

2 型糖尿病Ⅳ期肾病与骨密度及骨代谢标记物关系的研究

刘 纳, 李玉兰, 许明芳, 赖璐华, 何炎青

(广西柳州市人民医院内分泌科, 广西 柳州 545000)

摘要: 目的 分析 2 型糖尿病Ⅳ期肾病与骨密度及骨代谢标志物 [(25-羟维生素 D₂、D₃, (25-(OH)D₂、D₃)、甲状旁腺激素 (PTH)、总 1 型胶原氨基酸端延长肽 (P1NP)、β-胶原降解产物 (β-CTX)] 水平的关系。方法 选取 2019 年 1 月~10 月我院收治的 120 例确诊为 2 型糖尿病患者, 依据尿微量白蛋白/肌酐比值 (UAER) 将其分为单纯糖尿病 (DM) 组、2 型糖尿病Ⅳ期肾病 (DN) 组, 各 60 例, 检测两组血 Ca²⁺、P、25-(OH)D₂、D₃、PTH、P1NP、β-CTX 及 BMD 的水平, 比较两组骨量减少及骨质疏松的发病率及影响因素。结果 两组 BMI、HbA1c、血 Ca²⁺、P 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); DN 组 PTH、P1NP、β-CTX 高于 DM 组、25-(OH)D₂、D₃ 低于 DM 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); DN 组骨量减少及骨质疏松发病率高于 DM 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示, 25-(OH)D₂、25-(OH)D₃ [OR=0.78, 95%CI: 0.01~0.58; OR=0.879, 95%CI: 0.802~0.964] 是 DN 的保护因素。结论 2 型糖尿病Ⅳ期肾病患者可发生骨密度变化和骨转化加速, 而骨转化加速可发生在骨密度变化之前。因此, 在 2 型糖尿病Ⅳ期肾病监测骨代谢指标非常重要。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病肾病Ⅳ期; 骨质疏松症; 骨代谢标记物

中图分类号: R587.2; R692.9

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.08.023

文章编号: 1006-1959(2020)08-0070-03

Study on the Relationship Between Bone Mineral Density and Bone Metabolism Markers in Stage IV Nephropathy of Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Na, LI Yu-lan, XU Ming-fang, LAI Lu-hua, HE Yan-qing

(Department of Endocrinology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545000, Guangxi, China)

Abstract: Objective To analyze type 2 diabetes stage IV nephropathy and bone mineral density and bone metabolism markers [(25-hydroxyvitamin D₂、D₃, (25-(OH)D₂、D₃), parathyroid hormone (PTH), total type 1 collagen amino acid terminal prolongation Peptide (P1NP) and β-collagen degradation products (β-CTX)] levels. Methods From January to October 2019, 120 patients diagnosed with type 2 diabetes in our hospital were selected and divided into simple diabetes (DM) group based on urine microalbumin/creatinine ratio (UAER), the levels of blood Ca²⁺, P, 25-(OH)D₂、D₃、PTH, P1NP, β-CTX and BMD were measured in 60 cases of type 2 diabetic stage IV nephropathy (DN) group and the incidence and influencing factors of osteopenia and osteoporosis were compared. Results There was no significant difference in BMI, HbA1c, blood Ca²⁺, P between the two groups ($P>0.05$); PTH, P1NP, β-CTX in DN group were higher than DM group, 25-OH-D was lower than DM group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the bone mass reduction and osteoporosis incidence in the DN group was higher than that in the DM group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that 25-(OH)D₂ and 25-(OH)D₃ [OR=0.780, 95%CI: 0.010~0.580; OR=0.879, 95%CI: 0.802~0.964] are the protective factors of DN. Conclusion Type 2 diabetes with stage IV nephropathy patients can have changes in bone density and accelerated bone transformation, and accelerated bone transformation can occur before changes in bone density. Therefore, it is very important to monitor bone metabolism indexes in type 2 diabetes stage IV nephropathy.

Key words: Type 2 diabetes; Diabetic nephropathy stage IV; Osteoporosis; Bone metabolism markers

随着人们生活水平的提高及生活方式、饮食结构改变, 2 型糖尿病、骨质疏松症等代谢性疾病的发病率日渐升高, 带来了沉重的社会经济负担^[1]。糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是 2 型糖尿病最严重的慢性微血管并发症之一^[2], 肾脏疾病逐渐严重可导致钙、磷代谢发生紊乱, 继发甲状旁腺功能亢进, 最终导致骨结构和骨转换异常, 在糖尿病肾病晚期, 可并发肾性骨营养不良症, 导致骨质疏松症^[3,4]。糖尿病肾病导致继发性骨质疏松症的早期诊断十分重要, 临床上, 骨量通常由骨密度表示, 但骨密度变化需 6 个月甚至 1 年时间, 在骨质疏松症的监测中, 骨代谢生化指标可以对短期骨代谢敏感反应并且可以先于骨密度的改变。晚期糖尿病肾病可导致骨质

疏松, 严重影响患者生活质量, 因此对糖尿病肾病导致继发性骨质疏松的早诊断及早治疗就显得尤为重要。为此, 本文通过监测 2 型糖尿病Ⅳ期肾病患者骨密度及骨代谢指标, 旨在了解 2 型糖尿病Ⅳ期肾病与骨密度及骨代谢的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2019 年 1 月~10 月在柳州市人民医院内分泌科住院并确诊的 2 型糖尿病患者 120 例进行横断面研究, 参照《糖尿病肾病防治专家共识 (2014 年版)》推荐诊断的方法, 所有患者无甲状腺疾病、原发性甲旁亢及减退、肾上腺疾病、肿瘤等可引起继发性骨质疏松症及患有肾性高血压、原发性肾脏疾病或非糖尿病继发性因素引起的肾脏损害, 未使用降钙素或激素替代及冲击疗法或其它可引起肾脏损害或骨质疏松的药物。根据尿微量白蛋白/肌酐比值 (UAER) 将患者分为单纯糖尿病

基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题 (编号: Z20190166)

作者简介: 刘纳 (1987.7-), 女, 山东济南人, 硕士, 主治医师, 主要从事糖尿病微血管病变与骨代谢疾病的临床诊治

(DM)组(UAER<30 mg/g)、糖尿病Ⅳ期肾病(DN)组(UAER>300 mg/g,尿常规示蛋白定性结果为阳性,血肌酐正常)。其中 DM 组 60 例,男 46 例,女 14 例。DN 组 60 例,男 44 例,女 16 例,两组在年龄、病程、

体重指数(BMI)、血压、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、空腹 C 肽(FCP)等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	HbA1c(%)	FPG(mmol/L)	FCP(nmol/L)
DM 组	60	60.33±5.59	8.87±4.33	24.50±3.13	138.50±15.14	76.97±10.27	9.60±2.22	9.10±3.23	0.61±0.32
DN 组	60	59.16±4.81	9.23±4.93	24.50±3.62	136.40±16.16	78.00±12.32	10.21±2.60	8.87±3.25	0.64±0.30
t		-0.867	0.306	-0.007	-0.519	0.726	0.971	-0.278	0.354
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

1.2.1 生化指标测定 所有受试者均禁食 8 h 以上,空腹采集静脉血,采用罗氏 C-77 全自动生化分析仪测定糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、空腹 C 肽(FCP)、钙离子(Ca²⁺)、磷离子(P)、血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN),采用罗氏发光仪选择罗氏电化学发光法测定 25-羟维生素 D₂、D₃[25-(OH)D₂、D₃]、甲状旁腺激素(PTH)、总 1 型胶原氨基端延长肽(P1NP)、β-胶原降解产物(β-CTX)。比较两组患者 HbA1c、FPG、FCP、血 Ca²⁺、血 P、25-(OH)D₂、D₃、PTH、P1NP、β-CTX 水平。

1.2.2 小便常规 留取晨尿,采用上海贝克曼尿液化学分析仪,使用干化学尿液分析试纸条检测。采用 ELISA 检测方法测定尿微量白蛋白/肌酐比值。

1.2.3 骨密度检查 采用法国 MEDILINK 公司生产的 OSTEOCORE2 型双能 X 线骨密度仪测量股骨颈、全髋及腰椎 L₁₋₄ 区骨密度(BMD)值。绝经后女性

与 ≥50 岁的男性,T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松,-2.5<T 值<-1.0 为骨量减少,T 值 ≥ -1.0 诊断为骨量正常。比较两组股骨颈、全髋及腰椎 L₁₋₄ 区 BMD 值,根据 T 值评估两组骨量减少及骨质疏松的发病率。

1.3 统计学处理 利用 Excel 建立数据库,采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以 ($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,计数资料采用(n)表示,比较使用四格表 χ^2 检验,不符合 χ^2 检验的使用 Fisher 精确检验,多因素采用 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组骨代谢标记物及各部位骨密度值比较 两组血 Ca²⁺、P 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);DN 组 25-(OH)D₂、D₃ 水平低于 DM 组,PTH、P1NP、β-CTX 均高于 DM 组,差异具有统计学意义($P<0.05$);DN 组各部位 BMD 值均小于 DM 组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组骨代谢标记物及各部位骨密度值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	血 Ca ²⁺ (mmol/L)	血 P (mmol/L)	25-(OH)D ₂ (nmol/L)	25-(OH)D ₃ (nmol/L)	PTH (pmol/L)	P1NP (ng/ml)	β-CTX (ng/ml)	腰 1 椎体 (g/cm ²)
DM 组	60	2.28±0.10	1.07±0.19	3.67±1.45	67.99±25.50	4.17±1.39	32.90±9.18	0.33±0.12	0.899±0.175
DN 组	60	2.26±0.11	0.99±0.16	2.13±0.64	42.02±14.12	5.47±1.51	40.48±13.52	0.50±0.24	0.755±0.159
t		0.905	1.815	5.282	4.880	-3.480	2.542	-3.595	1.625
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

组别	腰 2 椎体 (g/cm ²)	腰 3 椎体 (g/cm ²)	腰 4 椎体 (g/cm ²)	全部腰椎 (g/cm ²)	股骨颈 (g/cm ²)	整体髋关节 (g/cm ²)
DM 组	0.863±0.177	0.899±0.176	0.908±0.170	0.876±0.166	0.841±0.169	0.962±0.166
DN 组	0.788±0.163	0.865±0.198	0.904±0.117	0.831±0.163	0.775±0.158	0.884±0.124
t	1.715	0.719	0.093	1.073	1.468	1.712
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 2 型糖尿病Ⅳ期肾病危险因素分析 以有无 DN 作为因变量,病程、年龄、性别、血压、血 Ca²⁺、血 P、25-(OH)D₂、D₃、PTH、P1NP、CTX 作为自变量,以向前逐步法进行 Logistic 回归分析,25-(OH)D₂、25-(OH)D₃ [OR=0.780,95% CI:0.010~0.580; OR=0.879,95% CI:0.802~0.964]是 DN 的保护因素,见表 3。

2.3 两组骨量减少及骨质疏松发病率比较 DM 组中

骨量正常 20 例,占 33.33%,骨量减少 26 例,占 43.33%,骨质疏松 14 例,占 23.33%;DN 组骨量正常 4 例,占 6.67%,骨量减少 30 例,占 50.00%,骨质疏松 26 例,占 43.33%,DN 组骨量减少及骨质疏松的发病率高于 DM 组,经 Fisher 精确检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 2 型糖尿病Ⅳ期肾病危险因素分析

相关因素	偏回归系数	P	OR	95%CI
25-(OH)D ₂	-2.552	0.013	0.780	0.010~0.580
25-(OH)D ₃	-2.018	0.006	0.829	0.812~0.962

3 讨论

随着糖尿病肾病进展,肾脏疾病逐渐严重会导致钙、磷等代谢出现异常,继而出现继发性甲旁亢等病变,使骨吸收增加,促进骨质疏松发生。在 T2DM 患者中,高胰岛素水平可增加破骨细胞活性,影响骨形成,增加骨折风险^[5]。同样,高血糖水平会导致骨骼结构发生变化,因为晚期糖基化终产物(AGEs)通过翻译修饰在体内积聚增多,造成人体内血管壁的硬度增加,加速 2 型糖尿病微血管疾病的发展和进程,AGEs 在骨基质中增多可对骨结构造成损伤,导致骨脆性增加,影响骨强度,使骨强度降低^[6-9]。糖尿病肾病是 T2DM 的主要微血管并发症之一。有研究表明,糖尿病微血管病变导致微血管循环障碍以及小梁骨局部缺血和缺氧,BMD 可下降^[10]。也有研究表明,在糖尿病肾病的肾小管中, $\alpha 1$ 羟化酶活性降低,维生素 D 转化降低,从而导致 BMD 降低^[11]。

β -CTX 和 P1NP 是国际骨质疏松基金会(IOF)推荐的骨代谢指标,其可以反映患者的骨代谢和骨质流失。骨代谢指标水平升高表明全身骨周转率加快,因此骨折的风险增加。在本研究中,DN 组的 β -CTX 和 P1NP 水平均高于 DM 组,表明 DN 组患者的骨转换速率加快。另外,DN 组各部位的 BMD 值均低于 DM 组,但差异无统计学意义($P>0.05$),说明 DN 组的 BMD 还未明显改变时,就已经存在 P1NP 及 β -CTX 升高即骨形成和骨吸收增加。尽管 BMD 是反映骨质改变的金标准,但其敏感性较低,不能早期反应骨代谢的异常变化,而骨代谢标记物的特异性及灵敏性均较高,可更早期反应骨质疏松病变^[12]。与迟海燕^[13]、周宏^[14]研究结果一致。

25(OH)D 是一种用于存储和运输的维生素 D,在骨骼代谢中起着重要作用。研究表明^[15],成骨细胞上的 25(OH)D 受体表达随血糖水平升高而降低,这限制了细胞合成骨钙素的能力。但是,维生素 D 在影响糖尿病患者增加骨折风险中的作用尚不清楚。维生素 D 能在一定程度上保护足细胞,延长足细胞的生命周期,有效延缓肾小球硬化。本研究发现,DN 组血清 25(OH)D₂、D₃ 水平低于 DM 组,表明 2 型糖尿病Ⅳ期肾病患者存在 25(OH)D 水平低下。此外根据 Logistic 回归分析结果显示,25(OH)D 是 2 型糖尿病Ⅳ期肾病的保护因素,可作为患者患病风险的较敏感指标。

综上所述,2 型糖尿病肾病并发骨质疏松症的机制复杂,2 型糖尿病肾病在Ⅳ期阶段即可发生骨

密度变化和骨转化加速,而骨转化加速可发生在骨密度变化之前。因此,在 2 型糖尿病Ⅳ期肾病监测骨代谢指标尤为重要。

参考文献:

- [1]Liu J,Curtis EM,Cooper C,et al.State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment [J].Journal of Endocrinological Investigation,2019.
- [2]Conserva F,Gesualdo L,Papale M.A Systems Biology Overview on Human Diabetic Nephropathy:From Genetic Susceptibility to Post-Transcriptional and Post-Translational Modifications [J].Experimental Diabetes Research,2016 (2016): 7934504.
- [3]Picke AK,Campbell G,Napoli N,et al.Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties[J].Endocrine Connections,2019,8(3):R55-R70.
- [4]Kazama JJ,Matsuo K,Iwasaki Y,et al.Chronic kidney disease and bone metabolism [J].Journal of Bone&Mineral Metabolism, 2015,33(3):245-252.
- [5]陈巧云,鄢新民,胡继红,等.糖尿病合并骨质疏松与糖尿病微血管并发症的相关性研究 [J].中国骨质疏松杂志,2017,23 (3):411-415.
- [6]Wongdee K,Charoenphandhu N.Update on type 2 diabetes-related osteoporosis[J].World J Diabetes,2015,6(5):673-678.
- [7]Ardeshir M,Mahmoud M,Seyedeh M,et al.Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors:a systematic review and meta-analysis [J].Therapeutics&Clinical Risk Management,2017(13):455-468.
- [8]Epstein S,Defeudis G,Manfrini S,et al.Diabetes and disordered bone metabolism (diabetic osteodystrophy):time for recognition [J].Osteoporosis International,2016,27(6):1931-1951.
- [9]蓝海云.微血管并发症与 2 型糖尿病患者骨质疏松的关系 [J].内科,2016,11(3):383-385.
- [10]Lim Y,Chun S,Lee JH,et al.Association of bone mineral density and diabetic retinopathy in diabetic subjects:the 2008 - 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey [J].Osteoporosis International,2016,27(7):2249-2257.
- [11]Eshraghian A.Bone metabolism in non-alcoholic fatty liver disease:vitamin D status and bone mineral density [J].Minerva Endocrinol,2017,42(2):164-172.
- [12]张萌萌,张秀珍,周惠琼.骨代谢生化指标临床应用专家共识(2019)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(10):1357-1372.
- [13]迟海燕,周玉萍.2 型糖尿病肾病不同分期骨代谢物和骨密度的变化[J].山西医药杂志,2016,45(13):1574-1576.
- [14]周宏,邓小华.不同分期 2 型糖尿病肾病患者骨密度及骨代谢水平变化及临床意义[J].中国现代医药杂志,2018,20(07): 27-30.
- [15]Chaiban JT,Nicolas KG.Diabetes and Bone:Still a Lot to Learn[J].Clinical Reviews in Bone&Mineral Metabolism,2015,13 (1):20-35.

收稿日期:2020-01-16;修回日期:2020-02-09

编辑/成森