

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.10.011

文章编号 : 1005-8982(2022)10-0060-05

糖尿病专题·论著

胰岛素抵抗与绝经后2型糖尿病患者股骨颈强度指数的相关性分析*

赵丹¹, 赵翠平², 叶新华¹

(南京医科大学附属常州第二人民医院 1. 内分泌科, 2. 老年科, 江苏 常州 213004)

摘要: 目的 研究胰岛素抵抗(IR)与绝经后T2DM患者股骨颈强度指数的相关性。**方法** 选取2017年9月—2020年12月在南京医科大学附属常州第二人民医院内分泌科住院的绝经后T2DM患者217例, 收集患者一般资料、生化指标、左侧股骨颈骨密度(BMD)、几何结构参数, 计算稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)、左侧股骨颈强度指数等, 并按HOMA-IR数值分为低、中、高IR组。**结果** ①与低IR组相比, 中、高IR组BMI升高($P < 0.05$), 糖尿病病程缩短($P < 0.05$), CSI、BSI降低($P < 0.05$)。②HOMA-IR与BMI呈正相关($r = 0.233, P < 0.05$), 与糖尿病病程、糖化血红蛋白呈负相关($r = -0.315$ 和 -0.143 , 均 $P < 0.05$)。③在校正糖化血红蛋白和糖尿病病程前后, HOMA-IR与CSI、BSI、ISI均呈负相关($r = -0.238$ 、 -0.237 、和 -0.189 , 均 $P < 0.05$)。④在校正了糖化血红蛋白、糖尿病病程、BMI后, HOMA-IR与CSI、BSI的相关性减弱, 但仍呈负相关($r = -0.135$ 和 -0.155 , 均 $P < 0.05$), HOMA-IR与ISI无相关性($r = -0.081, P > 0.05$)。⑤空腹C肽与CSI、BSI、ISI呈负相关($r = -0.192$ 、 -0.210 和 -0.960 , 均 $P < 0.05$)。在校正了糖化血红蛋白、糖尿病病程、BMI后, 空腹C肽仅与BSI呈负相关($r = -0.148, P < 0.05$)。**结论** 绝经后T2DM患者IR与股骨颈强度指数低有关, 尤其是股骨颈对弯曲的抵抗力。该研究为评估绝经后T2DM、IR患者个体的骨骼健康提供了一个新的思路。

关键词: 2型糖尿病; 胰岛素抵抗; 股骨颈强度指数; 相关性

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Association of insulin resistance with femoral neck strength indexes in postmenopausal T2DM patients*

Dan Zhao¹, Cui-ping Zhao², Xing-hua Ye¹

(1. Department of Endocrinology, Changzhou Second People's Hospital, Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213004, China; 2. Department of Geriatrics, Changzhou Second People's Hospital, Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213004, China)

Abstract: Objective To explore the associations of insulin resistance with femoral neck strength indexes in postmenopausal type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** A total of 217 postmenopausal T2DM patients were selected from the Department of Endocrinology in Changzhou Second People's Hospital between September 2017 and December 2020. The general clinical data, biochemical indicators, bone mineral density (BMD) and geometric parameters of the left femoral neck were collected, and insulin resistance index (HOMA-IR) and the strength indexes of the left femoral neck were calculated. The patients were further divided into 3 groups according to HOMA-IR. **Results** Compared with the mild insulin resistance group, the body mass index (BMI) was higher, the disease duration of T2DM was shorter, and the compression strength index (CSI) and bending strength index

收稿日期: 2022-03-01

*基金项目: 江苏省自然科学基金(No: BK20180996); 江苏省干部保健科研项目(No: BJ21011)

[通信作者] 叶新华, E-mail: czxyh2000@163.com; Tel: 13616125500

(BSI) were lower in the moderate and severe insulin resistance groups ($P < 0.05$). HOMA-IR was positively correlated with BMI ($r = 0.233, P < 0.05$), but negatively correlated with the disease duration of T2DM and the level of glycosylated hemoglobin ($r = -0.315$ and -0.143 , both $P < 0.05$). HOMA-IR showed an inverse relationship with CSI, BSI and impact strength index (ISI) both before and after adjusting for the level of glycosylated hemoglobin and the disease duration of T2DM ($P < 0.05$). After adjusting for the level of glycosylated hemoglobin, the disease duration of T2DM and BMI, HOMA-IR was still negatively correlated with CSI and BSI though the correlations were weakened ($r = -0.135$ and -0.155 , both $P < 0.05$), while ISI had no correlation with HOMA-IR ($r = -0.081, P > 0.05$). The fasting C-peptide level was negatively correlated with CSI, BSI and ISI ($P < 0.05$). After adjusting for the level of glycosylated hemoglobin, the disease duration of T2DM and BMI, the fasting C-peptide level was only negatively correlated with BSI ($r = -0.148, P < 0.05$). **Conclusions** Insulin resistance in postmenopausal T2DM patients is associated with the low femoral neck strength, especially the bending strength. These findings suggest a better approach to evaluating bone health in postmenopausal T2DM patients with insulin resistance.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; femoral neck strength index; relationship

近年来, 我国糖尿病患病率增长迅速。有Meta分析纳入了130多万糖尿病患者, 其研究显示, 未校正骨密度(bone mineral density, BMD)时, 黄种人糖尿病女性患者的髋部骨折风险较无糖尿病对照组大1.72倍, 校正BMD之后的风险比是1.7倍^[1]。绝经后2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的髋部骨折发生率呈增长趋势, 必将带来沉重的社会和经济负担。

骨强度综合指数是利用结构工程学原理来推导综合指数中的股骨颈强度。骨强度综合指数主要研究股骨颈的抗压能力(沿着主轴线)、抗弯曲能力及吸收冲击能量的能力^[2]。ISHII等^[3]研究发现, 在校正年龄、种族、体质质量指数(body mass index, BMI)、吸烟、钙摄入量等混杂因素后, 糖尿病女性BMD较健康女性高, 但糖尿病女性股骨颈强度复合指数低, 这与其较高的骨折发生率一致。而T2DM的发病机制较为复杂, 其中胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是T2DM发生、发展的重要基础。本研究探讨绝经后T2DM患者IR与股骨颈强度指数的相关性, 为评估绝经后T2DM、IR患者的骨骼健康提供了一个新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2017年9月—2020年12月在南京医科大学附属常州第二人民医院内分泌科住院的绝经后T2DM患者217例, 年龄(63.68 ± 7.11)岁, 糖尿病病程(11.60 ± 8.29)年, 绝经年龄(50.35 ± 3.63)岁。所有患者符合美国糖尿病协会《2017年糖尿病诊

疗标准》^[4], 明确诊断为T2DM; 且沟通交流、生理功能满足研究条件, 对本研究知情同意。排除标准: ①1型糖尿病; ②严重心、肝、肾疾病者; ③曾服用过影响骨代谢的药物或接受过抗骨质疏松治疗; ④垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺及自身免疫性疾病患者; ⑤肿瘤、结核、转移瘤及有放化疗史者; ⑥髋关节置换术后患者; ⑦子宫卵巢切除术; ⑧无自主能力患者; ⑨有BMD检查禁忌证者。本研究经医医学伦理委员会批准[No: (2019) KY027-01]。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集及生化指标检测 所有研究对象由专人测量身高、体重, 计算BMI, 记录糖尿病病程。采集住院后1 d空腹静脉血, 用罗氏COBAS8000(瑞士罗氏集团)测定空腹C肽, TOSOH的G8-90SL(日本TSK株式会社)测定糖化血红蛋白。

1.2.2 BMD测定 采用Hologic Discovery Wi(美国Hologic公司)双能X射线骨密度仪测定所有研究对象的左侧股骨颈BMD。由经过专业培训的工作人员操作仪器, 每日开机后常规进行仪器质量控制, 重复测定变异系数CV为0.308%。

1.2.3 髋部骨几何结构检测 利用双能X射线吸收仪自带软件(APEX System Software Version 3.2)提供的髋部骨几何结构分析软件HAS测量患者左侧股骨颈。检测指标包括: 股骨颈宽度(femur neck width, FNW)、髋关节轴线长度(hip axis length, HAL)。

1.2.4 计算稳态胰岛素评价指数(homeostasis

modeall assessment of insulin resistance, HOMA-IR)

HOMA-IR 的计算采用公式 HOMA-IR=空腹胰岛素(FINS)(mIU/L)×空腹血糖(FPG)(mmol/L)/22.5^[5]。在网站 <http://www.ocdem.ox.ac.uk/> 上免费下载其计算软件,将实验数据输入上述软件即可得出 HOMA-IR 结果。

1.2.5 计算左股骨颈强度指数 包括压缩强度指数(compression strength index, CSI)、弯曲强度指数(bending strength index, BSI)、碰撞强度指数(impact strength index, ISI)。CSI 为测量个体对作用于股骨颈主轴上,相当于体重压力的抵抗能力,CSI=(BMD×FNW)/体重。BSI 反映股骨颈对弯曲的抵抗力,BSI=(BMD×FNW²)/(HAL×体重)。ISI 反映股骨颈对碰撞的抵抗力,ISI=(BMD×FNW×HAL)/(身高×体重)^[2]。

1.2.6 实验分组 依据一项中国南方人群血糖的研究,推荐 HOMA-IR 临界值为 1.4 和 2.0 可作为临床研究中评估 IR 的参考^[6]。本研究按 HOMA-IR 数值分为 3 组:HOMA-IR < 1.4 为低 IR 组,HOMA-IR 1.4~

2.0 为中 IR 组,HOMA-IR >2.0 为高 IR 组。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用方差分析,进一步两两比较用 LSD-t 检验;相关性分析用 Pearson 法,校正用偏相关系数。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组临床资料比较

本研究共纳入绝经后 T2DM 患者 217 例,低 IR 组 89 例,中 IR 组 58 例,高 IR 组 70 例。3 组患者 BMI、糖尿病病程、CSI、BSI 比较,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步两两比较结果:与低 IR 组比较,中、高 IR 组 BMI 升高($P < 0.05$),糖尿病病程缩短($P < 0.05$),CSI、BSI 降低($P < 0.05$)。3 组患者年龄、绝经年龄、糖化血红蛋白、BMD、ISI 比较,经方差分析,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	绝经年龄/年	糖尿病病程/年
低 IR 组	89	64.60 ± 6.26	24.82 ± 3.46	50.48 ± 3.24	14.46 ± 7.95
中 IR 组	58	63.07 ± 7.00	26.19 ± 2.75	50.36 ± 3.70	10.59 ± 7.88
高 IR 组	70	63.03 ± 8.12	26.80 ± 3.43	50.16 ± 4.07	8.79 ± 7.99
F 值		1.247	7.668	0.157	10.600
P 值		0.280	0.001	0.850	0.000
组别	糖化血红蛋白/%	BMD/(g/cm ²)	CSI/[g/(m·kg)]	BSI/[g/(m·kg)]	ISI/[g/(m·kg)]
低 IR 组	8.75 ± 0.76	0.68 ± 0.12	3.70 ± 0.69	1.18 ± 0.25	0.24 ± 0.04
中 IR 组	8.81 ± 0.81	0.68 ± 0.11	3.53 ± 0.54	1.13 ± 0.20	0.23 ± 0.04
高 IR 组	8.54 ± 0.78	0.69 ± 0.11	3.43 ± 0.45	1.07 ± 0.16	0.22 ± 0.03
F 值	2.130	0.142	4.251	5.363	2.836
P 值	0.120	0.867	0.015	0.005	0.061

2.2 HOMA-IR 与 CSI、BSI、ISI 的相关性

Pearson 相关性分析结果显示,HOMA-IR 与 BMI 呈正相关($r = 0.233, P = 0.001$),与糖尿病病程、CSI、BSI、ISI、糖化血红蛋白均呈负相关($r = -0.315$ 、 -0.197 、 -0.216 、 -0.161 和 $-0.143, P = 0.000$ 、 0.004 、 0.001 、 0.018 和 0.035),而与年龄、绝经年龄、BMD 无相关性($r = -0.096$ 、 0.001 和 $0.018, P = 0.157$ 、 0.986 和 0.788)。

校正了糖化血红蛋白和糖尿病病程后,HOMA-IR 与 CSI、BSI、ISI 呈负相关($P < 0.05$);校正了糖化血红蛋白、糖尿病病程、BMI 后,HOMA-IR 与 CSI、BSI 的相关性减弱,但仍呈负相关($P < 0.05$),HOMA-IR 与 ISI 无相关性($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 空腹 C 肽与 CSI、BSI、ISI 的相关性

Pearson 相关性分析结果显示,空腹 C 肽与 CSI、BSI、ISI 呈负相关($P < 0.05$)。在校正了糖化血红蛋

表2 HOMA-IR与CSI、BSI、ISI的偏相关性分析参数

指标	模型1		模型2	
	r值	P值	r值	P值
CSI	-0.238	0.000	-0.135	0.049
BSI	-0.237	0.000	-0.155	0.024
ISI	-0.189	0.005	-0.081	0.236

注:模型1为校正了糖化血红蛋白和糖尿病病程;模型2为校正了糖化血红蛋白、糖尿病病程、BMI。

白和糖尿病病程后,空腹C肽与CSI、BSI、ISI的负相关仍存在($P < 0.05$)。在校正了糖化血红蛋白、糖尿病病程、BMI后,空腹C肽仅与BSI的呈负相关($P < 0.05$),与CSI、ISI无相关性($P > 0.05$)。见表3。

表3 空腹C肽与CSI、BSI、ISI的相关性分析参数

指标	未校正模型		模型1		模型2	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
CSI	-0.192	0.005	-0.236	0.000	-0.129	0.060
BSI	-0.210	0.000	-0.233	0.001	-0.148	0.031
ISI	-0.960	0.000	-0.185	0.006	-0.073	0.285

注:模型1为校正了糖化血红蛋白和糖尿病病程;模型2为校正了糖化血红蛋白、糖尿病病程、BMI。

3 讨论

我国≥18岁人群糖尿病患病率由2013年的10.9%^[7],增长至2017年的12.8%^[8]。既往研究表明,尽管T2DM患者的BMD正常或升高,但是与非糖尿病患者比较,其骨折风险明显增加^[9]。越来越多的研究开始关注骨微结构及骨力学参数变化。GINER等^[10]研究显示,T2DM对股骨的骨小梁微结构和骨力学性能存在负面影响。而FERRARI等^[11]提出,T2DM骨质疏松症的诊断应基于骨强度参数,如小梁微结构或皮质骨孔隙度的变化。

一项美国中年人群研究中,校正年龄、性别、种族/民族、绝经过渡期(女性)和研究地点后,较高的HOMA-IR与3个股骨颈强度指数均有较低的相关性,但与股骨颈BMD无关。HOMA-IR每增加1倍,强度指数下降0.34~0.40 SD^[12]。在第4次韩国国民健康与营养调查中,在校正混杂因素前后,两性的HOMA-IR与CSI、BSI、ISI呈负相关,其中CSI关联最强^[13]。对新加坡围绝经期非糖尿病女性进行的研究中,3个股骨颈强度指数与IR呈负相关,而与去脂体

重无关,但在调整脂肪质量和年龄后,这种关联仅对ISI有效^[14]。以上队列由不同种族和不同糖尿病状况的人群组成,而本实验针对绝经后T2DM患者的研究结果显示,CSI、BSI、ISI随HOMA-IR升高呈递减趋势,且CSI、BSI在低IR组和高IR组中存在差异。Pearson相关性分析结果表明,HOMA-IR与CSI、BSI、ISI呈负相关,其中BSI关联最大;在校正了糖化血红蛋白和糖尿病病程后,这种关联仍存在;在校正了糖化血红蛋白、糖尿病病程、BMI后,HOMA-IR与CSI、BSI的相关性减弱,ISI与HOMA-IR无相关性。本研究结果表明,较高的C肽水平与较低的强度指数相关;在校正了糖化血红蛋白、糖尿病病程、BMI后,空腹C肽仅与BSI呈负相关,这说明IR,特别是高胰岛素血症,可能会对骨强度产生负面影响,尤其是股骨颈对弯曲的抵抗力。

骨是胰岛素的靶器官。成骨细胞特异性胰岛素受体缺陷小鼠的骨形成和骨吸收减少,同时骨量整体减少,表明骨形成受到的抑制程度大于骨吸收^[15]。大鼠成骨细胞胰岛素信号转导的功能获得和丧失模型表明,成骨细胞的IR会降低骨转换率和骨钙素(Osteocalcin, Ocn)活性^[16]。BILOTTA等^[17]发现,葡萄糖和IR对成骨细胞MG-63细胞分化产生负面影响,同时抑制Ocn基因表达。Ocn^(-/-)小鼠的胶原纤维方向平行于骨纵向,磷灰石晶体大小正常,但磷灰石晶体C轴不规则,骨强度降低^[18]。这些研究表明,骨细胞尤其是成骨细胞的IR,导致Ocn减少、活性降低,可能是骨强度降低的直接原因,与本研究中股骨颈强度指数降低结果一致。

Pearson相关性分析结果表明,BMI与HOMA-IR呈正相关,与既往研究结果一致^[19]。但在一项非糖尿病、绝经后女性的研究中,IR与更小骨骼尺寸、更大体积BMD有关。这些相关性独立于体重及其他潜在的协变量,表明高胰岛素血症直接影响骨结构,而不依赖于肥胖^[20]。本研究校正了BMI后,HOMA-IR、空腹C肽与BSI的负相关仍存在,提示高胰岛素血症对股骨颈抗弯曲能力存在的负面影响是独立于肥胖的。

本研究存在以下不足:①本课题为单中心回顾性研究,既往临床资料有限,纳入分析指标较少,有待更大样本、多中心、更全面的资料进一步研究。②其他研究表明股骨颈强度指数可以预测骨质疏

松性骨折的风险,根据髋部的宏观结构和BMD计算的骨强度可能不能反映骨的实际强度。因此,需要进一步的研究来验证这些测量方法预测骨强度的准确性。

综上所述,绝经后T2DM患者IR与股骨颈强度指数低有关,尤其是股骨颈对弯曲的抵抗力。改善IR、有规律的运动、控制体重有助于改善股骨颈强度,减少骨折风险。

参 考 文 献 :

- [1] LAU E M C, LEUNG P C, KWOK T, et al. The determinants of bone mineral density in Chinese men—results from Mr. Os (Hong Kong), the first cohort study on osteoporosis in Asian men[J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17(2): 297-303.
- [2] KARLAMANGLA A S, BARRETT-CONNOR E, YOUNG J, et al. Hip fracture risk assessment using composite indices of femoral neck strength: the Rancho Bernardo study[J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15(1): 62-70.
- [3] ISHII S, CAULEY J A, CRANDALL C J, et al. Diabetes and femoral neck strength: findings from the Hip Strength Across the Menopausal Transition Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): 190-197.
- [4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017: summary of revisions[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(Suppl 1): S4-S5.
- [5] WALLACE T M, LEVY J C, MATTHEWS D R. Use and abuse of HOMA modeling[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(6): 1487-1495.
- [6] LEE C H, SHIH A Z L, WOO Y C, et al. Optimal cut-offs of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) to identify dysglycemia and type 2 diabetes mellitus: a 15-year prospective study in Chinese[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163424.
- [7] WANG L M, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [8] LI Y Z, TENG D, SHI X G, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.
- [9] SHEU Y, AMATI F, SCHWARTZ A V, et al. Vertebral bone marrow fat, bone mineral density and diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study[J]. *Bone*, 2017, 97: 299-305.
- [10] GINER M, MIRANDA C, VÁZQUEZ-GÁMEZ M A, et al. Microstructural and strength changes in trabecular bone in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(3): 577.
- [11] FERRARI S L, ABRAHAMSEN B, NAPOLI N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(12): 2585-2596.
- [12] SRIKANTHAN P, CRANDALL C J, MILLER-MARTINEZ D, et al. Insulin resistance and bone strength: findings from the study of midlife in the United States[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(4): 796-803.
- [13] AHN S H, KIM H, KIM B J, et al. Insulin resistance and composite indices of femoral neck strength in Asians: the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV) [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84(2): 185-193.
- [14] KALIMERI M, LEEK F, WANG N X, et al. Association of insulin resistance with bone strength and bone turnover in menopausal Chinese-Singaporean women without diabetes[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(5): 889.
- [15] FERRON M, WEI J W, YOSHIZAWA T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism[J]. *Cell*, 2010, 142(2): 296-308.
- [16] 杨琳. 2型糖尿病骨质疏松与胰岛素抵抗的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(13): 1993-1996.
- [17] BILOTTA F L, ARCIDIACONO B, MESSINEO S, et al. Insulin and osteocalcin: further evidence for a mutual cross-talk[J]. *Endocrine*, 2018, 59(3): 622-632.
- [18] KOMORI T. What is the function of osteocalcin[J]. *J Oral Biosci*, 2020, 62(3): 223-227.
- [19] GOBATO A O, VASQUES A C J, ZAMBON M P, et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents[J]. *Rev Paul Pediatr*, 2014, 32(1): 55-62.
- [20] SHANBHOGUE V V, FINKELESTEIN J S, BOUXSEIN M L, et al. Association between insulin resistance and bone structure in nondiabetic postmenopausal women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(8): 3114-3122.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 赵丹,赵翠平,叶新华.胰岛素抵抗与绝经后2型糖尿病患者股骨颈强度指数的相关性分析[J].中国现代医学杂志,2022,32(10): 60-64.

Cite this article as: ZHAO D, ZHAO C P, YE X H. Association of insulin resistance with femoral neck strength indexes in postmenopausal T2DM patients[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(10): 60-64.