

老年糖尿病肾病患者骨代谢指标与脑血管疾病的相关性*

赵蕾¹ 魏岚² 费晓璐^{2**}

¹首都医科大学宣武医院内分泌科, 北京 100053; ²首都医科大学宣武医院信息中心, 北京 100053

[摘要] 目的 探讨糖尿病肾病患者骨代谢指标与脑血管疾病的相关性及其对生存率的影响。**方法** 选取 2014 年 1 月—2019 年 12 月在首都医科大学宣武医院内分泌科就诊的 996 例 2 型糖尿病肾病老年患者作为研究对象。根据是否合并脑血管疾病分为合并组 599 例和未合并组 397 例。收集患者的一般资料、临床资料、实验室资料、骨代谢资料和随访资料。采用 logistic 回归分析骨代谢指标（骨密度、骨钙素、骨碱性磷酸酶、维生素 D、甲状旁腺激素等）与脑血管疾病的相关性。**结果** 合并组的骨密度、维生素 D 均低于未合并组，骨钙素、骨碱性磷酸酶均高于未合并组，合并组的血钙及磷水平均低于未合并组，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。多因素 logistic 回归分析显示，骨密度、维生素 D 等是影响脑血管疾病发生的保护因素（ $P < 0.05$ ），骨碱性磷酸酶是其危险因素（ $P < 0.05$ ）。**结论** 糖尿病肾病患者的骨代谢指标是影响脑血管疾病发生的预测因素或介导因素，为糖尿病肾病患者的骨代谢和脑血管系统的评估和干预提供了新的依据和思路。

[关键词] 糖尿病肾病；骨代谢；脑血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.03.008

Correlation between Bone Metabolism Indicators and Cerebrovascular Disease in Elderly Patients with Diabetic Nephropathy

Zhao Lei¹, Wei Lan², Fei Xiaolu^{2**}

¹Department of Endocrinology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053; ²Xuanwu Hospital Information Center, Capital Medical University, Beijing 100053

** Corresponding author: Fei Xiaolu, email: 1550864223@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between bone metabolism indicators and cerebrovascular diseases in patients with diabetic nephropathy and their impact on survival rate. **Methods** A total of 996 elderly patients with type 2 diabetic nephropathy who visited the department of endocrinology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University from January 2014 to December 2019 were selected as the study subjects and divided into the combined group ($n = 599$) and the uncombined group ($n = 397$) according to the presence or absence of cerebrovascular disease. General data, clinical data, laboratory data, bone metabolism data and follow-up data of the patients were collected. Logistic regression was used to analyze the association between bone metabolism indicators (bone mineral density, osteocalcin, bone alkaline phosphatase, vitamin D, parathyroid hormone, etc.) and cerebrovascular disease. **Results** Bone mineral density and vitamin D in the combined group were lower than those in the uncombined group; osteocalcin and bone alkaline phosphatase were higher than those in the uncombined group; serum calcium and phosphorus levels in the combined group were lower than those in the uncombined group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that bone mineral density and vitamin D were protective factors affecting the occurrence of cerebrovascular diseases ($P < 0.05$), and bone alkaline phosphatase was a risk factor ($P < 0.05$). **Conclusion** Bone metabolism indicators in patients with diabetic nephropathy are predictive or mediating factors affecting the occurrence of cerebrovascular disease, providing a new basis and ideas for the evaluation and intervention of bone metabolism and cerebrovascular system in patients with diabetic nephropathy.

[Key words] Diabetic nephropathy; Bone metabolism; Cerebrovascular disease

* 国家重点研发计划主动健康和老龄化科技应对专项 2020 年度项目 (2020YFC2005505)

** 通讯作者: 费晓璐, 电子邮箱 1550864223@qq.com

近年来,有研究发现糖尿病肾病患者的骨代谢指标异常与心血管疾病的发生和死亡风险增加有关^[1]。骨代谢异常导致的血钙、血磷等代谢产物紊乱,可直接对心血管系统产生不良影响,引发血管钙化,甚至心血管疾病,如冠状动脉疾病、心肌梗死等^[2]。骨代谢异常、维生素D水平失衡也可导致内分泌紊乱,特别是对甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)的调节能力受损,均被证实与高血压、心肌肥厚等心血管疾病有关^[3]。脑血管疾病是一种常见且严重的心血管疾病,且与糖尿病肾病有着共同危险因素。长期高血糖状态可导致全身微血管和大血管内皮损伤,增加血栓形成风险,是脑血管疾病的重要危险因素。另外,高血压、高脂血症等均可直接或间接导致血管内皮损伤或血管壁硬化增厚,增加脑梗死或脑出血风险。常见脑血管疾病包括缺血性脑卒中、出血性脑卒中等,是全球第二大死因和第三大致残的主要原因^[4]。脑血管疾病不仅会导致神经功能缺损、认知障碍、抑郁等,还会增加心脏病、肾脏病、感染等风险,严重影响患者的生活质量和预后^[5]。综上所述,探讨糖尿病肾病患者骨代谢指标与脑血管疾病的相关性对于揭示两者之间的可能机制,为糖尿病肾病患者的预防和治疗提供依据,具有重要的意义。本文通过对2型糖尿病肾病患者的骨代谢指标和脑血管疾病的回顾性队列研究,探讨两者之间的相关性及其对生存率的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月—2019年12月在首都医科大学宣武医院内分泌科就诊的996例2型糖尿病肾病老年患者作为研究对象。按照是否合并脑血管疾病,将患者分为合并组(包括缺血性脑卒中、出血性脑卒中和脑动脉硬化等)599例和未合并组397例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)符合《中国老年2型糖尿病防治临床指南》(2022年版)2型糖尿病诊断标准^[6];(3)符合美国肾脏病学会2012年发布的糖尿病肾病诊断标准,即符合以下两项之一,①尿白蛋白排泄率 ≥ 30 mg/24 h或尿白蛋白/肌酐比值 ≥ 30 mg/g,②估算肾小球滤过率(Estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²),且排除其他原因导致的肾功能损害;(4)有完整的基线资料和随访资料。排除标准:(1)合并其他类型的糖尿病或其他导致肾功能损害的原因,如肾小球肾炎、多囊肾、肾结石等;(2)合并其他原因导致的骨代谢异常,如甲状旁腺功能亢进、骨质疏松(若合并骨质疏松会影响骨代谢指标对糖尿病肾病的影响)、骨折

等;(3)合并恶性肿瘤、感染性疾病、重要器官衰竭等影响生存率的情况;(4)缺乏骨代谢指标或脑血管疾病相关资料;(5)对骨代谢及脑血管病变影响的肾功能改变情况。

1.2 数据收集

收集患者的一般资料、临床资料、实验室资料、骨代谢资料和随访资料。一般资料包括年龄、性别、身高、体质量、体质量指数(Body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史等。临床资料包括血压、心率、心电图、超声心动图等。实验室资料包括糖代谢、脂肪代谢、肾功能、电解质代谢、eGFR等指标。骨代谢及相关内分泌资料,包括骨钙素、骨碱性磷酸酶、维生素D、甲状旁腺激素等指标。随访资料包括随访时间、随访方式、随访结果等。采用双能X线骨密度检查仪对人体骨骼的密度进行X射线透视分析,当双能X线骨密度检查结果显示人体骨密度 < 1.0 时,表示骨质正常;人体骨密度在 $1.0 \sim 2.5$ 时,表示骨质较少;人体骨密度 > 2.5 时,表示骨质疏松。

本研究的主要观察指标为脑血管事件的发生和死亡,其中脑血管事件包括缺血性脑卒中、出血性脑卒中和短暂性脑缺血发作,其诊断标准参照国际脑卒中学会2022年发布的指南^[7],死亡情况的判断依据为医院记录或家属通知。所有数据由两名研究人员独立收集和核对,如有不一致,由第三名研究人员进行仲裁。

1.3 统计学方法

采用SPSS26.0统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的变量用 $[M(P_1, P_3)]$ 表示,采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验进行组间比较。计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。采用logistic回归模型分析骨代谢指标与脑血管疾病发生的相关性。所有检验均为双尾检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

合并组和未合并组在一般资料、心血管系统资料及实验室检查指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组骨代谢及内分泌调节指标比较

合并组的骨密度、维生素D低于未合并组,而骨转换标志物(骨钙素、骨碱性磷酸酶)高于未合并组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。对骨代谢相关内分泌调节指标及电解质水平进行分析,结果发现合并组的血钙及磷水平均低于未合并组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表 1 两组基线资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between the two groups

资料	未合并组(397 例)	合并组(599 例)	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	72.5 ± 10.3	73.1 ± 9.8	0.927	0.354
性别(男/女, 例)	290/107	410/189	2.419	0.120
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.6 ± 3.2	24.8 ± 3.4	0.930	0.352
吸烟史(有/无, 例)	147/250	230/369	0.190	0.663
饮酒史(有/无, 例)	124/273	205/394	0.965	0.326
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	136.7 ± 18.4	137.2 ± 17.9	0.427	0.670
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	82.3 ± 11.2	82.6 ± 10.8	0.423	0.673
脉压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	54.4 ± 14.6	54.6 ± 14.3	0.214	0.830
心率($x \pm s$, 次/分)	78.5 ± 12.3	79.1 ± 11.9	0.769	0.442
心电图异常(有/无, 例)	123/274	217/382	2.921	0.087
超声心动图异常(有/无, 例)	112/285	201/398	3.164	0.075
空腹血糖 [$M(P_1, P_3)$, mmol/L]	8.7(7.1, 10.4)	8.9(7.2, 10.6)	0.796	0.421
餐后 2 h 血糖 [$M(P_1, P_3)$, mmol/L]	14.5(11.8, 17.3)	14.7(12, 17.5)	0.754	0.453
糖化血红蛋白 [$M(P_1, P_3)$, %]	8.4(7.6, 9.3)	8.5(7.7, 9.4)	0.857	0.389
总胆固醇 [$M(P_1, P_3)$, mmol/L]	4.6(3.9, 5.4)	4.7(4.1, 5.6)	0.589	0.367
甘油三酯 [$M(P_1, P_3)$, mmol/L]	1.8(1.3, 2.5)	1.9(1.4, 2.6)	0.717	0.412
高密度脂蛋白胆固醇 [$M(P_1, P_3)$, mmol/L]	1.1(0.9, 1.3)	1(0.9, 1.2)	0.413	0.451
低密度脂蛋白胆固醇 [$M(P_1, P_3)$, mmol/L]	2.7(2.2, 3.3)	2.8(2.3, 3.4)	0.543	0.398
尿素氮 [$M(P_1, P_3)$, mmol/L]	9.6(7.5, 12.8)	9.8(7.7, 13.1)	0.432	0.433
血肌酐 [$M(P_1, P_3)$, umol/L]	133.5(106.8, 168.9)	135.2(108.4, 171.6)	0.441	0.447
尿酸 [$M(P_1, P_3)$, umol/L]	420.6(356.8, 497.5)	423.9(359.2, 501.7)	0.478	0.462
eGFR [$\bar{x} \pm s$, mL/(min · 1.73 m ²)]	45.3 ± 10.2	46.1 ± 9.9	1.234	0.218

表 2 合并或未合并组患者的骨代谢指标比较 ($x \pm s$)

Tab. 2 Comparison of bone metabolism indicators in patients with or without concomitant conditions ($x \pm s$)

组别	例数	骨密度(g/cm ²)	骨钙素(ng/mL)	骨碱性磷酸酶(U/L)	维生素 D(ng/mL)
未合并组	397	0.91 ± 0.14	17.6 ± 5.8	75.3 ± 21.7	12.7 ± 4.2
合并组	599	0.82 ± 0.12	21.5 ± 7.1	86.4 ± 25.6	10.6 ± 4.3
<i>t</i> 值		10.835	9.113	7.11	7.616
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 合并或未合并组患者的内分泌调节指标比较

Tab. 3 Comparison of endocrine regulation indicators in patients with or without concomitant conditions

组别	例数	PTH	钙	磷	镁
		[$M(P_1, P_3)$, pg/mL]	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
未合并组	397	69.2(49.4, 99.6)	2.54 ± 0.15	1.43 ± 0.27	0.87 ± 0.10
合并组	599	68.5(48.9, 98.7)	2.25 ± 0.16	1.01 ± 0.28	0.86 ± 0.11
<i>Z/t</i> 值		0.147	28.707	23.508	1.501
<i>P</i> 值		0.631	<0.001	<0.001	0.134

2.3 糖尿病肾病患者骨代谢指标对脑血管疾病发生的影响因素分析

将脑血管疾病的发生作为因变量, 以骨密度、骨钙素、骨碱性磷酸酶、维生素 D 为自变量, 进

一步行多因素 logistic 回归分析, 结果显示, 骨密度、维生素 D 是影响脑血管疾病发生的保护因素 ($P < 0.05$), 骨碱性磷酸酶是其危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 影响糖尿病肾病患者脑血管疾病发生的多因素 logistic 回归分析

Tab. 4 Logistic regression analysis of factors affecting the occurrence of cerebrovascular diseases in patients with diabetic nephropathy

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P 值
骨密度	0.019	0.015	0.751	0.896	0.835 ~ 0.922	<0.001
骨钙素	-0.178	0.112	2.526	2.025	0.947 ~ 4.812	0.082
骨碱性磷酸酶	-0.139	0.102	1.857	1.745	1.673 ~ 1.783	<0.001
维生素 D	0.017	0.014	0.801	0.807	0.725 ~ 0.876	0.034

3 讨论

近年来相关研究发现, 糖尿病肾病患者骨密度显著低于非糖尿病肾病患者, 并且随着肾功能下降而进一步降低; 且低骨密度与心血管事件和全因死亡风险增加有关^[8]。一项横断面研究发现, 糖尿病肾病患者的骨转换标志物 (如骨钙素、骨碱性磷酸酶等) 显著高于非糖尿病肾病患者, 并且与肾功能损害程度呈正相关; 高水平的骨转换标志物与心血管事件和全因死亡风险增加有关^[9]。

本研究特别关注了脑血管疾病这一重要的心血管并发症, 结果提示糖尿病肾病患者的骨代谢指标如骨密度、维生素 D、骨碱性磷酸酶均是导致糖尿病肾病患者发生脑血管疾病的独立影响因素。由此推断糖尿病肾病存在影响骨代谢的相关病理机制, 可能解释包括肾功能损害和骨-肾轴紊乱。肾功能损害可导致钙、磷、维生素 D、PTH 等水平失调, 进而影响骨代谢和成骨质量^[10]。骨-肾轴, 即包括成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23)、Klotho、BMPs 等分子存在于骨和肾之间相互调节的内分泌信号通路, 不仅在维持钙、磷、维生素 D 等平衡中起重要作用, 还参与心血管系统的调节, 如 FGF-23 可以抑制血管平滑肌细胞中的 Klotho 表达, 增加钙沉积和血管僵硬^[11-12]; 而 BMPs 可以促进内皮细胞和平滑肌细胞的增殖和迁移, 诱导血管新生和动脉粥样硬化^[13]。另外由于糖尿病肾病患者机体内低级别的慢性炎症可刺激骨转换过程, 导致骨吸收增加和骨形成减少; 氧化应激可以抑制 BMPs 表达和活性, 致骨形成障碍和动脉粥样硬化^[14]。而维生素 D 可以通过调节 BMPs 表达和活性来改善骨代谢和心血管系统功能, 因此骨代谢指标异常也侧面反映了糖尿病患者体内的炎症状态。

本研究进行了 3 年随访, 记录了患者生存状态与时间, 并分析影响患者生存的独立因素。结果显示合并脑血管疾病及骨代谢指标如骨密度、维生素 D、骨碱性磷酸酶水平异常均可以影响患者预后。上述已讨论了骨代谢指标影响脑血管疾病的可能机制, 经过研究分析发现脑血管疾病又是进一步影响患者预后的重要因素。脑血管疾病对糖尿病肾病患者预后的影响是多方面的, 一方面脑血管疾病会导

致脑部血液供应受限, 脑组织缺氧和近端细胞死亡, 这种缺血性损害可能导致认知功能障碍, 运动和感觉障碍, 甚至脑卒中, 会进一步加重糖尿病肾病患者病情, 影响其身体功能和生存能力^[15]。另一方面脑血管疾病引发的炎症和氧化应激反应可能会对全身机能产生负面影响, 导致糖尿病肾病进展和恶化。炎症和氧化应激可引发细胞损伤和组织炎症反应, 加速肾脏功能衰竭^[16]。

本研究也存在一定的局限性: ①只观察了基线时的骨代谢指标水平, 没有考虑随访期间的变化情况; ②由于本研究只包括了首都医科大学宣武医院的糖尿病肾病患者, 不能完全代表整体的糖尿病肾病患者。需要在未来的研究中加以改进和完善。

本研究证实了糖尿病肾病患者的骨代谢指标 (骨密度、骨碱性磷酸酶、维生素 D) 是影响脑血管疾病发生的独立危险因素, 为糖尿病肾病患者的骨代谢和脑血管系统的评估和干预提供了新依据和思路, 有助于改善糖尿病肾病患者的生活质量和延长生存期。

参考文献

- [1] 朱海嘉, 吴霞, 周敏, 等. 老年 2 型糖尿病患者三酰甘油血糖指数与早期动脉粥样硬化的相关性 [J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43 (6): 709-713.
Zhu HJ, Wu X, Zhou M, et al. Association of triglyceride glucose index with early atherosclerosis in older patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Geriatr*, 2022, 43 (6): 709-713.
- [2] 李贵宇, 李明珠, 黄志东, 等. 老年男性糖尿病肾病患者骨代谢指标与心脑血管疾病的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43 (7): 1603-1606.
Li CY, Li MZ, Huang ZD, et al. Correlation between bone metabolism indicators and cardio-cerebrovascular diseases in elderly male patients with diabetic nephropathy [J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 43 (7): 1603-1606.
- [3] 杜学海, 张凌. 尿毒症透析患者的钙磷代谢紊乱和心脏钙化 [J]. 中国血液净化, 2003, 2 (2): 59-61.
Du XH, Zhang L. Myocardial calcification and disorder of calcium ad phosphate metabolism [J]. *Chin J*

- Blood Purif, 2003, 2 (2): 59-61.
- [4] Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9913): 245-254.
- [5] Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8 (11): 1006-1018.
- [6] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30 (1): 2-51. Editorial board of Chinese clinical guidelines for elderly diabetes prevention and treatment. Clinical guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in the elderly in China (2022 Edition) [J]. *Chin J Diabetes*, 2022, 30 (1): 2-51.
- [7] Mead GE, Sposato LA, Sampaio Silva G, et al. A systematic review and synthesis of global stroke guidelines on behalf of the World Stroke Organization [J]. *Int J Stroke*, 2023, 18 (5): 499-531.
- [8] Wang AY, Fang F, Chan J, et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD - the OPERA trial [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25 (1): 175-186.
- [9] Sheng L, Cao W, Cha B, et al. Serum osteocalcin level and its association with carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 22.
- [10] 黄双宜. 慢性肾脏病血管钙化机制及防治 [J]. *医学理论与实践*, 2020, 33 (16): 2637-2639, 2642. Huang SY. Mechanism and prevention and treatment of vascular calcification in chronic kidney disease [J]. *Med Theory Pract*, 2020, 33 (16): 2637-2639, 2642.
- [11] Yang M, Luo S, Yang J, et al. Bone-kidney axis: A potential therapeutic target for diabetic nephropathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 996776.
- [12] 金炯娜, 翟福利, 马厚勋. Klotho、成纤维细胞生长因子-23及其基因表达与原发骨质疏松症关系 [J]. *国际老年医学杂志*, 2010, 31 (1): 24-29. Jin JN, Zhai FL, Ma HX. Association between klotho, fibroblast growth factor 23 and their genes expression and primary osteoporosis [J]. *Int J Geriatr*, 2010, 31 (1): 24-29.
- [13] Yao M, Li J, Yuan S, et al. Role of the arecoline/YAP1/BMP4 pathway in promoting endothelial-mesenchymal transition in oral submucous fibrosis [J]. *J Oral Pathol Med*, 2020, 49 (4): 305-310.
- [14] Yeh CH, Chang CK, Cheng MF, et al. The antioxidative effect of bone morphogenetic protein-7 against high glucose-induced oxidative stress in mesangial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 382 (2): 292-297.
- [15] 沈霞红, 朱珺华, 杨静, 等. 糖尿病肾病合并缺血性脑卒中的临床表现及预后分析 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2018, 28 (4): 388-391, 433. Shen XH, Zhu JH, Yang J, et al. Clinical features and prognosis of patients with ischemic stroke superimposed on diabetic kidney disease [J]. *Chin J Hemorheol*, 2018, 28 (4): 388-391, 433.
- [16] 兰丽珍, 弓军胜, 谭芳, 等. 急性血糖波动加剧氧化应激引起糖尿病微血管并发症的研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11 (6): 678-680. Lan LZ, Gong JS, Tan F, et al. Study on acute blood glucose fluctuations exacerbating oxidative stress causing diabetic microvascular complications [J]. *J Integr Cardiocerebrovasc Dis*, 2013, 11 (6): 678-680.

(2023-10-08 收稿)