

# 髋部骨折合并 2 型糖尿病和非 2 型糖尿病患者骨代谢标志物的比较

孙佳佳, 朱海迪, 卢贇, 张凯

<https://doi.org/10.12307/2023.099>

投稿日期: 2022-03-02

采用日期: 2022-05-09

修回日期: 2022-05-28

在线日期: 2022-06-08

中图分类号:

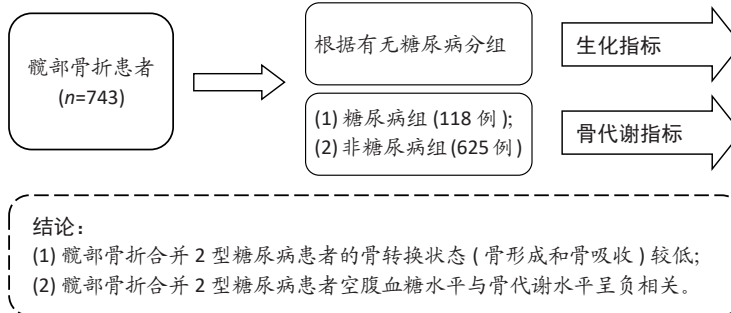
R459.9; R318; R587.1

文章编号:

2095-4344(2023)08-01156-05

文献标识码: A

文章快速阅读: 髋部骨折合并 2 型糖尿病是否影响骨代谢标志物



## 文题释义:

**髋部骨折:** 指股骨近端骨折, 主要包括股骨颈骨折、股骨转子间骨折和股骨转子下骨折, 已经成为老年人的常见病和多发病, 且具有发病率高、住院率高、致残以及致死率高的特点。

**骨代谢指标:** 主要诊断骨代谢以及骨质吸收情况, 对于骨质疏松疾病原因分析以及诊断具有临床重要意义。主要包括血清总 I 型前胶原 N-末端前肽、年龄相关的 I 型交联 C-端肽和 25-羟基维生素 D。

## 摘要

**背景:** 髋部骨折和 2 型糖尿病是老年人的常见病和多发病, 其内在的相互联系有待进一步研究。

**目的:** 比较髋部骨折患者合并 2 型糖尿病与否的骨代谢标志物水平。

**方法:** 2014 年 8 月至 2020 年 8 月共有 743 例髋部骨折患者纳入研究, 根据是否有糖尿病病史, 将其进一步分为 2 型糖尿病组 (118 例) 和非 2 型糖尿病组 (625 例)。收集并比较两组患者的生化指标 (空腹血糖、碱性磷酸酶、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血钙和血磷) 以及骨代谢参数 (总 I 型前胶原 N-末端前肽、年龄相关的 I 型交联 C-端肽和 25-羟基维生素 D)。通过 Spearman 相关分析计算空腹血糖、三酰甘油与骨代谢参数之间的相关性。

**结果与结论:** ① 2 型糖尿病组患者的空腹血糖和三酰甘油水平显著高于非 2 型糖尿病组 ( $P < 0.001$ ); ② 此外, 2 型糖尿病组患者的总 I 型前胶原 N-末端前肽 ( $P=0.017$ ) 和年龄相关的 I 型交联 C-端肽 ( $P=0.007$ ) 水平显著低于非 2 型糖尿病组; ③ 空腹血糖与年龄相关的 I 型交联 C-端肽、空腹血糖与总 I 型前胶原 N-末端前肽、三酰甘油与总 I 型前胶原 N-末端前肽、血钙与 25-羟基维生素 D 的相关系数分别为  $-0.124$  ( $P < 0.001$ )、 $-0.174$  ( $P < 0.001$ )、 $0.075$  ( $P=0.04$ ) 和  $0.108$  ( $P=0.003$ ); ④ 该横断面研究发现髋部骨折合并 2 型糖尿病患者的骨转换状态 (骨形成和骨吸收) 较低; 空腹血糖水平与总 I 型前胶原 N-末端前肽和年龄相关的 I 型交联 C-端肽水平呈负相关; 此外, 良好的血糖控制可能有利于骨骼代谢并防止髋部骨折后骨折延迟愈合。

**关键词:** 髋部骨折; 骨质疏松; 2 型糖尿病; 骨代谢标志物; 骨折愈合

**缩略语:** 总 I 型前胶原 N-末端前肽: total procollagen type 1 N-terminal propeptide, TP1NP; 年龄相关的 I 型交联 C-端肽: age-related type I cross linked C-telopeptide, CROSSL

## Comparison of bone metabolism markers between type 2 diabetes mellitus and non-type 2 diabetes mellitus patients with hip fracture

Sun Jiajia, Zhu Haidi, Lu Yun, Zhang Kai

Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Sun Jiajia, MD candidate, Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

**Corresponding author:** Zhang Kai, MD candidate, Attending physician, Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** Hip fracture and type 2 diabetes mellitus are common and frequently-occurring diseases in older adults and their internal relationship needs further studies.

苏州大学附属第一医院骨科, 江苏省苏州市 215000

第一作者: 孙佳佳, 男, 1988 年生, 江苏省淮安市人, 汉族, 苏州大学在读博士, 主要从事骨质疏松和骨代谢相关疾病的研究。

通讯作者: 张凯, 在读博士, 主治医师, 苏州大学附属第一医院骨科, 江苏省苏州市 215000

<https://orcid.org/0000-0001-6863-4462> (孙佳佳)

基金资助: 国家自然科学基金项目 (81802682), 项目参与人: 张凯

引用本文: 孙佳佳, 朱海迪, 卢贇, 张凯. 髋部骨折合并 2 型糖尿病和非 2 型糖尿病患者骨代谢标志物的比较 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(8):1156-1160.



**OBJECTIVE:** To compare the levels of bone metabolism markers between type 2 diabetes mellitus and non-type 2 diabetes mellitus patients with hip fracture. **METHODS:** Total 743 patients with hip fracture from August 2014 to August 2020 were enrolled in this study. According to the presence or absence of diabetes history, they were further divided into type 2 diabetes mellitus group (T2DM group,  $n=118$ ) and non-type 2 diabetes mellitus group (non-T2DM group,  $n=625$ ). Biochemical parameters (fasting blood glucose, alkaline phosphatase, triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, blood calcium, and blood phosphorus) and bone metabolism parameters (total serum procollagen type N-terminal propeptide, the age-related type I cross linked C-telopeptide and 25-hydroxyvitamin D) were collected and compared. The correlation between fast blood glucose and triglyceride and bone metabolism parameters was calculated by the Spearman correlation analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The fast blood glucose and triglyceride levels in the T2DM group were significantly higher than those in the non-T2DM group. In addition, the total serum procollagen type N-terminal propeptide ( $P=0.017$ ) and total serum procollagen type N-terminal propeptide ( $P=0.007$ ) levels in the T2DM group were significantly lower than those in the non-T2DM group. The correlation coefficients between fasting blood glucose and age-related type I cross linked C-telopeptide, between fasting blood glucose and total serum procollagen type N-terminal propeptide, between triglyceride and total serum procollagen type N-terminal propeptide, and between blood calcium and 25-hydroxyvitamin D were  $-0.124$  ( $P < 0.001$ ),  $-0.174$  ( $P < 0.001$ ),  $0.075$  ( $P=0.04$ ), and  $0.108$  ( $P=0.003$ ), respectively. This cross-sectional study indicated that there is a low bone turnover state (both bone formation and bone resorption) in patients with type 2 diabetes mellitus after hip fractures and the fasting blood glucose levels is negatively correlated with total serum procollagen type N-terminal propeptide and age-related type I cross linked C-telopeptide levels. In addition, good glucose control may be beneficial to bone metabolism and prevent from delayed fracture healing after hip fracture.

**Key words:** hip fracture; osteoporosis; type 2 diabetes mellitus; bone metabolism marker; fracture healing

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 81802682 (to ZK [project participant])

**How to cite this article:** SUN JJ, ZHU HD, LU Y, ZHANG K. Comparison of bone metabolism markers between type 2 diabetes mellitus and non-type 2 diabetes mellitus patients with hip fracture. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(8):1156-1160.

## 0 引言 Introduction

2型糖尿病是以胰岛素分泌功能障碍和慢性高血糖为特征的最常见的内分泌代谢疾病之一,其日益流行已成为社会财政的巨大负担<sup>[1]</sup>。据报道,2008年全世界约有130万人死于糖尿病,近3.47亿人患有糖尿病<sup>[2]</sup>。同时,骨质疏松症是另一种以骨微结构破坏、骨量减少、骨代谢失衡、骨脆性增加,甚至导致骨折为特征的慢性代谢性疾病<sup>[3]</sup>。虽然每种疾病各自都已经引起了足够的重视,但最近它们之间的联系得到了越来越多的关注。

许多研究揭示了2型糖尿病与骨质疏松性骨折之间的密切关系<sup>[4-9]</sup>。VESTERGAARD<sup>[8]</sup>发现,与对照组相比,2型糖尿病患者髌部骨折的相对风险系数为1.38。另一项最近的多区域队列研究发现,2型糖尿病患者髌部骨折风险和髌部骨折后死亡率显著增加。与对照组相比,男性2型糖尿病患者髌部骨折的危险比为1.24,女性2型糖尿病患者髌部骨折的危险比为1.48<sup>[9]</sup>。此外,2型糖尿病患者骨脆性的增加可能不仅归因于骨密度的降低,还归因于骨代谢的不平衡<sup>[10]</sup>。

骨代谢是一个成骨细胞参与骨形成而破骨细胞参与骨吸收的动态过程<sup>[11-12]</sup>。生理状态下,骨组织通过成骨细胞的骨形成和破骨细胞的骨吸收之间的平衡而不断更新。当骨形成受到抑制、骨吸收过度激活时,就会发生骨脆性增加或骨质疏松。各种骨代谢标志物被用来反映骨代谢的最新状态,在这些标记物中,血清总I型前胶原N-末端前肽(total procollagen type 1 N-terminal propeptide, TP1NP)、年龄相关的I型交联C-端肽(age-related type I cross linked C-telopeptide, CROSSL)和25-羟基维生素D是经典和常用的参数<sup>[13]</sup>。此外,许多研究揭示了糖代谢和骨代谢之间的关联<sup>[14-16]</sup>。最近的一项研究发现,与对照组相比,年轻和中年男性2型糖尿病患者表现出较低的骨转换状态<sup>[14]</sup>。另一项研究证实,糖尿病患者骨代谢标志物水平(TP1NP和CROSSL)显著降低<sup>[8]</sup>。此外,研究表明糖尿病患者的脂代谢存在异常,在糖尿病患者中其血三酰甘油以及低密度脂蛋白水平增高,高密度脂蛋白水平降低<sup>[17]</sup>,除此之外,越来越多的研究表明脂代谢和骨代谢之

间也存在着密切的关系,骨质疏松症患者的血脂水平存在异常且在治疗骨质疏松症的过程中其血脂水平也有进一步的改善(脂代谢及相关疾病与骨质疏松症关系研究进展)。由此可知糖代谢、脂代谢以及骨代谢三者之间存在密不可分的关系。

大多数研究集中于2型糖尿病对骨质疏松性骨折和骨代谢的影响,然而,2型糖尿病对髌部骨折后骨代谢的影响尚不清楚。此次研究纳入了髌部骨折患者,旨在比较髌部骨折患者合并2型糖尿病与否的骨代谢标志物水平,这可能有助于改善髌部骨折的治疗和管理。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

**1.1 设计** 横断面调查试验,组间比较采用Student *t* 检验或Mann-Whitney 秩和检验,组间相关采用Spearman 相关性分析。

**1.2 时间及地点** 试验于2014年8月至2020年8月在苏州大学附属第一医院骨科完成。

**1.3 对象** 从2014年8月至2020年8月在苏州大学附属第一医院骨科共纳入743例髌部骨折患者,根据是否有糖尿病病史,将其进一步分为2型糖尿病组(118例)和非2型糖尿病组(625例)。2型糖尿病组女89例,男29例,平均年龄(75.7±9.7)岁;非2型糖尿病组女432例,男193例,平均年龄(76.7±11.8)岁。此项横断面研究得到了苏州大学第一附属医院伦理委员会和机构审查委员会的批准。参与试验的患者为自愿参加,均对试验过程完全知情同意,在充分了解治疗方案的前提下签署了“知情同意书”。

**纳入标准:** ①髌部骨折患者包括股骨颈骨折、转子间骨折以及转子下骨折;②年龄≥55岁;③入院接受生化及骨代谢指标测定。

**排除标准:** ①骨转移瘤;②骨软骨病;③风湿性疾病;④内分泌疾病如原发性甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能不全等;⑤影响骨代谢的药物(糖皮质激素、阿仑膦酸钠等)摄入。

### 1.4 方法

**1.4.1 人口资料和生化参数测量** 收集所有患者的性别和年

龄。采用标准方法测定住院第 2 天空腹血样的空腹血糖、碱性磷酸酶、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血钙和血磷水平，试剂盒和检测仪器来源于德国西门子。

1.4.2 骨代谢参数测量 采用酶联免疫吸附法分析住院第 2 天患者血样中血清 TP1NP、CROSSL 和 25-羟基维生素 D 水平，试剂盒和检测仪器来源于德国西门子。

1.5 主要观察指标 ①人口学资料(性别、年龄); ②入院第 2 天生化指标(空腹血糖、碱性磷酸酶、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血钙和血磷); ③入院第 2 天骨代谢指标(TP1NP、CROSSL 以及 25-羟基维生素 D)。

1.6 统计学分析 文章统计学方法已经苏州大学附属第一医院生物统计学专家审核。所有分析均采用 Sigmaplot 14.0 (SystatSoftware, Inc.) 进行。所有正态分布变量(年龄和血钙)均表示为  $\bar{x} \pm s$ 。所有具有偏态分布的变量(空腹血糖、碱性磷酸酶、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血磷、CROSSL、TP1NP 和 25-羟基维生素 D)均被描述为中位数(第 25 百分位, 第 75 百分位)。正态分布变量差异采用 Student t 检验, 偏态分布变量差异采用 Mann-Whitney 秩和检验。通过 Spearman 相关分析计算空腹血糖或三酰甘油与骨代谢参数之间的相关性。 $P < 0.05$  被认为有显著性意义。

## 2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 743 例髌部骨折患者均进入结果分析, 无脱落。

2.2 试验流程图 见图 1。

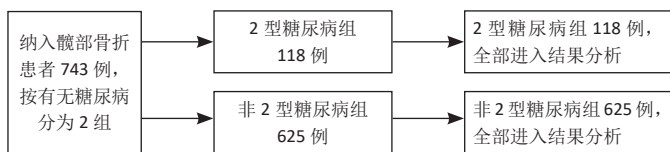


图 1 | 两组患者分组流程图  
Figure 1 | Flow chart of patient assignment

2.3 基线资料比较 如表 1 所示, 2 型糖尿病组和非 2 型糖尿病组在性别 ( $P=0.170$ ) 和年龄 ( $P=0.135$ ) 方面差异无显著性意义, 具有可比性。

2.4 生化参数比较 2 型糖尿病组和非 2 型糖尿病组患者的碱性磷酸酶 ( $P=0.174$ )、总胆固醇 ( $P=0.531$ )、低密度脂蛋白胆固醇 ( $P=0.220$ )、高密度脂蛋白胆固醇 ( $P=0.098$ ) 和血磷水平 ( $P=0.083$ ) 相比差异无显著性意义。相比之下, 2 型糖尿病组患者的空腹血糖显著高于非 2 型糖尿病组 ( $P < 0.001$ ); 同样, 2 型糖尿病组患者的三酰甘油 ( $P < 0.001$ ) 和血钙 ( $P=0.040$ ) 也显著高于非 2 型糖尿病组, 见表 1 及图 2。

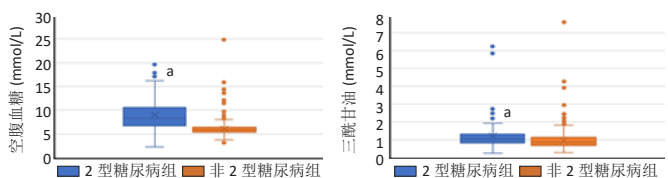
2.5 骨代谢参数比较 2 型糖尿病组和非 2 型糖尿病组之间骨代谢参数的比较见表 2 及图 3。2 型糖尿病组的 CROSSL

表 1 | 两组患者人口资料以及生化参数比较

Table 1 | Comparison of demographic data and biochemical parameters between two groups

| 参数                             | 2 型糖尿病组 (n=118)      | 非 2 型糖尿病组 (n=625)   | P 值     |
|--------------------------------|----------------------|---------------------|---------|
| 性别 (女/男, n)                    | 89/29                | 432/193             | 0.170   |
| 年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)      | 75.7 $\pm$ 9.7       | 76.7 $\pm$ 11.8     | 0.135   |
| 空腹血糖 (mmol/L)                  | 8.31(6.76, 10.92)    | 5.94(5.42, 6.49)    | < 0.001 |
| 碱性磷酸酶 (U/L)                    | 79.70(61.45, 106.53) | 76.00(62.00, 95.00) | 0.174   |
| 三酰甘油 (mmol/L)                  | 1.04(0.79, 1.31)     | 0.86(0.66, 1.13)    | < 0.001 |
| 总胆固醇 (mmol/L)                  | 4.26(3.32, 4.98)     | 4.14(3.56, 4.74)    | 0.531   |
| 低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)             | 2.42(1.80, 3.07)     | 2.29(1.88, 2.80)    | 0.220   |
| 高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)             | 1.24(0.98, 1.49)     | 1.30(1.09, 1.54)    | 0.098   |
| 血磷 (mmol/L)                    | 1.07(0.93, 1.25)     | 1.04(0.92, 1.19)    | 0.083   |
| 血钙 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L) | 2.20 $\pm$ 0.14      | 2.16 $\pm$ 0.15     | 0.040   |

表注: 所有具有偏态分布的变量均被描述为中位数(第 25 百分位, 第 75 百分位)。正常参考值范围: 空腹血糖为 3.9–6.1 mmol/L; 碱性磷酸酶为 45–125 U/L; 三酰甘油为 < 1.7 mmol/L; 总胆固醇为 < 5.2 mmol/L; 低密度脂蛋白胆固醇为 < 3.4 mmol/L; 高密度脂蛋白胆固醇为  $\geq 1.0$  mmol/L; 血磷为 0.85–1.51 mmol/L; 血钙为 2.11–2.52 mmol/L



图注: 与非 2 型糖尿病组相比,  $^a P < 0.05$

图 2 | 两组患者生化指标比较

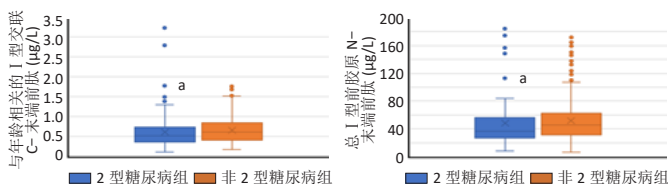
Figure 2 | Comparison of biochemical parameters between two groups

表 2 | 两组患者骨代谢参数比较

Table 2 | Comparison of bone metabolism parameters between two groups

| 参数         | 2 型糖尿病组 (n=118)     | 非 2 型糖尿病组 (n=625)   | P 值   |
|------------|---------------------|---------------------|-------|
| CROSSL     | 0.51(0.31, 0.72)    | 0.59(0.38, 0.84)    | 0.007 |
| TP1NP      | 36.26(25.82, 56.73) | 43.94(31.09, 61.20) | 0.017 |
| 25-羟基维生素 D | 12.80(9.38, 16.05)  | 13.00(9.38, 18.70)  | 0.179 |

表注: 具有偏态分布的变量均被描述为中位数(第 25 百分位, 第 75 百分位)。CROSSL 为与年龄相关的 I 型交联 C-末端前肽, TP1NP 为总 I 型前胶原 N-末端前肽。正常参考值范围: CROSSL 为 0.1–0.65  $\mu$ g/L; TP1NP 为 16–55  $\mu$ g/L; 25-羟基维生素 D 为 30–100  $\mu$ g/L



图注: 与非 2 型糖尿病组相比,  $^a P < 0.05$

图 3 | 两组患者骨代谢指标比较

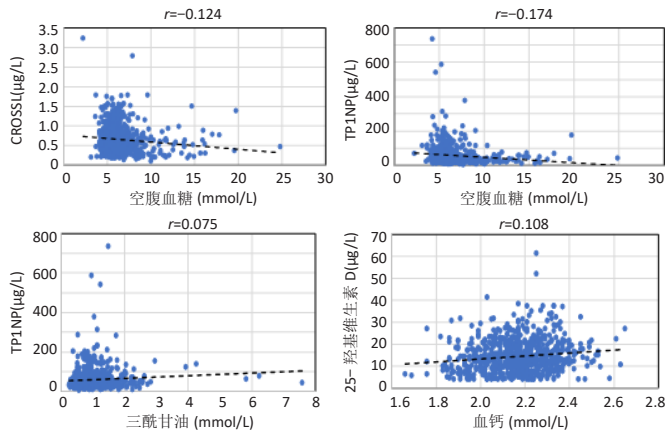
Figure 3 | Comparison of bone metabolism parameters between two groups

( $P=0.007$ ) 和 TP1NP 水平 ( $P=0.017$ ) 显著低于非 2 型糖尿病组; 此外, 2 型糖尿病组和非 2 型糖尿病组的 25-羟基维生素 D 水平相比差异无显著性意义 ( $P=0.179$ )。

2.6 糖脂代谢参数和骨代谢参数相关性分析 糖脂代谢参数(空腹血糖和三酰甘油)和骨代谢参数之间的相关性见图 4。空腹血糖与 CROSSL、空腹血糖与 TP1NP、三酰甘油与



TP1NP、血钙与 25-羟基维生素 D 的相关系数分别为  $-0.124$  ( $P < 0.001$ )、 $-0.174$  ( $P < 0.001$ )、 $0.075$  ( $P=0.04$ ) 和  $0.108$  ( $P=0.003$ )。空腹血糖与 25-羟基维生素 D、三酰甘油与 CROSSL、三酰甘油与 25-羟基维生素 D、血钙与 CROSSL、血钙与 TP1NP 之间无显著相关性。



图注：空腹血糖与 CROSSL、空腹血糖与 TP1NP、三酰甘油与 TP1NP、血钙与 25-羟基维生素 D 具有显著相关性。CROSSL 为与年龄相关的 I 型交联 C-末端前肽，TP1NP 为总 I 型前胶原 N-末端前肽

图 4 | 糖脂代谢参数和骨代谢参数之间的相关性

Figure 4 | Correlation between glucolipid metabolism parameters and bone metabolism

### 3 讨论 Discussion

据世界卫生组织 (WHO) 估计，全球有 4.22 亿人患有糖尿病，2 型糖尿病占大多数且其患病率逐渐上升<sup>[18]</sup>。2 型糖尿病的并发症涉及身体多个系统，包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病足、糖尿病神经病变等<sup>[19]</sup>。最近的研究表明，2 型糖尿病患者容易骨折，尤其是腕部骨折<sup>[4-5, 20-21]</sup>。一般认为骨质疏松和骨质疏松相关骨折是 2 型糖尿病的其他并发症。

骨质疏松的特征是骨微结构破坏和骨量减少，导致骨强度降低和骨脆性增加，增加患者骨折的风险。诊断骨质疏松的金标准是双 X 射线吸收仪测量骨密度。众所周知，患者的 T 值  $\leq -2.5$  可诊断为骨质疏松<sup>[22]</sup>。骨密度可以在一定程度上预测股骨强度和骨折风险，但不能评估骨组织的代谢状况<sup>[23]</sup>。骨代谢是一个动态过程，其中成骨细胞参与骨形成，破骨细胞参与骨吸收。各种骨代谢标志物包括 TP1NP、CROSSL 和 25-羟基维生素 D 已被用于临床来评估骨代谢的最新状态。TP1NP 是成骨细胞分泌的 I 型胶原形成过程中的降解产物，CROSSL 是破骨细胞分泌的成熟 I 型胶原降解过程中的降解产物<sup>[11]</sup>。因此，TP1NP 与骨形成密切相关，而 25-羟基维生素 D 和 CROSSL 与骨吸收密切相关<sup>[24]</sup>。

研究表明，与非糖尿病患者相比，2 型糖尿病患者发生脆性骨折的风险增加，而 2 型糖尿病患者的骨密度正常甚至增高。因此，在 2 型糖尿病中，单用骨密度评估并不能如实反映其骨折风险<sup>[25]</sup>。2 型糖尿病患者中发生脆性骨折风险增加可能是由于骨代谢紊乱导致最终骨强度异常。最近的相关研究发现高血糖可以直接或间接影响成骨细胞、破骨细胞以

及骨细胞<sup>[26]</sup>。高血糖状态可以通过非酶催化通路诱导糖基化终末产物生成以及增加氧化应激水平。糖基化终末产物可以抑制成骨细胞分化以及促进成骨细胞凋亡<sup>[27]</sup>。除此之外，许多研究表明 2 型糖尿病患者中骨转化标志物减少<sup>[28]</sup>。一项最新的包含 47 项研究的荟萃分析显示与对照组相比，糖尿病组中的骨钙素、I 型胶原的 C 末端肽、I 型胶原的 N 末端肽、I 型前胶原 N-末端前肽显著减少<sup>[16]</sup>。硬骨素由破骨细胞产生，通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路抑制骨生成。研究表明，2 型糖尿病患者中硬骨素水平增加，且其水平与 I 型前胶原 N-末端前肽水平呈负相关。另外，糖尿病患者胰岛素生长因子 1 缺乏、糖依赖性胰岛素释放肽缺乏、促炎细胞因子水平增高以及等等都可能与骨脆性增加有关。

近年来许多研究发现，除了糖尿病本身容易引起骨脆性增加，降糖药对骨折风险也存在不同的影响<sup>[29]</sup>。人类观察性研究发现，使用胰岛素可以增加 2 型糖尿病患者骨折风险，而使用二甲双胍可以降低 2 型糖尿病患者骨折风险。噻唑烷二酮通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  从而提高胰岛素敏感性而降低血糖。一项超过 25 000 例患者的荟萃分析发现，女性使用噻唑烷二酮会增加骨折风险而男性使用噻唑烷二酮不会增加骨折风险。而磺酰脲类药物对骨代谢的影响研究甚少。

在此次研究中，2 型糖尿病组 CROSSL、TP1NP 和 25-羟基维生素 D 的中位数分别为  $0.51(0.31, 0.72)$   $\mu\text{g/L}$ 、 $36.26(25.82, 56.73)$   $\mu\text{g/L}$  和  $12.80(9.38, 16.05)$   $\mu\text{g/L}$ ；非 2 型糖尿病组 CROSSL、TP1NP 和 25-羟基维生素 D 的中位数分别为  $0.59(0.38, 0.84)$   $\mu\text{g/L}$ 、 $43.94(31.09, 61.20)$   $\mu\text{g/L}$  和  $13.00(9.38, 18.70)$   $\mu\text{g/L}$ 。2 型糖尿病组的 TP1NP ( $P=0.017$ ) 和 CROSSL ( $P=0.007$ ) 显著低于非 2 型糖尿病组；同时，两组之间 25-羟基维生素 D 无统计学差异 ( $P=0.179$ )；这些结果表明腕部骨折后 2 型糖尿病患者的骨转换状态 (骨形成和骨吸收) 较低。LIU 等<sup>[14]</sup> 在青年和中年男性 2 型糖尿病患者中发现较低水平的骨转换标记物 (P1NP 和骨钙素)，不同的是，I 型胶原  $\beta$  降解产物在 2 型糖尿病患者和非糖尿病对照组中没有显示出差异 ( $P=0.826$ )。另一项研究也发现糖尿病患者的 TP1NP 和 I 型胶原  $\beta$  降解产物水平降低，这与此次研究结果一致<sup>[30]</sup>。这些有争议的结果可能归因于年龄、性别、种族、骨折状态等方面的差异。

此外，2 型糖尿病组空腹血糖和三酰甘油中位数分别为  $8.31(6.76, 10.92)$  和  $1.04(0.79, 1.31)$ ，非 2 型糖尿病组空腹血糖和三酰甘油中位数分别为  $5.94(5.42, 6.49)$  和  $0.86(0.66, 1.13)$ ；腕部骨折后，2 型糖尿病患者的空腹血糖和三酰甘油水平高于非 2 型糖尿病患者，这表明 2 型糖尿病患者存在脂质代谢紊乱的可能性；2 型糖尿病组其他脂质代谢指标包括总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇与非 2 型糖尿病组相似。LIU 等<sup>[14]</sup> 报告 2 型糖尿病患者的三酰甘油、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平升高，高密度脂蛋白胆固醇水平降低。这些有争议的结果可能归因于年龄、基线脂质水平和抗脂质药物使用的差异。糖脂代谢参数 (空腹

血糖和三酰甘油)与骨代谢指标之间的相关分析显示,空腹血糖与 TP1NP 水平呈负相关( $r=-0.124, P < 0.001$ ),空腹血糖与 CROSSL 水平呈负相关( $r=-0.174, P < 0.001$ ),三酰甘油与 TP1NP 水平呈正相关( $r=0.075, P < 0.001$ ),血钙与 25-羟基维生素 D 水平呈正相关( $r=0.108, P < 0.001$ )。这些结果进一步表明了空腹血糖对骨形成和骨吸收的影响,早期良好的血糖控制可能促进髌部骨折后骨折愈合。此外,在此次研究中发现三酰甘油和 TP1NP 水平之间的相关性为正,而在 LIU 等<sup>[14]</sup>的研究中三酰甘油和 TP1NP 水平之间没有相关性,这些有争议的结果可能归因于基线脂质水平、性别和年龄的差异。

此次研究主要探讨了 2 型糖尿病对髌部骨折患者骨代谢指标的影响,但是其中的一些局限性值得一提:第一,为横断面研究,未能观察血糖控制或血脂水平控制后骨代谢指标的变化;第二,糖尿病患者的降糖药对骨代谢指标存在一定程度的影响;最后,为单中心研究,样本量相对较小。在未来将开展更多类型的研究,包括回顾性和前瞻性研究,而不是横断面研究,以探讨 2 型糖尿病对髌部骨折后骨代谢的影响。

致谢:感谢邵毅杰医生对此次研究中临床数据的统计进行指导。

作者贡献:张凯负责试验设计和文章校正,孙佳佳负责试验实施、文章撰写以及统计分析,朱海迪负责临床数据收集,卢赞负责图表绘制。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让:文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范:该文章撰写遵守了《观察性临床研究报告指南》(STROBE 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

#### 4 参考文献 References

[1] OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES JD, HUANG Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.

[2] ZIMMET P, ALBERTI KG, SHAW J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001;414:782-787.

[3] SIRIS ES, ADLER R, BILEZIKIAN J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25:1439-1443.

[4] NAZARZADEH M, BIDEZ L, MOGHADDAM A. Meta-analysis of diabetes mellitus and risk of hip fractures: small-study effect. *Osteoporos Int.* 2016;27:229-230.

[5] FAN Y, WEI F, LANG Y, et al. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27:219-228.

[6] SCHWARTZ AV. Epidemiology of fractures in type 2 diabetes. *Bone.* 2016;82:2-8.

[7] PETIT MA, PAUDEL ML, TAYLOR BC, et al. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res.* 2010;25:285-291.

[8] VESTERGAARD P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007;18:427-444.

[9] TEBE C, MARTINEZ-LAGUNA D, CARBONELL-ABELLA C, et al. The association between type 2 diabetes mellitus, hip fracture, and post-hip fracture mortality: a multi-state cohort analysis. *Osteoporos Int.* 2019;30:2407-2415.

[10] MAZURENKO ES, MALYUTINA SK, SHCHERBAKOVA LV, et al. 2019. [The forearm fractures in patients with diabetes and without diabetes in population sample aged over 50 years (Novosibirsk)]. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2019;65:78-87.

[11] GREENBLATT MB, TSAI JN, WEIN MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem.* 2017;63:464-474.

[12] KANAZAWA I. Interaction between bone and glucose metabolism [Review]. *Endocr J.* 2017;64:1043-1053.

[13] VASIKARAN S, EASTELL R, BRUYERE O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22:391-420.

[14] LIU XX, JIANG L, LIU Q, et al. Low Bone Turnover Markers in Young and Middle-Aged Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2020:6191468.

[15] KANAZAWA I, YAMAGUCHI T, YAMAMOTO M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:45-49.

[16] STARUP-LINDE J, VESTERGAARD P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus- A systematic review. *Bone.* 2016;82:69-78.

[17] BULUT T, DEMIREL F, METIN A. The prevalence of dyslipidemia and associated factors in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30:181-187.

[18] SCHWARZ PE, GALLEIN G, EBERMANN D, et al. Global Diabetes Survey--an annual report on quality of diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100:11-18.

[19] COLE JB, FLOREZ JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:377-390.

[20] JANGHORANI M, VAN DAM RM, WILLETT WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007;166:495-505.

[21] HSU JY, CHENG CY, HSU CY. Type 2 diabetes mellitus severity correlates with risk of hip fracture in patients with osteoporosis. *Neth J Med.* 2018;76:65-71.

[22] TANNER SB. Dual-energy X-ray absorptiometry in clinical practice: new guidelines and concerns. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:385-388.

[23] 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. *Osteoporos Int.* 2005;16:1713-1720.

[24] KREGE JH, LANE NE, HARRIS JM, et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2159-2171.

[25] ELLER-VAINICHER C, CAIROLI E, GRASSI G, et al. Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. *J Diabetes Res.* 2020;22:7608964.

[26] KARIM L, REZAEI T, VAIDYA R. The effect of type 2 diabetes on bone biomechanics. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17:291-300.

[27] ASADIPOOYA K, UY EM. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. *J Endocr Soc.* 2019;3:1799-1818.

[28] STARUP-LINDE J, ERIKSEN SA, LYKKEBOE S, et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients--a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos Int.* 2014;25:1697-1708.

[29] LEE HS, HWANG JS. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus and Antidiabetic Medications on Bone Metabolism. *Curr Diab Rep.* 2020;20:78.

[30] HOLLOWAY-KEW KL, DE ABREU LLF, KOTOWICZ MA, et al. Bone Turnover Markers in Men and Women with Impaired Fasting Glucose and Diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2019;104:599-604.

(责任编辑: GD, ZN, ZJP)