

甲状旁腺激素和 25 羟维生素 D 对 2 型糖尿病患者 并发骨质疏松症的影响

王毅

(海南医学院第二附属医院内分泌科,海南 海口 570311)

摘要:目的 探讨甲状旁腺激素(PTH)和 25 羟维生素 D(25OHD)对 2 型糖尿病患者并发骨质疏松症的影响。方法 选择海南医学院第二附属医院内分泌科 2014 年 6 月至 2016 年 6 月收治的 350 例 2 型糖尿病患者,按照《中国骨质疏松性骨折诊疗指南》中的定义,将入组的患者分成骨量正常组,骨量减少组和骨质疏松症组,对三个组别患者的 25OHD,PTH, I 型前胶原氨基端延长肽(PINP), β 胶原特殊序列(β -CTX)和糖化血红蛋白(HbA1c)等水平进行测定,并进行数据分析。结果 三个组别患者的年龄,性别和体质指数(BMI)三项指标数据结果差异无统计学意义($F=2.035, \chi^2=0.157, F=1.985, P>0.05$)。PTH 对比中,骨量正常组[(33.62 $\pm$ 9.85) ng $\cdot$ L $^{-1}$] < 骨量减少组[(42.61 $\pm$ 11.57) ng $\cdot$ L $^{-1}$] < 骨质疏松症组[(58.64 $\pm$ 12.27) ng $\cdot$ L $^{-1}$],三组差异有统计学意义($F=15.687, P=0.001$);25OHD 对比,骨量正常组[(22.48 $\pm$ 7.95) μ g $\cdot$ L $^{-1}$] > 骨量减少组[(17.32 $\pm$ 6.58) μ g $\cdot$ L $^{-1}$] > 骨质疏松症组[(13.57 $\pm$ 5.24) μ g $\cdot$ L $^{-1}$],三组差异有统计学意义($F=12.542, P=0.002$)。在 PTH 比较方面,四个季节来医院就诊的 DM 患者的数据结果差异无统计学意义($F=1.368, P>0.05$),在 25OHD,四个季节来医院就诊的 DM 患者的数据结果差异有统计学意义($F=10.268, P<0.05$),经过 q 检验,夏、秋季患者的 25OHD 水平明显高于冬季和春季患者($P<0.05$)。通过对患者的性别,年龄,就诊季节,BMI 和 HbA1c 调整之后,PTH 与 PINP 呈正相关($r=0.249, P=0.013$),PTH 与 β -CTX 呈正相关($r=0.378, P=0.022$),25OHD 与 PTH 呈负相关($r=-0.374, P=0.002$),25OHD 与 PINP 呈负相关($r=-0.142, P=0.011$),25OHD 与 β -CTX 呈负相关($r=-0.131, P=0.003$),通过 ROC 曲线计算得出,PTH, 25OHD, PINP 和 β -CTX 对于骨质疏松症的诊断阈值依次分别为 47.61 ng $\cdot$ L $^{-1}$, 15.24 μ g $\cdot$ L $^{-1}$, 37.54 μ g $\cdot$ L $^{-1}$, 382.64 pmol $\cdot$ L $^{-1}$ 。结论 PTH 水平增高的患者更容易患骨量减少或骨质疏松症,25OHD 的水平增高是骨量减少或骨质疏松症的保护因素,在不同的季节患者体内的 25OHD 水平不同,在缺乏日照季节,患者应注意 25OHD 的适当补充。

关键词:糖尿病并发症;糖尿病,2 型;骨质疏松;甲状旁腺激素肽(1-34);骨化二醇

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.013

Effects of parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D on osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus

WANG Yi

(Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University,
Haikou, Hainan 570311, China)

- [9] BIELECKI K, GREGORCZYK M, BACZUK L. Visceral situs inversus in three patients [J]. Wiad Lek, 2006, 59(9/10): 707-709.
- [10] IWAMURA T, SHIBATA N, HARAGUCHI Y, et al. Synchronous double cancer of the stomach and rectum with situs inversus totalis and polysplenia syndrome [J]. J Clin Gastroenterol, 2001, 33(2): 148-153.
- [11] 刘亿, 夏冬, 刘庆, 等. 全内脏反位合并直肠结肠套叠 1 例 [J]. 泸州医学院学报, 2015, 38(1): 81.
- [12] FOO CC, LAW WL. Robotic anterior resection in a patient with situs inversus: is it merely a mirror image of everything? [J]. Journal of Robotic Surgery, 2015, 9(1): 85-89.
- [13] 王田霞, 刘高明, 李卫平. 1 例全内脏反位直肠癌 Mile's 术患者的护理体会 [J]. 当代护士 (学术版), 2012(3): 144-145.
- [14] 毛学正, 牛清华, 刘珍. 全内脏反位伴直肠腺瘤样息肉恶变一例 [J]. 中华肿瘤杂志, 1994, 16(3): 187.
- [15] LEONG QM, SON DN, CHO JS, et al. Robot-assisted low anterior resection for situs inversus totalis: a novel technical approach for an uncommon condition [J]. Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques, 2012, 22(2): 87-90.
- [16] 齐强, 张自顺, 陆少美. 直肠癌合并全内脏转位 1 例报告 [J]. 北京医科大学学报, 1992, 24(5): 424.
- [17] NURSAL TZ, BAYKAL A, IRET D, et al. Laparoscopic cholecystectomy in a patient with situs inversus totalis [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2001, 11(4): 239-241.
- [18] OMS LM, BADIA JM. Laparoscopic cholecystectomy in situs inversus totalis; the importance of being left-handed [J]. Surg Endosc, 2003, 17(11): 1859-1861.
- [19] 汪正广, 齐东江, 祁义军, 等. 手助腹腔镜手术辅助下结直肠癌切除的临床观察及术后生活质量研究 [J]. 安徽医药, 2015, 19(5): 899-902.
- [20] 钟先荣, 卢裕榜, 孔勇, 等. 直肠外翻拖出式腹腔镜直肠癌 Dixon 手术 15 例报告 [J]. 中国微创外科杂志, 2010, 10(2): 132-133.
- [21] 中国 NOSES 联盟, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会 NOS-ES 专委会. 结直肠肿瘤经自然腔道取标本手术专家共识 (2017) [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2017, 6(4): 266-272. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2017.04.001.

(收稿日期: 2017-12-08, 修回日期: 2018-07-24)

Abstract: Objective To investigate the effects of parathyroid hormone (PTH) and 25-hydroxyvitamin D (25OHD) on osteoporosis in patients with type 2 diabetes. **Methods** Three hundred and fifty cases of type 2 diabetes mellitus admitted to Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from June 2014 to June 2016 were selected. According to the definition in the Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporotic fractures, the patients were assigned into normal bone mass group, osteopenia group and osteoporosis group. The levels of 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, parathyroid hormone, type I procollagen amino terminal lengthening peptide (PINP), beta collagen specific sequence (beta-CTX) and glycated hemoglobin (HbA1c) were measured, and data analysis was carried out in three groups of patients. **Results** There were no significant differences in the age, gender, and BMI data between the three groups ($F=2.035, \chi^2=0.157, F=1.985, P>0.05$). The level of parathyroid hormone (PTH), in the normal bone mass group, bone reduction group and osteoporosis group yield to $[(33.62 \pm 9.85) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}] < [(42.61 \pm 11.57) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}] < [(58.64 \pm 12.27) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}]$, and the difference between the three groups was statistically significant ($F=15.687, P=0.001$). The level of 25-hydroxyvitamin D (25OHD), in the normal bone mass group, bone mass reduction group and osteoporosis group yield to $[(22.48 \pm 7.95) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}] > [(17.32 \pm 6.58) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}] > [(13.57 \pm 5.24) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}]$, and the difference between the three groups was statistically significant ($F=12.542, P=0.002$). Among the PTH indicators, there was no significant difference in the data of diabetes mellitus (DM) patients who came to the hospital in the four seasons ($F=1.368, P>0.05$). Among the 25OHD indicators, the data of DM patients who came to the hospital in four seasons had statistically significant differences ($F=10.268, P<0.05$). After q test, the 25OHD level of patients in summer and autumn was significantly higher than that in winter and spring ($P<0.05$). After adjusting for gender, age, visit season, BMI and HbA1c, PTH was positively correlated with PINP and β -CTX ($r=0.249, P=0.013, r=0.378, P=0.022$). There was a negative correlation between 25OHD and PTH ($r=-0.374, P=0.002$), 25OHD was negatively correlated with PINP and β -CTX ($r=-0.142, P=0.011, r=-0.131, P=0.003$). According to the ROC curve, the diagnostic thresholds for PTH, 25OHD, PINP and β -CTX for osteoporosis were $47.61 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $15.24 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $37.54 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $382.64 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. **Conclusions** Patients with elevated PTH levels are more likely to suffer from osteopenia or osteoporosis. Elevated levels of 25OHD are protective factors for osteopenia or osteoporosis, with varying levels of 25OHD in different seasons. In the absence of sunshine during seasons, the patient should pay attention to the appropriate supplement of 25OHD.

Key words: Diabetes complications; Diabetes mellitus, type 2; Osteoporosis; Teriparatide; Calcifediol

随着我国社会经济水平的高速发展,慢性非传染性疾病对人群构成的危害程度逐渐加大,糖尿病(DM)在其中占据相当比例^[1],有文献报道称DM在我国人群的发病率日益增高,且患病率早已超过10%^[2]。客观数据指示DM及其各种严重的并发症,已成为我国人群,尤其是中老年人群健康的主要杀手^[3]。在DM众多并发症中,骨质疏松症(OP)是较为常见的一种^[4],有调查显示^[5],DM患者在并发骨质疏松的情况下,产生骨折的危险性显著高于一般患者。但由于OP的发病过程比较隐匿,多数患者只有在出现骨折后,才能对已经存在的OP进行明确诊断^[6],所以在DM的患病人群中,进行OP的危险因素和保护因素的识别和推断,对于减少并发症的发生,推行针对该种疾病的三级预防,具有非常重要的意义^[7]。本研究对收治的350例2型DM患者的OP发生情况和甲状旁腺激素(PTH)和25羟维生素D(25OHD)的情况进行调查和数据分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择海南医学院第二附属医院内分泌科在2014年6月至2016年6月之间收治的350例2型DM患者,其中男性患者202例,比例为

57.71%,女性患者148例,比例为42.29%,年龄范围为52~73岁,年龄(63.51 ± 8.38)岁。该研究已经获得海南医学院第二附属医院医学伦理委员会的通过和批准。

1.2 纳入标准 ①患者年龄大于50周岁;②患者符合《中国2型糖尿病防治指南》(2013年版)的DM诊断标准^[8];③患者家属对本研究知情同意并且签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①患者使用激素的时间超过6个月;②患者有严重的脏器出现衰竭或者功能障碍;③患者有精神系统疾病,无法提供病史和配合研究;④患者有对研究中所使用药物有过敏史。

1.4 研究方法 (1)入组患者的分组定义及分组结果:按照《中国骨质疏松性骨折诊疗指南》中的定义^[9],如果患者的T-Score ≥ -1 ,则定义为骨量正常;如果患者的T-Score处于-1至-2.5之间,则定义为骨量减少;如果患者的T-Score ≤ -2.5 ,则定义为骨质疏松。按照以上标准对入组的患者进行分组,结果为:骨量正常组126例患者,骨量减少组139例患者;OP组85例患者。(2)体质指数(BMI):按照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》(2003年版)中的标准进行定义^[10]。(3)25OHD

表1 三组DM患者的一般情况比较和PTH,25OHD水平的对比结果/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	性别(男/女)/例	BMI/kg·m ⁻²	PTH/ng·L ⁻¹	25OHD/ μ g·L ⁻¹
骨量正常组	126	62.43±8.31	71/55	24.96±3.24	33.62±9.85 ^{bc}	22.48±7.95 ^{bc}
骨量减少组	139	64.12±8.23	81/58	25.14±3.52	42.61±11.57 ^{ac}	17.32±6.58 ^{ac}
OP组	85	66.83±8.89	50/35	24.94±4.12	58.64±12.27 ^{ab}	13.57±5.24 ^{ab}
<i>F</i> (χ^2)值		2.035	(0.157)	1.985	15.687	12.542
<i>P</i> 值		0.325	0.925	0.418	0.001	0.002

注:*q*检验结果;a与骨量正常组比,*P*<0.05;b与骨量减少组比,*P*<0.05;c与OP组比,*P*<0.05。

的分层定义:按照《维生素D与成年人骨骼健康应用指南》(2014年标准)进行定义^[11]。(4)诊断分析方法:本研究采取病例对照的研究方法。用DXA^[12]的方法对三个组别的患者的OP情况进行诊断,并且对三个组别患者的年龄,性别和BMI等基线资料进行测量和记录。对三个组别患者的25OHD,PTH,I型前胶原氨基端延长肽(PINP), β 胶原特殊序列(β -CTX)和糖化血红蛋白(HbA1c)水平进行测定。并利用ROC曲线的方法,对PTH,25OHD,PINP和 β -CTX四个指标对OP进行诊断的敏感度,特异度,曲线下面积(AUC)和截断值进行计算。

1.5 统计学方法 利用Microsoft Excel 2007建立数据库,采用SPSS 20.0软件进行统计学处理。计量资料结果使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用*t*检验,三组及以上计量数据比较采用方差分析,如果结果为阳性,则利用*q*检验进行两两比较;计数数据比较采用 χ^2 检验;此外,各项指标对DM患者出现OP并发的筛查的价值利用受试者工作特征曲线(ROC)进行分析。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组DM患者的一般情况比较和PTH,25OHD水平的对比结果 三个组别患者的年龄,性别和BMI差异无统计学意义,在PTH比较方面,三个组别为骨量正常组<骨量减少组<OP组,在25OHD比较方面,三个组别为骨量正常组>骨量减少组>OP组,见表1。

2.2 不同季节到医院就诊的DM患者PTH和25OHD水平的对比结果 在PTH比较方面,四个季节来医院就诊的DM患者的数据结果差异无统计学意义(*F*=1.368,*P*>0.05);在25OHD,四个季节来医院就诊的DM患者的数据结果差异有统计学意义(*F*=10.268,*P*<0.05),经过*q*检验,夏季和秋季患者的25OHD与冬季和春季患者的25OHD数据结果差异有统计学意义(*P*<0.05),容易看出,夏季和秋季患者的25OHD水平明显高于冬季和春季患者的,具体如表2所示。

表2 不同季节到医院就诊的DM患者350例PTH和25OHD水平的对比结果/(μ g·L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

季节	就诊人数	PTH	25OHD
春季	88	40.36±11.38	15.38±6.39
夏季	92	41.68±11.26	19.37±7.32 ^a
秋季	98	41.67±12.26	20.34±7.51 ^a
冬季	72	42.81±13.33	15.85±7.94 ^{bc}
<i>F</i> 值		1.368	10.268
<i>P</i> 值		0.539	0.003

注:*q*检验结果,与春季相比,^a*P*<0.05;与夏季相比,^b*P*<0.05;与秋季相比,^c*P*<0.05

2.3 DM患者的PTH,25OHD,PINP和 β -CTX之间的相关关系 通过对患者的性别,年龄,就诊季节,BMI和HbA1c调整之后,PTH与PINP呈正相关(*r*=0.249,*P*=0.013),PTH与 β -CTX呈正相关(*r*=0.378,*P*=0.022),25OHD与PTH呈负相关(*r*=-0.374,*P*=0.002),25OHD与PINP呈负相关(*r*=-0.142,*P*=0.011),25OHD与 β -CTX呈负相关(*r*=-0.131,*P*=0.003)。

2.4 DM患者的PTH,25OHD,PINP和 β -CTX的ROC曲线分析结果 通过ROC曲线计算得出,PTH,25OHD,PINP和 β -CTX对于OP的诊断截断值依次分别为:47.61pg·mL⁻¹,15.24ng·mL⁻¹,37.54ng·mL⁻¹,382.64pmol·L⁻¹,其诊断价值指标如表3所示。

表3 DM患者350例的PTH,25OHD,PINP和 β -CTX的ROC曲线分析结果

项目	敏感性/%	特异性/%	AUC
PTH	77.93	88.75	0.869
25OHD	65.82	78.66	0.781
PINP	84.82	74.22	0.876
β -CTX	80.42	74.70	0.845

3 讨论

DM所导致的骨质疏松为继发性骨质疏松,若干研究已经证明^[13],DM并发骨质疏松的独立危险因素较多,较为常见的如性别,年龄,BMI等等,

均与骨质疏松具有关系。PTH 是人体对钙磷代谢的指标,作为 2 型 DM 的患者,常伴有 PTH 指标升高。其原理可能是患者的高血糖所致的渗透性利尿引发钙离子和磷离子丢失,代偿性使 PTH 水平增高。PTH 水平增高后,体内骨转换的水平随之增高,而骨密度就会相应降低。值得关注的是,PTH 如果在体内持续维持在低水平,也会引起骨量慢性丢失,骨折风险也会增加。因此对 2 型 DM 患者体内 PTH 水平的动态监测,对于患者是否并发 OP 或者发生 OP 的风险预测有重大意义。在本研究的结果中,相比于骨量正常的人群,骨量减少组与 OP 患者组的 DM 患者的 PTH 水平显著增高,并且 PTH 和 PINP, β -CTX 呈正相关的关系。

研究结果显示^[14],人体血清中 25OHD 与 PTH 呈现负相关,研究表明,PTH 与 25OHD 之间的关系,不仅表现为直接的相互影响,还有通过血清钙离子介导的互相调节。PTH 以对肾脏中 1, α -羟化酶的调节来实现对 1,25(OH)₂D₃ 生成的调节,而 1,25(OH)₂D₃ 则利用甲状旁腺主细胞上的 VDR 受体对 pre-pro-PTH 基因的 mRNA 表达的抑制影响 PTH 的分泌。25OHD 经过肝细胞内线粒体的 25-羟化酶和肾脏近端小管上皮细胞内线粒体的 1, α -羟化酶的连续催化,转换成 1,25(OH)₂D₃, 25OHD 与 1,25(OH)₂D₃ 两者在体内维持动态平衡。研究证明,2 型 DM 患者大多会出现维生素 D 水平下降。在医学界,维生素 D 和骨密度测定结果之间的联系尚没有确定结论,有学者认为两者之间并不存在相关性,但是也有些研究证实人体如果补充足够 25OHD,则可以对 OP 进行有效的预防和治疗。本研究的结果中,25OHD 的水平呈现出与 PTH 的水平相反的趋势,且 25OHD 也与骨量的标志物 PINP 和 β -CTX 呈负相关。众所周知,25OHD 的合成与接受日照的水平有关,本研究中,对不同季节治疗患者的 25OHD 的水平及变化进行分析。结果表明,夏天和秋天 25OHD 的水平显著高于春天和冬天。此结果提示,作为 DM 患者,在日照不够和户外活动时间比较少的冬天与春天,应该注意对 25OHD 的补充,防止骨质疏松发生,同时也提醒,对 OP 进行研究,应对季节产生的影响进行校正。

PINP 是成骨细胞在合成胶原过程中,从前胶原氨基端所切下来的前肽链。PINP 可以直接反应骨骼合成代谢的水平。 β -CTX 为胶原羧基端的降解产物, β -CTX 可以直接反应骨骼分解代谢的水平。PINP 和 β -CTX 结合到一起之后,能够比骨密度监测更敏感的对骨代谢的情况进行反馈,这也是国际

骨质疏松基金会推荐的对骨代谢情况进行监测的反应指标^[15]。DXA 是对 OP 进行诊断的金标准,但是操作过程过于复杂,始终存在放射性危险。所以寻找更合适,安全和有效的指标对 OP 情况进行监测,就尤为重要。本研究的结果可见,利用 ROC 曲线计算,PTH,25OHD 对于 OP 的筛查与 PINP 和 β -CTX 有着相似的诊断效率。从实际的临床工作中我们发现,针对于 2 型 DM 患者,PTH,25OHD 的水平变化与疾病的风险更密切,在监测过程中的使用价值也要更优于 PINP 和 β -CTX。但是在本研究患者的来源较为单一,尚需要大样本的队列研究或者随机试验研究进行深入验证。

参考文献

- [1] 郭丽婷,郝帅,高志红. 2 型糖尿病患者钙调激素和骨密度的变化及其相关性分析的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2015,23(8):730-734.
- [2] 吴静,陈玲,白玉晓,等. 不同骨量状态的 2 型糖尿病患者骨密度影响因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(10):1283-1287,1297.
- [3] 王志国,胡咏新,徐书杭,等. 甲状旁腺激素和 25 羟维生素 D 对 2 型糖尿病患者并发骨质疏松症的影响及筛查价值[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(9):1116-1120.
- [4] 李新英. 空腹胰岛素水平对 2 型糖尿病患者骨密度的影响[J]. 河北医药,2016,38(13):2004-2006.
- [5] 石梅. 糖尿病慢性肾脏疾病患者血清 25 羟维生素 D3 水平和胰岛素抵抗及骨代谢的关系研究[J]. 中国糖尿病杂志,2015,23(8):706-710.
- [6] 吴绍洋. 老年 2 型糖尿病患者骨密度与维生素 D 水平的相关性研究[J]. 中国现代医生,2016,54(18):89-91.
- [7] 黄薇,陈芳,李茂蓉,等. 老年 2 型糖尿病与骨质疏松相关因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2015,21(5):603-606.
- [8] 康燕蓉,顾佩莉. 2 型糖尿病、骨质疏松症、2 型糖尿病并发骨质疏松症患者血清胰岛素样生长因子-1 的检测及意义[J]. 海南医学院学报,2016,22(18):2097-2100.
- [9] 路丽,王语晴,王雅萍. 2 型糖尿病患者骨质疏松相关因素研究[J]. 中国药物与临床,2016,16(3):430-432.
- [10] 吴静,陈玲,白玉晓,等. 2 型糖尿病患者尿酸与骨密度的相关性[J]. 中国慢性病预防与控制,2016,24(1):11-14.
- [11] 杨茜,张海雄,韩雪梅,等. 糖尿病患者胰岛功能与低血钙诱发骨质疏松症关系的临床研究[J]. 陕西医学杂志,2015,44(9):1193-1195.
- [12] 曹国磊,李军,李思源,等. 2 型糖尿病患者骨密度情况及相关影响因素分析[J]. 天津医药,2015,43(5):505-507.
- [13] 赵镇,薄亚文,叶新华,等. 2 型糖尿病男性不同年龄阶段骨密度变化特点及分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(5):574-579.
- [14] 叶燕彬,安荣泽,齐新文,等. 骨质疏松合并 2 型糖尿病老年男性患者血清 Sclerostin 水平及临床意义[J]. 中国医药导报,2016,13(21):99-102.
- [15] 杨娟,杨光,张波,等. 糖尿病维持性血液透析患者甲状旁腺激素及 25 羟维生素 D3 水平的改变及相关因素分析[J]. 中国血液净化,2016,15(12):682-685.

(收稿日期:2017-02-15,修回日期:2018-07-16)