病则与骨折风险降低相关^[11]。本研究结果进一步证实,糖代谢异常早期(糖尿病前期和新诊断糖尿病)的绝经后骨质疏松症人群中,骨折风险已经增加,应针对该人群采取

积极的骨折早期防治措施。实际上,糖尿病前期患者中多种慢性并发症,包括心脑血管及微血管病变等的发生风险已显著增加,但其对骨代谢的影响并不十分确切,且常常被忽视。本研究结果为糖代谢异常早期对骨代谢产生的危害以及骨折的防治提供了一定的参考依据。

本研究中,绝经后糖代谢异常人群骨折率的增加独立于骨密度和骨转换指标,提示骨密度以及骨转换指标的改变不能准确评价患者骨折风险。该研究结果与现有多项研究结果相似^[12, 13]。研究表明,糖尿病进展的不同阶段其对骨代谢、骨密度的影响可能不同:糖尿病早期骨密度有所升高,随着病程增加骨密度再次下降。此外,提示骨密度的改变不能准确评价绝经后糖代谢异常人群骨折情况,需要探索更加适用于该人群的评估手段或工具,如骨折风险评估工具、骨小梁评分或外周骨定量 CT 等^[14]。

大量研究结果表明,糖尿病患者中维生素 D 不足甚至缺乏情况更严重,与本研究结果相似。维生素 D 是骨质疏松性骨折风险增加的重要原因,而本研究中,糖代谢异常人群骨折风险的增加独立于 25-羟基维生素 D 水平,表明该途径在糖尿病前期及新诊断糖尿病患者中的作用尚不确切。目前,大量研究证据并不支持补充维生素 D 可以降低骨折发生风险。糖代谢异常患者中维生素 D 不足对骨折情况的影响尚需进一步探讨。

本研究中,绝经后糖代谢异常人群骨折率的增加独立于 BMI。现有观点认为,早期的糖代谢异常对骨代谢的影响可能与肥胖、胰岛素抵抗等相关。其中肥胖对骨折风险的影响较为复杂,可表现为保护、中性或危害因素。不同研究呈现的结果差异可能与不同人群的体脂分布和人体成分情况不同相关,因此 BMI 的参考作用具有一定局限性^[15]。

本研究比较了绝经后不同糖代谢状态人群的骨折情况,目标人群为糖尿病前期及初诊糖尿病患者,排除了降糖药物的使用以及糖尿病慢性并发症的影响,而该两种因素对骨折的影响及其作用机制十分复杂,混杂因素难以控制,本研究仅分析糖代谢状态本身对骨折的影响。此前少有研究对糖尿病前期,尤其是绝经后糖尿病前期人群展开分析,本研究对糖代谢异常状态的不同阶段均实施分析比较,有较强的续贯性,将骨折的重点防治目标人群锁定并提早到糖尿病前期,有利于骨折的早期防治。但本研究为断面回顾性研究,缺乏近、远期随访数据,同时只分析住院患者且排除了既往已诊治的糖尿病和骨质疏松症患者,故研究结果的应用价

值及其临床指导意义有限。今后,应更加关注绝经后骨质疏松合并糖代谢异常人群的骨折风险,积极实施早期防治措施,同时需探索更加适用于该人群的骨折风险评估手段或工具。

【参考文献】

- [1] Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(17): 1189-1195.
- [2] 刘建民, 朱大龙, 母义明, 等. 糖尿病患者骨折风险管理中国专家共识[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(4): 319-335.
- [3] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3): 281-309.
- [4] 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会妇产科专业委员会与围绝经期骨质疏松防控培训部. 围绝经期和绝经后妇女骨质疏松防治专家共识[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(8): 903-908.
- [5] 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(4): 292-344.
- [6] 陈长松, 邹春虎, 张杰. 2 型糖尿病对老年绝经后女性骨质疏松性骨折风险的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(7): 868-871.
- [7] Anagnostis P, Siolos P, Gkekas NK, et al. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2019, 63(2): 213-224.
- [8] Park HY, Han K, Kim Y, et al. The risk of hip fractures in individuals over 50 years old with prediabetes and type 2 diabetes - A longitudinal nationwide population-based study[J]. *Bone*, 2021, 142:115691.
- [9] Chen C, Chen Q, Nie B, et al. Trends in bone mineral density, osteoporosis, and osteopenia among U. S. adults with prediabetes, 2005-2014[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(5): 1008-1015.
- [10] Liu Y, Chai S, Zhang X. Effect of sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia on spine fracture in American adults with prediabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1163029.
- [11] Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, et al. Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study [J]. *Bone*, 2007, 40(6): 1595-1601.
- [12] 黄燕, 杜梦梦, 张智海. 探讨糖尿病患者的骨转换标志物的变化与骨质疏松的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(2): 178-181.
- [13] 周婷婷, 冯正平. 绝经后女性 2 型糖尿病伴骨质疏松患者骨密度与骨代谢指标的相关性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(1): 29-32.
- [14] Jiang N, Xia W. Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(8): 1721-1736.
- [15] Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes [J]. *World J Diabetes*, 2019, 10(8): 421-445.

(收稿日期:2024-05-25;修回日期:2024-08-16)

(本文编辑:侯晓林)