

· 论著 ·

2 型糖尿病患者内脏脂肪与骨密度及骨折风险的相关性研究

熊丹, 贺佩祥, 彭韦霞, 彭可, 钟雅琴, 李菊香, 徐雪辉, 丁婷, 刘丽君*

【摘要】 背景 肥胖与 2 型糖尿病关系密切, 但 2 型糖尿病患者脂肪含量与骨密度及骨质疏松性骨折关系尚不十分明确。目的 探究 2 型糖尿病患者内脏脂肪与骨密度及骨折风险的相关性。方法 选取 2019 年 7—12 月在益阳市中心医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 202 例。同期采用多阶段分层整群随机抽样的方法, 抽取益阳市南县麻河口镇、南洲镇、乌嘴乡、茅草街镇非糖尿病者 202 例为对照, 均于益阳市中心医院进行检查。使用双能 X 线检测腰椎、股骨颈、总髌骨密度; 使用欧姆龙内脏脂肪检测仪测量皮下、内脏脂肪面积。采用骨折风险评估工具 (FRAX 问卷) 评估未来 10 年主要部位及髌部骨质疏松性骨折风险。若为糖尿病人群, 不纳入糖尿病作为骨质疏松风险因素所得结果用 FRAX1 表示; 纳入糖尿病作为骨质疏松性骨折风险因素则将所得结果用 FRAX2。结果 2 型糖尿病男性体质量、体质指数 (BMI) 均高于非糖尿病男性, 内脏脂肪面积、皮下脂肪面积大于非糖尿病男性 ($P<0.05$)。2 型糖尿病女性年龄、内脏脂肪面积大于非糖尿病女性, 股骨颈骨密度、总髌骨密度低于非糖尿病女性, FRAX2 (主要部位)、FRAX2 (髌部) 高于非糖尿病女性 ($P<0.05$)。校正年龄、体质量后, 2 型糖尿病女性股骨颈骨密度、总髌骨密度低于非糖尿病女性 ($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示: 在非糖尿病人群中, 男性及绝经后女性内脏脂肪面积与体质量、BMI、皮下脂肪面积、腰椎骨密度、股骨颈骨密度、总髌骨密度均呈正相关 ($P<0.05$), 女性内脏脂肪面积与体质量、BMI、皮下脂肪面积、总髌骨密度呈正相关 ($P<0.05$)。在 2 型糖尿病患者中, 男性内脏脂肪面积与体质量、BMI、皮下脂肪面积、腰椎骨密度、总髌骨密度均呈正相关 ($P<0.05$), 女性、绝经后女性内脏脂肪面积与体质量、BMI、皮下脂肪面积、总髌骨密度呈正相关 ($P<0.05$)。偏相关分析结果显示: 校正年龄、体质量后, 在 2 型糖尿病患者中, 女性内脏脂肪面积与股骨颈骨密度、总体髌部骨密度呈负相关 ($P<0.05$), 绝经后女性内脏脂肪面积与股骨颈骨密度呈负相关、与 FRAX1 (髌部)、FRAX2 (髌部) 呈正相关 ($P<0.05$)。结论 2 型糖尿病患者较非糖尿病人群有较高的体质量、BMI 及内脏脂肪面积。2 型糖尿病女性患者股骨颈骨密度及髌部骨密度较低, 其未来 10 年髌部骨质疏松性骨折风险较高。2 型糖尿病女性患者内脏脂肪面积与股骨颈骨密度及总髌骨密度呈负相关, 且随着内脏脂肪面积增加绝经后女性未来 10 年髌部骨质疏松性骨折风险增加。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 腹内脂肪; 骨密度; 骨折; 骨质疏松性骨折; 数据相关性

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.120

熊丹, 贺佩祥, 彭韦霞, 等. 2 型糖尿病患者内脏脂肪与骨密度及骨折风险的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2021. [Epub ahead of print]. [www.chinagp.net]

XIONG D, HE P X, PENG W X, et al. Correlation of visceral fat with bone mineral density and osteoporotic fracture risk in patients with type 2 diabetes [J]. Chinese General Practice, 2021. [Epub ahead of print].

Correlation of Visceral Fat with Bone Mineral Density and Osteoporotic Fracture Risk in Patients with Type 2 Diabetes

XIONG Dan, HE Peixiang, PENG Weixia, PENG Ke, ZHONG Yaqin, LI Juxiang, XU Xuehui, DING Ting, LIU Lijun*
Department of Endocrinology, Yiyang Central Hospital, Yiyang 413000, China

*Corresponding author: LIU Lijun, Chief physician, Professor; E-mail: liulijunoffice@126.com

【Abstract】 **Background** Obesity is strongly associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). But the relationship of obesity with bone mineral density (BMD) and osteoporotic fractures in T2DM patients is not very clear. **Objective** To explore the relationship of visceral fat with BMD and osteoporotic fracture risk in T2DM patients. **Methods** Participants were selected during July to December 2019, including 202 T2DM inpatients from Endocrine Department, Yiyang Central Hospital, and 202 non-diabetics from three towns (Mahekou, Nanzhou, and Maocaojie) and one township (Wuzui) of Nan County,

基金项目: 湖南省自然科学基金项目 (2019JJ80113)

413000 湖南省益阳市, 益阳市中心医院

*通信作者: 刘丽君, 主任医师, 教授; E-mail: liulijunoffice@126.com

Yiyang, using multistage stratified random sampling. All the assessment examinations were conducted in Yiyang Central Hospital, specifically, BMD at lumbar spine, femoral neck and total hip was measured by dual-energy X-ray absorptiometry, subcutaneous and visceral fat areas were measured by DUALSCAN HDS-2000 visceral fat analyzer (Omron, Japan), and 10-year major osteoporotic fracture (clinical spine, forearm, hip or shoulder fracture) or 10-year hip osteoporotic fracture risk was assessed by FRAX questionnaire. T2DM inpatients who completed a FRAX questionnaire in which the item of rheumatoid arthritis was substituted by diabetes, namely, diabetes was considered as a risk factor for osteoporotic fractures, whose assessment results were expressed by FRAX2, otherwise, their assessment results were expressed by FRAX1. **Results** Type 2 diabetic men had higher average weight and BMI, and greater average areas of visceral and subcutaneous fat than non-diabetic men ($P<0.05$). Type 2 diabetic women had greater average age and visceral fat area, lower femoral neck and total hip BMD, and higher average FRAX2 (major osteoporotic fracture) and FRAX2 (hip osteoporotic fracture) than non-diabetic women ($P<0.05$). After adjusting for age and weight, femoral neck BMD and total hip BMD in type 2 diabetic women were lower than those in non-diabetic women ($P<0.05$). Pearson correlation analysis results showed that visceral fat area was positively correlated with weight, BMI, subcutaneous fat area, BMD at lumbar spine, femoral neck and total hip in non-diabetic men and postmenopausal women ($P<0.05$). Visceral fat area was positively correlated with weight, BMI, subcutaneous fat area and total hip BMD in non-diabetic women ($P<0.05$). Visceral fat area was positively correlated with weight, BMI, subcutaneous fat area, lumbar spine BMD and total hip BMD in T2DM men ($P<0.05$). Visceral fat area was positively correlated with weight, BMI, subcutaneous fat area and total hip BMD in women or postmenopausal women with T2DM ($P<0.05$). Partial correlation analysis results showed that after adjusting for age and weight, visceral fat area was negatively correlated with femoral neck BMD, and total hip BMD in T2DM women ($P<0.05$). Visceral fat area was negatively correlated with femoral neck BMD, but positively correlated with FRAX1 (hip osteoporotic fracture) or FRAX2 (hip osteoporotic fracture) in T2DM postmenopausal women ($P<0.05$). **Conclusion** T2DM patients had higher weight, BMI and visceral fat area than those without diabetes. T2DM women had lower femoral neck BMD and hip BMD, and may be at higher risk of 10-year hip osteoporotic fracture. Visceral fat area was negatively correlated with femoral neck BMD and total hip BMD in T2DM women. The risk of 10-year hip osteoporotic fracture may increase as visceral fat area increases in postmenopausal women with or without T2DM.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Intra-abdominal fat; Bone density; Fractures, bone; Osteoporotic fractures; Correlation of data

近年来2型糖尿病、骨质疏松及骨质疏松性骨折发病率逐渐增高^[1]。肥胖与2型糖尿病关系密切,其是2型糖尿病发生的独立危险因素^[2]。既往研究认为肥胖是骨密度的保护因素,但也有研究显示内脏脂肪增多可能导致骨密度下降^[3-4]。2型糖尿病合并肥胖与骨质疏松及骨质疏松性骨折的关系尚存争议。因此,本研究测量了2型糖尿病患者与社区人群内脏脂肪与骨密度、骨折风险评分,以探讨2型糖尿病患者内脏脂肪对骨密度及骨质疏松性骨折的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019年7—12月在益阳市中心医院内分泌科住院的2型糖尿病患者202例,年龄40~75岁;男90例,平均年龄为(57.5±9.6)岁;女112例,平均年龄为(59.7±8.8)岁;女性中绝经女性75例。参照2020版《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[5]中2型糖尿病诊断标准:空腹血糖≥7.0 mmol/L,随机血糖或口服葡萄糖耐量试验2 h血糖≥11.1 mmol/L,糖化血红蛋白≥6.5%;有“三多一少”症状加任意血糖达标,“无三多一少”症状非同日检测2次血糖均达上述标准。排除标准:(1)1型糖尿病、特殊类型糖

本研究价值:

(1) 本研究通过比较糖尿病与非糖尿病人内脏脂肪面积、骨密度及未来10年骨质疏松性骨折发生率,得出女性2型糖尿病较非糖尿病人群有较高的内脏脂肪面积,有较低的股骨颈骨密度及总髋骨密度;通过偏相关分析发现校正年龄、体质量后内脏脂肪面积与股骨颈骨密度及总髋骨密度呈负相关。

(2) 目前绝经后2型糖尿病女性骨质疏松患病率高,且骨质疏松性骨折因防治困难带来严重的社会负担,本文通过简易的FRAX评分评估2型糖尿病未来10年骨质疏松性骨折风险,并进一步了解绝经后2型糖尿病女性内脏脂肪面积与未来十年髋部骨质疏松性骨折风险呈正相关,为更好地防治女性2型糖尿病骨质疏松及骨质疏松性骨折提供依据。

尿病(如胰腺损伤所致糖尿病、皮质醇增多症或生长激素增多引起的糖尿病等);(2)合并失代偿性心功能不全[纽约心功能分级(NYHA分级)为Ⅲ或Ⅳ级]、不稳定型心绞痛、心肌梗死、严重的心律失常;(3)合并缺血性脑卒中或出血性脑卒中;(4)合并糖尿病

急性并发症；（5）合并严重感染或严重外伤；（6）合并其他内分泌系统疾病、血液系统疾病和结缔组织疾病，如甲状腺功能异常、性腺功能异常、垂体功能异常、系统性红斑狼疮（SLE）、皮炎、血管炎；（7）计算估算肾小球滤过率（eGFR） $<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 或尿微量白蛋白 $>300 \text{ mg/mmol}$ ，白蛋白 $<30 \text{ g/L}$ ；（8）合并恶性肿瘤史；（9）合并慢性肝病史，肝功能异常：天冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移酶（ALT） >2.5 倍正常值，总胆红素 >1.5 倍正常值上限；（10）合并贫血，血红蛋白 $<100 \text{ g/L}$ ；（11）合并慢性阻塞性肺疾病；（12）曾用过影响骨代谢的药物；（13）参加过正规职业体育训练。

同期采用多阶段分层整群随机抽样的方法，抽取益阳市南县麻河口镇、南洲镇、乌嘴乡、茅草街镇非糖尿病患者202例为对照，均于益阳市中心医院进行检查，其中男106例，平均年龄为 (60.1 ± 9.1) 岁；女96例，平均年龄为 (56.4 ± 7.8) 岁；绝经女性73例，平均年龄为 (61.6 ± 7.4) 岁。排除标准：（1）1型糖尿病、2型糖尿病、特殊类型糖尿病（2）余同2型糖尿病组排除标准。

本研究经益阳市中心医院伦理委员会审核（审核批号：MR-43-20-005183），受试者均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 通过问卷调查及填报形式获取研究对象一般资料，采用日本欧姆龙公司蓝牙身高体重测量仪测量身高、体质量，计算体质指数（BMI）；由接受过专门培训的专职护士测量腹围、腰围、血压，并检测常规生化指标（包括血糖、血脂、肝肾功能等），于研究对象空腹至少8 h后采集肘静脉血液，送检验科测量。

1.2.2 骨密度测量 采用美国Hologic QDR-4500A型扇形双能X线骨密度仪（DXA）测量骨密度，按照标准化的“DXA操作规程”，由接受规范化DXA操作培训的专职护士对每位研究对象进行测量，每日测量前先用体膜进行仪器的校正。测量部位包括腰1至腰4（ L_{1-4} ）的骨密度（以下简称腰椎骨密度），左侧髋部总体骨密度（T-hip）（以下简称总髋骨密度）、股骨颈（FN）骨密度，得出每位研究对象每个部位相应的骨密度、T值、Z值。

1.2.3 皮下脂肪及内脏脂肪面积测量 采用日本欧姆龙公司最新的DUALSCANHDS-2000内脏脂肪检测仪的测量装置，由接受规范化皮下脂肪及内脏脂肪面积测量操作培训的专职人员进行测量。研究对象均空腹至少8 h，嘱其仰卧于专用的测量垫上，全身放松，分别测量腹部非脂肪组织总面积及皮下脂肪面积，仪器自动运算得出

腹部内脏脂肪面积，均以 cm^2 为单位记录。

1.2.4 骨折风险评估 采用统一的FRAX问卷，由专人采集信息，包括性别、年龄、身高和体质量，既往是否合并脆性骨折史、父母是否合并髋部骨折史、是否吸烟（根据目前是否有吸烟行为来填写是或否）、饮酒（每日饮酒超过3个单位）、是否长期服用糖皮质激素类药物、类风湿性关节炎、及其他继发性骨质疏松因素。在电脑上直接访问网址<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX>，选择中国模式。根据FRAX问卷，录入患者资料及股骨颈骨密度，计算患者未来10年主要部位及髋部骨质疏松性骨折风险。若为糖尿病人群，FRAX评分采用2种方式评估：（1）不纳入糖尿病作为骨质疏松风险因素，即按常规录入，结果用FRAX1表示；（2）将糖尿病作为骨质疏松性骨折风险因素纳入，以糖尿病替换FRAX评分中的类风湿性关节炎，结果用FRAX2表示。

1.3 统计学方法 收集所有研究对象资料后采用双录入，并进行核对。采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，两组比较采用成组 t 检验，两组校正混杂因素后比较采用协方差分析；相关性分析采用Pearson相关分析，校正混杂因素后采用偏相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2型糖尿病与非糖尿病人群一般资料、骨密度与骨折风险比较 2型糖尿病男性体质量、BMI均高于非糖尿病男性，内脏脂肪面积、皮下脂肪面积大于非糖尿病男性，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；2型糖尿病男性与非糖尿病男性年龄、腰椎骨密度、股骨颈骨密度、总髋骨密度、FRAX1（主要部位）、FRAX1（髋部）、FRAX2（主要部位）、FRAX2（髋部）比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表1。

2型糖尿病女性年龄、内脏脂肪面积大于非糖尿病女性，股骨颈骨密度、总髋骨密度低于非糖尿病女性，FRAX2（主要部位）、FRAX2（髋部）高于非糖尿病女性，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；2型糖尿病女性与非糖尿病女性体质量、BMI、皮下脂肪面积、腰椎骨密度、FRAX1（主要部位）、FRAX1（髋部）比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表2。

2.2 校正年龄、体质量后，2型糖尿病与非糖尿病人群骨密度协方差分析 校正年龄、体质量后，2型糖尿病男性与非糖尿病男性腰椎骨密度、股骨颈骨密度、总髋骨密度比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表3。校正年龄、体质量后，2型糖尿病女性股骨颈骨密度、总髋骨密度低于非糖尿病女性，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；2型糖尿病女性与非糖尿病女性腰椎骨密度比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表4。

2.3 内脏脂肪面积与一般资料、皮下脂肪面积、骨密度的 Pearson 相关分析 在非糖尿病人群中, 男性及绝经后女性内脏脂肪面积与体质量、BMI、皮下脂肪面积、腰椎骨密度、股骨颈骨密度、总髌骨密度均呈正相关 ($P<0.05$), 女性内脏脂肪面积与体质量、BMI、皮下脂肪面积、总髌骨密度呈正相关 ($P<0.05$); 在非糖尿病人群中, 男性及绝经后女性内脏脂肪面积与年龄无直线相关关系 ($P>0.05$); 女性内脏脂肪面积与年龄、腰椎骨密度、股骨颈骨密度无直线相关关系 ($P>0.05$), 见表 5。

在 2 型糖尿病患者中, 男性内脏脂肪面积与体质量、BMI、皮下脂肪面积、腰椎骨密度、总髌骨密度均呈正相关 ($P<0.05$), 女性、绝经后女性内脏脂肪面积与体质量、BMI、皮下脂肪面积、总髌骨密度呈正相关 ($P<0.05$); 在 2 型糖尿病患者中, 男性内脏脂肪面积与年龄、股骨颈骨密度无直线相关关系 ($P>0.05$), 女性、绝经后女性内脏脂肪面积与年龄、腰椎骨密度、股骨颈骨密度无直线相关关系 ($P>0.05$), 见表 6。

2.4 内脏脂肪面积与骨密度、骨折风险的偏相关分析 校正年龄、体质量后, 在非糖尿病人群中, 男性、女

表 1 2 型糖尿病与非糖尿病男性一般资料、骨密度与骨折风险比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data, bone mineral density, and osteoporotic fracture risk in men with and without type 2 diabetes

分类	例数	年龄 (岁)	体质量 (kg)	BMI (kg/m^2)	内脏脂肪面积 (cm^2)	皮下脂肪面积 (cm^2)	腰椎骨密度 (g/cm^2)
非糖尿病男性	106	60.1 \pm 9.1	63.4 \pm 11.0	23.6 \pm 3.3	69.31 \pm 38.80	137.68 \pm 59.30	0.93 \pm 0.14
2 型糖尿病男性	90	57.5 \pm 9.6	68.8 \pm 10.4	25.2 \pm 3.4	95.65 \pm 44.75	165.02 \pm 53.90	0.95 \pm 0.15
<i>t</i> 值		1.768	-3.473	-3.337	-4.414	-3.352	-0.641
<i>P</i> 值		0.051	0.01	0.01	0.01	0.01	0.522

分类	股骨颈骨密度 (g/cm^2)	总髌骨密度 (g/cm^2)	FRAX1 (主要部位) (%)	FRAX1 (髌部) (%)	FRAX2 (主要部位) (%)	FRAX2 (髌部) (%)
非糖尿病男性	0.75 \pm 0.11	0.90 \pm 0.12	2.80 \pm 1.36	0.94 \pm 0.96	2.80 \pm 1.36	0.94 \pm 0.96
2 型糖尿病男性	0.76 \pm 0.11	0.91 \pm 0.14	2.46 \pm 1.37	0.80 \pm 0.93	3.09 \pm 1.83	1.00 \pm 1.11
<i>t</i> 值	-0.834	-0.813	1.716	1.077	-1.24	-0.354
<i>P</i> 值	0.405	0.417	0.088	0.283	0.215	0.724

注: BMI= 体质指数

表 2 2 型糖尿病与非糖尿病女性一般资料、骨密度与骨折风险比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of general data, bone mineral density, and osteoporotic fracture risk in women with and without type 2 diabetes

分类	例数	年龄 (岁)	体质量 (kg)	BMI (kg/m^2)	内脏脂肪面积 (cm^2)	皮下脂肪面积 (cm^2)	腰椎骨密度 (g/cm^2)
非糖尿病女性	96	56.4 \pm 7.8	57.9 \pm 9.9	24.3 \pm 3.3	64.57 \pm 30.40	175.69 \pm 60.31	0.85 \pm 0.16
2 型糖尿病女性	112	59.7 \pm 8.8	58.9 \pm 8.7	24.9 \pm 3.4	86.40 \pm 32.32	184.52 \pm 64.00	0.82 \pm 0.16
<i>t</i> 值		-2.866	-0.772	-1.320	-4.998	-0.118	1.798
<i>P</i> 值		0.005	0.441	0.188	0.001	0.310	0.074

分类	股骨颈骨密度 (g/cm^2)	总髌骨密度 (g/cm^2)	FRAX1 (主要部位) (%)	FRAX1 (髌部) (%)	FRAX2 (主要部位) (%)	FRAX2 (髌部) (%)
非糖尿病女性	0.71 \pm 0.15	0.82 \pm 0.13	3.64 \pm 2.50	0.90 \pm 1.26	3.64 \pm 2.50	0.90 \pm 1.26
2 型糖尿病女性	0.66 \pm 0.12	0.77 \pm 0.14	3.87 \pm 2.34	1.12 \pm 1.26	5.13 \pm 2.90	1.55 \pm 1.67
<i>t</i> 值	2.568	2.394	-0.697	-1.236	-3.965	-3.168
<i>P</i> 值	0.011	0.018	0.487	0.218	0.001	0.002

表 3 校正年龄、体质量后, 2 型糖尿病与非糖尿病男性骨密度协方差分析 ($\bar{x} \pm s$, g/cm^2)

Table 3 Analysis of covariance examining the differences in bone mineral density at lumbar spine, femoral neck and total hip between type 2 diabetic men and non-diabetic men after adjusting for age and weight

分类	例数	腰椎骨密度	股骨颈骨密度	总髌骨密度
非糖尿病男性	106	0.951 \pm 0.140	0.760 \pm 0.010	0.916 \pm 0.017
2 型糖尿病男性	90	0.939 \pm 0.150	0.750 \pm 0.010	0.901 \pm 0.017
<i>F</i> 值		0.248	1.200	1.334
<i>P</i> 值		0.619	0.275	0.249

表 4 校正年龄、体质量后, 2 型糖尿病与非糖尿病女性骨密度协方差分析 ($\bar{x} \pm s$, g/cm^2)

Table 4 Analysis of covariance examining the differences in bone mineral density at lumbar spine, femoral neck and total hip between type 2 diabetic women and non-diabetic women after adjusting for age and weight

分类	例数	腰椎骨密度	股骨颈骨密度	总髌骨密度
非糖尿病女性	96	0.845 \pm 0.018	0.699 \pm 0.011	0.813 \pm 0.110
2 型糖尿病女性	112	0.833 \pm 0.018	0.669 \pm 0.011	0.780 \pm 0.110
<i>F</i> 值		0.414	3.574	4.347
<i>P</i> 值		0.521	0.049	0.038

性及绝经后女性内脏脂肪面积与腰椎骨密度、股骨颈骨密度、总体髋部骨密度、FRAX1（主要部位）、FRAX1（髋部）无直线相关关系（ $P>0.05$ ），见表 7。

校正年龄、体质量后，在 2 型糖尿病患者中，女性内脏脂肪面积与股骨颈骨密度、总体髋部骨密度呈负相关（ $P<0.05$ ），绝经后女性内脏脂肪面积与股骨颈骨密度呈负相关、与 FRAX1（髋部）、FRAX2（髋部）呈正相关（ $P<0.05$ ）；在 2 型糖尿病患者中，男性内脏脂肪面积与腰椎骨密度、股骨颈骨密度、总髋骨密度、FRAX1（主要部位）、FRAX1（髋部）、FRAX2（主要部位）、FRAX2（髋部）无直线相关关系，女性内脏脂肪面积与腰椎骨密度、FRAX1（主要部位）、FRAX1（髋部）、FRAX2（主要部位）、FRAX2（髋部）无直线相关关系，绝经后女性内脏脂肪面积与腰椎骨密度、总髋骨密度、FRAX1（主要部位）、FRAX2（主要部位）无直线相关关系，见表 8。

3 讨论

有关 2 型糖尿病患者骨质疏松患病率的报道不一，2 型糖尿病患者的骨密度可较正常人升高、降低或大致

表 5 不同性别非糖尿病人群内脏脂肪面积与一般资料、皮下脂肪面积、骨密度相关关系

Table 5 Correlation of visceral fat area with age, weight, BMI, subcutaneous fat area and bone mineral density at lumbar spine, femoral neck and total hip in non-diabetic men, women and postmenopausal women

项目	男性		女性		绝经后女性	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.021	0.417	0.210	0.016	0.084	0.239
体质量	0.660	0.001	0.630	0.001	0.660	0.001
BMI	0.714	0.001	0.678	0.001	0.668	0.001
皮下脂肪面积	0.809	0.001	0.659	0.001	0.646	0.001
腰椎骨密度	0.304	0.001	0.030	0.384	0.238	0.021
股骨颈骨密度	0.295	0.001	0.109	0.146	0.271	0.015
总髋骨密度	0.353	0.001	0.209	0.020	0.408	0.001

表 6 不同性别 2 型糖尿病患者内脏脂肪面积与年龄、体质量、BMI、皮下脂肪相关关系

Table 6 Correlation of visceral fat area with age, weight, BMI, subcutaneous fat area, and bone mineral density at lumbar spine, femoral neck and total hip in type 2 diabetic men, women and postmenopausal women

项目	男性		女性		绝经后女性	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.010	0.490	0.106	0.134	0.114	0.164
体质量	0.576	0.001	0.614	0.001	0.701	0.001
BMI	0.673	0.001	0.675	0.001	0.705	0.001
皮下脂肪面积	0.828	0.001	0.651	0.001	0.632	0.001
腰椎骨密度	0.179	0.046	0.086	0.184	0.157	0.089
股骨颈骨密度	0.158	0.068	0.098	0.152	0.156	0.091
总髋骨密度	0.222	0.004	0.168	0.039	0.207	0.038

表 7 不同性别非糖尿病人群内脏脂肪面积与骨密度、骨折风险的偏相关分析（校正年龄、体质量）

Table 7 Partial correlation analysis of visceral fat area with bone mineral density and fracture risk in non-diabetic men, women, and postmenopausal women (after adjusting for age and weight)

项目	男性		女性		绝经后女性	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
腰椎骨密度	0.019	0.425	-0.11	0.129	-0.092	0.222
股骨颈骨密度	-0.037	0.354	0.035	0.368	0.104	0.195
总髋骨密度	-0.06	0.272	0.024	0.408	0.078	0.259
FRAX1(主要部位)	0.126	0.102	-0.038	0.358	-0.061	0.306
FRAX1(髋部)	0.061	0.27	-0.053	0.305	-0.087	0.236

表 8 不同性别 2 型糖尿病患者内脏脂肪面积与骨密度、骨折风险的偏相关分析（校正体质量、年龄后）

Table 8 Partial correlation analysis of visceral fat area with bone mineral density and osteoporotic fracture risk in type 2 diabetic men, women, and postmenopausal women (after adjusting for weight and age)

项目	男性		女性		绝经后女性	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
腰椎骨密度	0.012	0.454	0.006	0.477	0.116	0.165
股骨颈骨密度	-0.036	0.37	-0.153	0.049	-0.177	0.048
总髋骨密度	-0.012	0.455	-0.177	0.032	-0.165	0.082
FRAX1(主要部位)	-0.066	0.270	0.021	0.413	0.052	0.332
FRAX1(髋部)	0.061	0.285	0.108	0.132	0.183	0.047
FRAX2(主要部位)	-0.045	0.339	0.031	0.375	0.085	0.237
FRAX2(髋部)	0.04	0.339	0.088	0.182	0.177	0.045

相同。2 型糖尿病患者中中心性肥胖者较多，主要表现为脂肪组织堆积在腹部，而腹部脂肪堆积导致 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性下降及胰岛素抵抗^[6]。目前腹部脂肪堆积受到越来越多人的关注，尽管既往一直认为肥胖是骨密度的保护因素^[7]，但也研究表明内脏脂肪可能是骨质疏松的危险因素，且肥胖可能对不同部位骨质疏松性骨折的影响不同^[8]。本研究通过比较 2 型糖尿病患者与非糖尿病人群体质量、BMI、内脏脂肪面积、皮下脂肪面积、不同部位骨密度及骨质疏松性骨折情况，了解体质量、内脏脂肪面积、骨密度及骨质疏松性骨折风险等在两者间的差异。进一步通过分析内脏脂肪面积与骨密度及骨质疏松性骨折的相关性，了解内脏脂肪面积对骨密度及骨质疏松性骨折的影响。

本研究结果显示，2 型糖尿病男性体质量、BMI 高于非糖尿病女性，内脏脂肪面积、皮下脂肪面积大于非糖尿病男性；2 型糖尿病女性体质量、BMI、皮下脂肪面积与非糖尿病女性比较无统计学差异，但内脏脂肪面积却明显大于非糖尿病女性。这与雷海燕等^[9]研究结果一致，说明内脏脂肪堆积在 2 型糖尿病患者中普遍存在。分析本研究结果，推测在女性人群中内脏脂肪沉积可能导致糖代谢异常。

本研究结果显示，2 型糖尿病女性股骨颈骨密度、

总髌骨密度低于非糖尿病女性;当校正年龄、体质量后,2型糖尿病女性股骨颈骨密度及总髌骨密度仍小于非糖尿病女性。既往有研究认为2型糖尿病患者骨密度较正常人降低^[10],本研究结果与其一致。但亦有研究认为2型糖尿病患者骨密度较正常人升高^[11]。2型糖尿病患者骨密度患病率不一,表明2型糖尿病对骨密度的影响是多维度的,一方面,伴随体质量的增长而产生的机械应力作用可能使2型糖尿病患者骨密度升高;另一方面,罹患2型糖尿病使机体对骨密度产生负性调节作用,通常是通过糖尿病的代谢异常所致,高血糖抑制间充质干细胞向成骨细胞分化,诱导各种蛋白质糖基化及晚期糖基化终末产物的合成,抑制成骨细胞增值及分化,诱导成骨细胞凋亡,高血糖同时可抑制RANKL表达,抑制破骨细胞形成与分化,导致糖尿病骨吸收受损。在2型糖尿病女性患者中,内脏脂肪面积及雌激素水平变化亦可能影响骨密度。

本研究结果显示,2型糖尿病女性内脏脂肪面积明显大于非糖尿病女性。相关性分析结果显示,在校正年龄、体质量后,2型糖尿病女性内脏脂肪面积与股骨颈面积骨密度及总髌骨密度呈负相关,绝经后女性内脏脂肪面积与FRAX2(髌部)呈正相关,表明2型糖尿病绝经后女性内脏脂肪面积与未来10年髌部骨质疏松性骨折风险呈正相关。美国一项研究发现,在超重的青少年女性中,与同龄人相比,高内脏脂肪者骨密度较低^[12],因此其认为内脏脂肪为骨密度的危险因素,本研究结果与之相似,其可能的分子机制是内脏脂肪分泌大量的免疫及炎症因子触发胰岛素抵抗,参与脂代谢及糖代谢等多种代谢途径,同时内脏脂肪组织通过氧化应激抑制骨转化标志物(BTMs)及降低骨矿含量(BMC)引起骨量减少^[13-14]。有研究显示内脏脂肪增多可导致脂联素分泌减少,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)分泌增加。脂联素可促进骨钙素、I型胶原蛋白及碱性磷酸酶的分泌,进而促进成骨细胞的增多^[15]。TNF- α 通过激活核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)促进破骨细胞生成,促进骨吸收。这可能是2型糖尿病女性患者内脏脂肪负性调节骨密度的机制之一。脂肪组织中芳香化酶是雌激素的主要合成酶,雌激素是预防骨质疏松性骨折的主要供体,可使肾上腺产生的雄烯二酮转化为雌酮,进而使雌激素水平增加^[16]。研究发现,2型糖尿病患者内脏脂肪中芳香化酶的表达降低,可能影响了雌激素合成,从而导致骨密度下降,这可能是2型糖尿病女性患者内脏脂肪负性调节骨密度的又一机制。

有研究认为较大的腰围和臀围会使髌部骨折风险增加,且内脏脂肪增加亦会使髌部骨折风险增加^[17]。本研究中,无论是否以糖尿病替换FRAX问卷中的类风湿关节炎,2型糖尿病绝经后女性患者内脏脂肪面积

与未来10年髌部骨折风险均呈正相关,提示尽管常规FRAX可能低估2型糖尿病骨折风险,但其变化仍与骨折风险率平行。本研究结果显示内脏脂肪面积影响2型糖尿病女性股骨颈骨密度、总髌骨密度,这为女性2型糖尿病患者防治骨质疏松及骨质疏松性骨折提供依据,对于内脏脂肪如何影响女性2型糖尿病患者骨密度的分子研究机制仍待进一步研究。

目前,测量内脏脂肪面积的方法主要有人体测量法、双能X线法、超声、腹部CT、磁共振和生物电阻抗法,其中,人体测量和双能X线法并不能准确测量内脏脂肪含量,而腹部超声则存在可重复性差的缺点,影像学检测法(CT和磁共振)是公认的定量VFA的金标准^[18],但因暴露于射线、检测时间长、检测费用高等缺陷致其应用受限,目前国内仅有少部分研究采用定量QCT法检测内脏脂肪面积。生物电阻抗法具有安全性高、成本低、操作简单等优势,受试者易接受且可长期多次监测^[19]。目前多频生物电阻抗法技术不仅克服了传统生物电阻抗法不能定量局部脂肪的缺点,检测结果与CT检测值存在高相关性($r=0.9$)^[20],能够准确、快速、便捷的测量内脏脂肪面积,适应范围更广泛。因此本研究采用生物电阻抗法技术测定研究对象内脏脂肪面积,其安全性高、成本低,研究对象接受程度高,方便收集数据。

综上所述,2型糖尿病患者较非糖尿病人群有较高的体质量、BMI及内脏脂肪面积。2型糖尿病女性患者股骨颈骨密度及髌部骨密度较低,其未来10年髌部骨质疏松性骨折风险较高。2型糖尿病女性患者内脏脂肪面积与股骨颈骨密度及总髌骨密度呈负相关,且随着内脏脂肪面积增加绝经后女性未来10年髌部骨质疏松性骨折风险增加。

作者贡献:刘丽君负责研究的构思与设计、实施与可行性分析、统计、结果分析、质量控制,论文修改与审核,对论文整体负责;熊丹负责数据整理与统计,结果解释,论文构思与撰写;贺佩祥负责指导构思;彭韦霞、彭可、钟雅琴、李菊香、徐雪辉、丁婷负责数据收集、数据录入。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] PASCHOU S A, DEDE A D, ANAGNOSTIS P G, et al. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102 (10): 3621-3634. DOI: 10.1210/je.2017-00042.
- [2] RUBIO-ALMANZA M, CÁMARA-CÓMEZ R, MERINO-TORRES J F. Obesity and type 2 diabetes: Also linked in therapeutic options [J]. Endocrinol Diabetes Nutr: Engl Ed, 2019, 66 (3): 140-149. DOI: 10.1016/j.endinu.2018.08.003.
- [3] THOMAS T, BURGUERA B, MELTON L J, et al. Role of serum

- leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women [J]. *Bone*, 2001, 29 (2): 114-120. DOI: 10.1016/s8756-3282 (01) 00487-2.
- [4] HSU Y H, VENNERS S A, TERWEDOW H A, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jan; 83 (1): 146-154. doi: 10.1093/ajcn/83.1.146.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [6] 项坤三, 贾伟平, 陆俊茜, 等. 上海地区中国汉族人2型糖尿病的肥胖性状及特异性 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84 (21): 12-16. DOI: 10.3760/j.issn: 0376-2491.2004.21.004. XIANG K S, JIA W P, LU J X, et al. Obesity in type 2 diabetes, its features and specificity [J]. *Natl Med J China*, 2004, 84 (21): 12-16. DOI: 10.3760/j.issn: 0376-2491.2004.21.004.
- [7] MÉNDEZ J P, ROJANO-MEJÍA D, PEDRAZA J, et al. Bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women with normal body mass index, overweight, or obesity [J]. *Menopause*, 2013, 20 (5): 568-572. DOI: 10.1097/gme.0b013e318277694f.
- [8] COMPSTON J E, WATTS N B, CHAPURLAT R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW [J]. *Am J Med*, 2011, 124 (11): 1043-1050. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.06.013.
- [9] 雷海燕, 滕磊, 柏晓勇, 等. 老年2型糖尿病病人腹部脂肪分布特点及与代谢性因素的相关性研究 [J]. *实用老年医学*, 2018, 32 (9): 852-855. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2018.09.017. LEI H Y, TENG L, BAI X Y, et al. Characteristics of abdominal fat distribution in elderly patients with type 2 diabetes measured by a dual bioelectrical impedance analyzer and the association with metabolic factors [J]. *Pract Geriatr*, 2018, 32 (9): 852-855. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2018.09.017.
- [10] MADDURI S, SHENOY S S, NUNLEE-BLAND G L, et al. Bone mineral density and fractures in urban African Americans with type 2 diabetes [J]. *J Clin Densitom*, 2014, 17 (3): 424. DOI: 10.1016/j.jocd.2014.04.091.
- [11] KIM J H, CHOI H J, KU E J, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (2): 475-82. DOI: 10.1210/jc.2014-2047.
- [12] RUSSELL M, MENDES N, MILLER K K, et al. Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (3): 1247-1255. DOI: 10.1210/jc.2009-1475.
- [13] AKASH M S H, REHMAN K, LIAQAT A, et al. Biochemical investigation of gender-specific association between insulin resistance and inflammatory biomarkers in types 2 diabetic patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 285-291. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.044.
- [14] BOUTENS L, HOOVELD G J, DHINGRA S, et al. Unique metabolic activation of adipose tissue macrophages in obesity promotes inflammatory responses [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (4): 942-953. DOI: 10.1007/s00125-017-4526-6.
- [15] BERNER H S, LYGSTADAAS S P, SPAHR A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells [J]. *Bone*, 2004, 35 (4): 842-849. DOI: 10.1016/j.bone.2004.06.008.
- [16] YAMAGUCHI T, KANAZAWA I, YAMAMOTO M, et al. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes [J]. *Bone*, 2009, 45 (2): 174-179. DOI: 10.1016/j.bone.2009.05.003.
- [17] SHAO H D, LI G W, LIU Y, et al. Contributions of fat mass and fat distribution to hip bone strength in healthy postmenopausal Chinese women [J]. *J Bone Miner Metab*, 2015, 33 (5): 507-515. DOI: 10.1007/s00774-014-0613-7.
- [18] IRLBECK T, MASSARO J M, BAMBERG F, et al. Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framingham Heart Study [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34 (4): 781-787. DOI: 10.1038/tjo.2009.279.
- [19] 许伟成, 张鸣生, 陈茵. 多频生物电阻抗分析法测量人体脂肪率的可行性研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 28 (10): 947-949. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2013.10.015.
- [20] NAGAI M, KOMIYA H, MORI Y, et al. Development of a new method for estimating visceral fat area with multi-frequency bioelectrical impedance [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2008, 214 (2): 105-112. DOI: 10.1620/tjem.214.105.

(收稿日期: 2021-07-18; 修回日期: 2021-11-13)

(本文编辑: 毛亚敏)