

2 型糖尿病合并骨质疏松患者 PTH 及 ER 基因多态性分析

牛 玲, 马 蓉, 张 程, 苗翠娟, 唐 艳, 刘 方, 李博一
(昆明市第一人民医院内分泌科, 云南昆明 650011)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并骨质疏松(osteoporosis, OP)患者甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)及雌激素受体(estrogen receptor, ER)基因多态性特点。**方法** 选取 2022 年 11 月至 2023 年 10 月在昆明市第一人民医院内分泌科住院的来自昆明地区 T2DM 患者 110 例, 根据骨密度结果将其分组为 T2DM 无 OP 组($n = 68$, $T \geq -1.0$)、T2DM 伴 OP 组($n = 42$, $T \leq -2.5$), 检测其 PTH 及 ER 基因型及等位基因频率, 比较其与性别、身高、体重等临床指标间的差异。**结果** 回归分析显示, T2DM 合并 OP 与患者性别、体重相关($P < 0.05$), 而 PTH 基因、ER 基因多态性则无相关性($P > 0.05$)。**结论** 性别和体重是 T2DM 患者骨质疏松发生的独立危险因素; PTH 基因、ER 基因多态性与昆明地区 T2DM 伴 OP 的遗传易感性无关。

[关键词] 基因多态性; 2 型糖尿病; 骨质疏松症

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2024)06 - 0106 - 07

Analysis of PTH and ER Gene Polymorphisms in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Osteoporosis

NIU Ling, MA Rong, ZHANG Cheng, MIAO Cuijuan, TANG Yan, LIU Fang, LI Boyi
(Dept. of Endocrinology and Clinical Laboratory, The 1st People's Hospital of Kunming,
Kunming Yunnan 650011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the characteristics of parathyroid hormone (PTH) and estrogen receptor (ER) gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with osteoporosis (OP). **Methods** 110 patients with T2DM from Kunming area were selected in the 1st People's Hospital of Kunming Endocrinology Department from November 2022 to October 2023, and were divided into T2DM without OP group($n = 68$, $T \geq -1.0$), T2DM with OP group($n = 42$, $T \leq -2.5$), according to the results of bone mineral density, the genotype and allele frequency of PTH and ER were detected, and the differences between them and gender, height, weight and other clinical indicators were compared. **Results** Regression analysis showed that T2DM with OP was related to gender and weight ($P < 0.05$), but not related to PTH gene, or ER gene polymorphism ($P > 0.05$). **Conclusion** Gender and weight are independent risk factors for osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus; gene polymorphism of PTH and ER are not related to the genetic susceptibility of T2DM with OP in Kunming area.

[Key words] gene polymorphism; type 2 diabetes mellitus; osteoporosis

2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是我国中老年人常见慢性病。T2DM 患者的并发症较多, 易合并骨质疏松(osteoporosis, OP), 每 3

个糖尿病患者中就有 1 人患骨质疏松^[1]。T2DM 合并 OP 的发病机制比较复杂, 除了与高血糖状态、糖尿病相关慢性并发症、炎症因子升高、糖

[收稿日期] 2024 - 03 - 03

[基金项目] 昆明市卫生科技人才培养项目医学科技学科后备人才基金资助项目 [2022-SW(后备)-35]; 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题基金资助项目(2022-03-06-007)

[作者简介] 牛玲(1981~), 女, 云南昆明人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事内分泌及其代谢病学相关临床工作。

[通信作者] 李博一, Email: lby683615@163.com

基化终末产物损伤、氧化应激等^[2-3]有关外, 还被认为是多基因遗传作用的结果, 但此类研究结果多有不同, 尚无定论。因此, 寻找两大代谢性疾病之间的关联仍然是目前内分泌领域的研究热点。本文将探讨 T2DM 合并 OP 患者甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)及雌激素受体(estrogen receptor, ER)基因多态性特点, 以期及早防早治糖尿病性骨质疏松患者提供有用信息。

1 资料与方法

1.1 研究对象

所纳入病例资料为昆明市第一人民医院内分泌科住院的 T2DM 患者 110 例(男性 40 例, 女性 70 例), 纳入时间为 2022 年 11 月至 2023 年 10 月, 患者籍贯为昆明本地人。纳入标准: 采用《中国 2 型糖尿病防治指南, 2020 年版》^[4] 诊断 T2DM 且需临床资料完整者, OP 诊断标准采用《原发性骨质疏松症诊治指南, 2022 年版》^[5]。排除标准: 继发性糖尿病及 1 型糖尿病, 糖尿病各种急性并发症, 甲亢等其他内分泌系统疾病患者, 免疫系统、结缔组织病及正在使用各种激素类药物治疗者, 使用可能影响骨代谢的药物治疗者以及伴感染, 伴有对本次研究结果有影响的其他疾病者。此研究获昆明市第一人民医院医学伦理学委员会批准(YLS2022-60), 患者均自愿签订知情同意书。

1.2 研究分组

所有患者均在本院放射科进行腰椎骨密度(bone density, BMD)检查(单位 g/cm^2)及 T 值评分。设备为中国通用电气医疗系统有限公司生产的双能 X 线骨密度仪, 型号 DPX Bravo。根据骨密度结果将患者分为 2 组: T2DM 无骨质疏松组 [$n = 68$ 、年龄(65.03 ± 9.61)岁, $T \geq -1.0$]、T2DM 伴骨质疏松组 [$n = 42$ 、年龄(67.12 ± 6.89)岁, $T \leq -2.5$]。

1.3 研究方法

1.3.1 一般指标 采用昆明市第一人民医院自制的个人信息收录表, 要求患者或其家属填写患者的基本信息(性别、年龄等)、不良嗜好、过往病史以及糖尿病病程(a)。所有患者入院后均统一接受基本体检, 测量患者的血压、身高、体重等并记录测量结果; 再检测超敏 C 反应蛋白(hypersensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)水平, 行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test,

OGTT)及胰岛素释放试验(insulin release test, INS)测量患者空腹血糖(OGTT-0 h)及餐后 2 h 血糖(OGTT-2 h), 空腹胰岛素(INS-0 h)及餐后 2 h 胰岛素(INS-2 h), 检测患者的血脂 4 项-总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 尿酸(uric acid, UA), 血钙, 25-羟基维生素 D, 糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c), 纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)。

1.3.2 DNA 提取 采用 EDTA 抗凝管在患者入院第 2 天清晨采集空腹静脉血 4 mL 放 -80°C 冰箱保存备检, 购进 TIANGEN 公司 DNA 提取试剂盒提取 PTH 基因、ER 基因。具体所需仪器及试剂, 见表 1。

表 1 DNA 提取所需仪器及试剂

Tab. 1 Equipment and reagents for DNA extraction

仪器及试剂	厂家
低温高速离心机	湖南可成仪器设备有限公司
-80°C 超低温冰箱	海尔
移液枪	Eppendorf
电子天平	上海佑科仪器仪表公司
Arium bagtank 50(超纯水仪)	宁波丹斯博顿环保科技
微量核酸蛋白定量仪	Life Real
PCR仪	ABI
微型离心机	珠海黑马医学仪器有限公司
电泳槽	北京六一生物科技有限公司
凝胶成像仪	Bio-RAD
DNA提取试剂盒	TIANGEN
DNA聚合酶(2×Taq Master Mix)	GENERAY
引物(FuniCutTMBstBI, FuniCutTMPVull)	翌圣
DNA Marker	GENERAY
琼脂糖	BioFROXX
50X TAE	GENERAY
GRred核酸染料	GENERAY

1.3.3 PCR 扩增 (1)扩增所使用的引物, 见表 2。

(2)PCR 扩增反应体系 $25 \mu\text{L}$ 混匀液体, 包括 2X Taq PCR Master Mix $12.5 \mu\text{L}$, 上游引物($10 \mu\text{mol/L}$) $1 \mu\text{L}$, 下游引物($10 \mu\text{mol/L}$) $1 \mu\text{L}$, 模版 $0.5 \sim 1 \mu\text{L}$, 灭菌水 $25 \mu\text{L}$ 。

(3)PCR 反应条件: 共 $25 \sim 40$ 个循环, 94°C 预变性 13 min , 94°C 变性 30 s , 58°C 退火 30 s , 72°C 延伸 1 min/kb , 72°C 末期延伸 $5 \sim 10 \text{ min}$,

表 2 PTH 基因、ER 基因扩增所需引物

Tab. 2 Primers for amplification of PTH and ER genes

引物名称	上游引物	引物长度(bp)	下游引物	引物长度(bp)
PTH (BSTBI)	5'-CATTCTGTGTA CTATAGTTTTG-3'	22	5'-GAGCTTTGAATT AGCA-3'	16
ER(PVuII)	5'-CTGCCACCCTA TCTGTATCTTTCC TATTCTCC -3'	33	5'-TCTTTCTCTGCC ACCCTGGCGTCGA TTATCTGA-3'	33

最后 4 ~ 12 °C 保存。

(4) 酶切鉴定基因型 用 BSTBI 内切酶和 PVuII 酶分别对 PTH 的 PCR 扩增产物和 ER 的 PCR 扩增产物酶切, 再用 2% 琼脂糖凝胶电泳对酶切扩增物进行基因型确定。

1.4 统计学处理

本研究的所有数据均使用 SPSS27 软件包进行统计处理。采用 Hardy-Weinberg 平衡检测基因型的分布是否具有代表性。正态分布计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两个独立样本比较, 采用 *t* 检验。非正态分布计量资料用 $M(P25, P75)$

表示, 采用秩和检验。计数资料用率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析筛选独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较

2 组患者一般资料比较性别、身高、体重差异有统计学意义 ($P < 0.05$), T2DM 伴骨质疏松组患者女性占比高 (95.2%), 身高较矮 ($P = 0.001$), 体重也较轻 ($P = 0.001$), 见表 3。

表 3 一般资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $M(P25, P75)$]Tab. 3 Comparison of general data [$(\bar{x} \pm s)$, $M(P25, P75)$]

指标/组别	T2DM 无骨质疏松组 ($n = 68$)	T2DM 合并骨质疏松组 ($n = 42$)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别(男/女)	38/30	2/40	29.321	0.001 [#]
年龄(岁)	65.03±9.61	67.12±6.89	-1.331	0.186
吸烟(是/否)	11/57	2/40	3.246	0.072
饮酒(是/否)	15/53	5/37	1.800	0.180
收缩压(mmHg)	128.16±16.09	128.64±19.17	-0.142	0.888
舒张压(mmHg)	80.07±12.22	79.57±10.97	0.218	0.828
身高(m)	1.65±0.08	1.57±0.05	5.420	0.001 [#]
体重(kg)	65.74±9.17	57.14±7.65	5.080	0.001 [#]
体重指数(kg/m ²)	24.28±2.76	23.16±3.35	1.897	0.060
TC(mmol/L)	4.84±0.97	4.90±0.98	-0.314	0.754
TG(mmol/L)	1.57(1.06, 2.10)	1.67(0.99, 2.40)	0.433	0.665
HDLC(mmol/L)	1.26±0.39	1.26±0.32	0.026	0.898
LDLC(mmol/L)	2.96±0.92	3.04±0.93	-0.410	0.682
HBA1c(%)	8.82(7.53, 10.79)	8.64(7.73, 9.93)	-0.191	0.849
OGTT-0h(mmol/L)	8.18±2.17	9.20±2.51	-0.037	0.970
OGTT-2h(mmol/L)	16.62±4.86	15.46±4.34	1.212	0.228
INS-0h(mIU/L)	18.70(8.36, 48.64)	16.32(8.53, 64.55)	0.425	0.670
INS-2h(mIU/L)	45.09(26.22, 75.53)	53.64(34.74, 77.64)	1.256	0.209
HOMR-IR	5.12(2.22, 15.94)	4.97(1.60, 18.99)	0.271	0.787
UA(μmol/L)	312.00(231.25, 372.00)	274.50(220.50, 330.75)	-1.467	0.142
血钙(mmol/L)	2.34±0.11	2.32±0.12	0.804	0.424
25-羟基维生素D (ng/mL)	23.23±7.72	22.45±9.01	0.477	0.634
Hs-CRP(mg/L)	1.42(0.59, 2.62)	1.47(0.60, 3.93)	0.691	0.490
FIB(g/L)	2.82(2.58, 3.28)	2.89(2.45, 3.32)	0.206	0.837

[#] $P < 0.05$ 。

2.2 PTH 基因型及等位基因频率分布情况

2.2.1 PTH 基因型酶切电泳图 结果显示 PTH 基因经 BSTBI 酶酶切后有 BB 型为 2 条带: 387 bp、213 bp; Bb 型为 3 条带: 600 bp、387 bp、213 bp; bb 型为 1 条带: 600 bp; 3 种基因型, 见图 1。

2.2.2 PTH 基因型分布情况 PTH 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律, 提示所选人群代表性好。在 110 例人群中, PTH 基因型分布情况为: BB 型 76 例, 占 69.1%, Bb 型 33 例, 占 30%, bb 型仅 1 例, 占 0.9%。

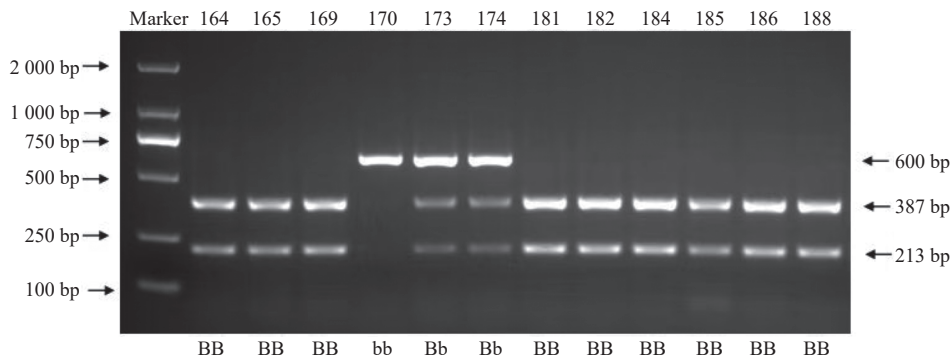


图 1 PTH 基因型酶切电泳图

Fig. 1 Enzyme digestion electrophoretogram of PTH genotypes

2.2.3 PTH 基因型分布频率比较 结果显示: 2 组人群 PTH 基因型 BB, Bb+bb 基因型比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.187, P = 0.665$), 见表 4。

2.3.2 ER 基因型分布情况 ER 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律, 可见所选人群具有一定的代表性。在 110 例人群中, ER 基因型分布情况为: PP 型 25 例, 占 22.7%, Pp 型 38 例, 占 34.6%, pp 型 47 例, 占 42.7%。

表 4 PTH 基因型分布频率比较 [n(%)]

Tab. 4 Comparison of PTH genotype distribution frequencies [n(%)]

组别/基因型	BB	Bb	bb	合计(n)
T2DM 无骨质疏松组	48(70.6)	20(29.4)	0(0.0)	68
T2DM 伴骨质疏松组	28(66.7)	13(31.0)	1(2.3)	42
合计(n)	76	33	1	110

$\chi^2 = 0.187, P = 0.665$ 。

2.3.3 ER 基因型分布频率比较 结果显示: 2 组人群 ER 基因型 PP, Pp, pp 基因型比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.559, P = 0.008$), T2DM 无骨质疏松组 ER 基因型以 pp 为主 (50%), 而 T2DM 伴骨质疏松组 ER 基因型以 Pp 为主 (52.3%), 见表 6。

2.2.4 PTH 等位基因分布比较 2 组人群 PTH 等位基因 B、b 的分布频率无统计学差异 ($\chi^2 = 0.385, P = 0.535$), 见表 5。

2.3.4 ER 等位基因分布比较 2 组人群 ER 等位基因 P、p 的分布频率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.462, P = 0.492$), 见表 7。

表 5 PTH 等位基因分布频率比较

Tab. 5 Comparison of PTH allele distribution frequencies

组别/基因型	频数	B	b
T2DM 无骨质疏松组	136	116	20
T2DM 伴骨质疏松组	84	69	15

$\chi^2 = 0.385, P = 0.535$ 。

2.4 Logistic 回归分析结果

将 PTH 基因型 (1 为 BB 型, 2 为 Bb 型, 3 为 bb 型), ER 基因型 (1 为 PP 型, 2 为 Pp 型, 3 为 pp 型) 及性别 (1 为女, 2 为男)、身高、体重作为自变量, 糖尿病是否合并 OP 作为因变量 (1 为无, 2 为有), 进行回归分析, 得出结果: 性别 (OR 0.090、95%CI: 0.015 ~ 0.519、 $P = 0.007$)、体重 (OR 0.912、95%CI: 0.852 ~ 0.976、 $P = 0.008$) 可以进入回归方程, 见表 8。

2.3 ER 基因型及等位基因频率分布情况

2.3.1 ER 基因型酶切电泳图 结果显示: ER 基因经 PvuII 酶酶切后有 PP 型为 1 条带: 1300 bp; Pp 型为 3 条带: 1300 bp、900 bp、400 bp; pp 型为 2 条带: 900 bp、400 bp; 3 种基因型, 见图 2。

3 讨论

糖尿病患者因为疾病的特殊性, 导致其发生骨质疏松的病因非常复杂, 除了与糖尿病本身的

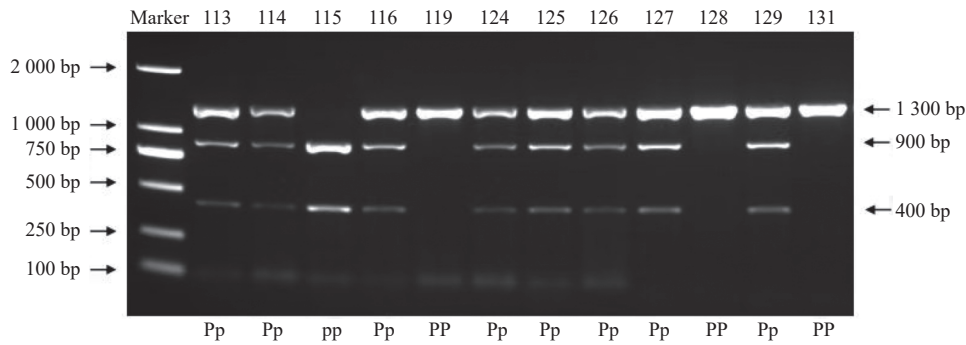


图 2 雌激素受体基因型酶切电泳图

Fig. 2 Enzyme digestion electrophoretogram of ER genotypes

表 6 ER 基因型分布频率比较 [n(%)]

Tab. 6 Comparison of ER genotype distribution frequencies [n(%)]

组别/基因型	PP	Pp	pp	合计(n)
T2DM无骨质疏松组	18(26.5)	16(23.5)	34(50.0)	68
T2DM伴骨质疏松组	7(16.7)	22(52.3)	13(31.0)	42
合计n	25	38	47	110

$\chi^2 = 9.559, P = 0.008$ 。

表 7 ER 等位基因分布频率比较

Tab. 7 Comparison of ER allele distribution frequencies

组别/基因型	频数	P	p
T2DM无骨质疏松组	136	52	84
T2DM伴骨质疏松组	84	36	48

$\chi^2 = 0.462, P = 0.492$ 。

高血糖状态、炎症反应等密切相关外，还与不良嗜好、肥胖、年龄、营养状态、环境、性别、遗传背景等有关。本研究观察到，在 T2DM 伴骨质疏松患者中，女性占比高达 95.2%，且身高较非骨质疏松组矮，体重也较轻，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步通过回归分析研究发现可进入回归方程的有体重和性别，这两者均是 2 型糖尿病患者骨质疏松发生的独立危险因素；说明绝经

后的女性 2 型糖尿病患者更容易发生骨质疏松，而体重则是其保护性因素。

T2DM 女性患者发生 OP 的概率高于男性，这或许与女性生理特征有关，女性在 45 岁后因绝经导致雌激素严重降低，同时降低了对破骨细胞的抑制而使破骨细胞不断增殖，增强骨吸收。虽然在成骨细胞的作用下会有骨形成，但过度骨吸收会打破骨内平衡，使骨密度在不断增加的皮质骨孔隙中下降^[6-7]。另外，随着雌激素下降，骨生物力学性能降低而导致骨质病变、骨折等^[8-9]。所以，对于绝经后女性应高度重视骨质疏松的防治，及早补充维生素 D 及补钙治疗。

高体重一度被认为是 T2DM 患者骨密度的保护性因素^[10-11]，原因可能为：(1)高体重者，使骨骼长期处于负荷状态来维持骨量。(2)高体重患者的脂肪组织能使机体中的雄激素向雌激素转换，使体内雌激素增加来抑制破骨细胞，降低骨吸收^[12]。(3)高体重患者能分泌更多的脂肪因子如脂联素、瘦素等，这些脂肪因子可促进骨形成、促进骨细胞增殖、分化，抑制破骨细胞^[10]。可见 T2DM 患者适当增重能有效预防 OP。同时，肥胖的糖尿病患者 在减重时应采用科学的方法，以防体重过快下降影响骨骼健康。

PTH 基因位于染色体 11p15.1-15.3 上，而限

表 8 Logistic 回归分析结果

Tab. 8 Logistic analysis results

因素	B	P	OR	95%CI
PTH基因型	0.000	1.000	1.000	0.359 ~ 2.786
ER基因型	-0.318	0.328	0.728	0.385 ~ 1.375
性别	-2.412	0.007	0.090	0.015 ~ 0.519
身高	-4.903	0.340	0.007	0.000 ~ 17.401
体重	-0.092	0.008	0.912	0.852 ~ 0.976

参考类别说明：“PTH基因型”中的BB型，“ER基因型”中的PP型，“糖尿病有无骨质疏松”以糖尿病无骨质疏松，“性别”以女性作为参考类别。

制性内切酶 BstBI 酶切位点在其第 2 内含子。Hosoi 等^[13]研究 BstBI 基因多态性时, 主要对日本绝经后的 383 名妇女进行研究发现在预测 OP 中 BstBII 基因多态性有一定价值。然而我国李梅等^[14]发现北京汉族绝经妇女和未绝经妇女的 BMD 值无明显差异, 且 BMD 值不会受到 PTH 基因型影响, 与国内 Zhou 等^[15]的研究结论一致。故国内外对 PTH 基因与骨质疏松是否有关尚无定论。

在糖尿病性骨质疏松人群中, PTH 基因对骨密度的影响也有不同报道。程洁^[16]研究发现: 甲状旁腺素(BSTB1 位点)基因型和等位基因分布频率在 T2DM 组与正常对照组间差异无显著性($P > 0.05$); 进一步在 T2DM 组中按基因型分组研究提示: Bb/bb 基因型者 L2-4 和 Neck 部位 BMD 显著低于 BB 型($P < 0.05$), 认为 PTH 基因多态性(BSTB1 位点)可预测 T2DM 的骨量减少, 同时也是预测 OP 易感性的遗传标志。但我们的研究发现: 昆明地区糖尿病患者中, PTH 基因型(BSTB1 位点)以 BB 型为主(69.1%)。按 T2DM 是否合并骨质疏松分组研究得出: 2 组人群 PTH 基因型 BB, Bb+bb 基因型及 PTH 等位基因 B、b 的分布频率比较均无统计学差异; 进一步回归分析显示: PTH 基因型未进入回归方程, 说明 PTH 基因型不会增加 T2DM 患者骨质疏松发生风险, 即尚不能认为 PTH 基因是 T2DM 伴骨质疏松症患者的遗传易感基因。

雌激素受体包括 ER α 和 ER β 2 种亚型, 分别由位于人 6 号和 14 号染色体的 2 个不同的基因编码^[17]。人类 ER 基因中第 1 内含子含有增强子和启动子等重要调节序列, 会影响此处发生的点突变对于基因产物的蛋白合成, 而限制性内切酶 Pvu II 的识别位点就位于第 1 内含子。因而, 不同的 ER 基因型可能导致 ER 有不同的功能和表达, 最终影响雌激素调节骨代谢。

在亚洲人群的研究表明^[18-19], ER 基因 Pp 型和 pp 型的各部位骨密度均高于 PP 型, 提示 p 等位基因可能具有一定的骨量保护作用。柳林^[20]报道: ER 基因多态性与 T2DM 患者骨密度密切相关, p、X 等位基因可能是骨量的保护基因。汤小峰^[21]研究发现 ER α 基因 XbaI 位点与骨质疏松症之间有密切联系, 携带 XbaI(AG)和 XbaI(GG)基因的 T2DM 患者患骨质疏松的风险高于携带 XbaI(AA)的个体, 这提示 ER α -XbaI 基因突变可降低 T2DM 患者并发糖尿病性骨质疏松的风险。

本研究提示: 昆明地区糖尿病患者中, ER 基

因型以 pp 型为主(42.7%)。2 组人群比较, T2DM 伴骨质疏松组 ER 基因型 Pp 型为主, 差异有统计学意义, 但 ER 等位基因 P、p 的分布频率无统计学差异, 且进一步回归分析发现 ER 基因型同样未进入回归方程, 因此可说明 T2DM 合并 OP 患者的遗传易感基因中不一定含 ER 基因型。Yavuz 等^[22]的研究同样表明: ER α 基因多态性似乎对糖尿病患者的骨密度和骨转换没有影响。

本次研究结果与临床中多个文献^[19-21]研究结果均不同, 造成结果不尽相同的原因很多, 考虑遗传因素及非遗传因素的交互作用共同导致了 OP 和骨折。患者骨骼的骨量、结构等情况都会受到遗传因素影响, 遗传因素也为内在原因, 机体中约有 60%~80% 的骨量与遗传有着密切关系。外在的如环境、饮食方式等为非遗传因素。可见在遗传和非遗传因素的相互作用下形成了 OP。

综上所述, T2DM 伴 OP 的影响因素较多, 且并非单一基因作用, 而是有多个相关候选基因相互作用导致, 且地域差异造成了基因多态性的不同。本文发现导致 T2DM 患者的性别和体重是发生 OP 的独立危险因素; 未发现 PTH 基因、ER 基因多态性与昆明地区 T2DM 伴 OP 患者的遗传性有关。本研究存在一定的局限性, 应增加样本量以及对不同地域的研究, 同时需对遗传、非遗传等多种原因协同交互情况加以考虑。另外, 通过研究, 临床上要注意早期识别骨质疏松及并发症骨折发生的危险因素, 尤其要多关注绝经后 T2DM 女性患者, 以及糖尿病长病程者, 积极筛查高危人群, 早诊早治骨质疏松, 减少 T2DM 患者并发症 OP 及骨折的发生发展。

[参考文献]

- [1] 董松, 崔立芹, 雷蕾, 等. 2 型糖尿病并发骨质疏松的相关危险因素 [J]. 武警医学, 2015, 6(2): 824-827.
- [2] 史婧儒, 王雨荷, 赵宏艳, 等. 糖尿病性肾病与糖尿病性骨质疏松症微血管病变的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(6): 844-847.
- [3] Adamopoulos I E. Inflammation in bone physiology and pathology [J]. Current Opinion in Rheumatology, 2018, 30(1): 59-64.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质

- 疏松症诊治指南(2022)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15(6): 573-611.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3): 281-309.
- [7] Lin P I, Tai Y T, Chan W P, et al. Estrogen/ER α signaling axis participates in osteoblast maturation via upregulating chromosomal and mitochondrial complex gene expressions[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(1): 1169-1186.
- [8] Feng J, Liu S, et al. Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: Regulation of SIRT1-NF- κ B signaling pathway[J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2014, 46(12): 1024-1033.
- [9] Aguilar-Lemarrroy A, Vallejo-Ruiz V, Cortés-Gutiérrez EI, et al. Human papillomavirus infections in Mexican women with normal cytology, precancerous lesions, and cervical cancer: Type-specific prevalence and HPV coinfections[J]. *J Med Virol*, 2015, 87(5): 871-884.
- [10] 周后德, 满晓肫, 周智广. 糖尿病对骨代谢的影响[J]. *中华医师杂志*, 2014, 16(2): 156-160.
- [11] 巩伟伟, 雷涛. 绝经后 2 型糖尿病患者骨代谢变化及其影响因素分析[J]. *同济大学学报*, 2018, 39(3): 104-109.
- [12] 孟德锋, 杨立, 张斌, 等. 维生素受体和降钙素受体基因多态性与新疆地区汉族女性人群骨密度的相关性[J]. *广东医学*, 2017, 38(9): 1343-1347.
- [13] Hosoi T, Miyao M, Inoue S, et al. Association study of parathyroid hormone gene polymorphism and bone mineral density in Japanese postmenopausal women[J]. *Calcified Tissue Int*, 1999, 64(3): 205-208.
- [14] 李梅, 孟迅吾, 周雪瀛, 等. 北京地区汉族成人甲状旁腺素基因多态性与骨矿盐密度的相关性[J]. 2001, 23(1): 45-48.
- [15] Zhou X G, Liu Y Z, Li M X, et al. Parathyroid hormone gene with bone phenotype in Chinese[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 30(7): 666-671.
- [16] 程洁, 姜宏卫, 柳林, 等. 甲状旁腺素基因多态与 2 型糖尿病患者骨密度的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2009, 15(4): 255-258.
- [17] 张萌萌. 骨代谢实验诊断[M]. 北京: 化学工业出版社, 2020; 275-276.
- [18] Wang Q, Xue Y, Li D, et al. Estrogen receptor determined by polymerase chain reaction. restriction fragment length polymorphism[J]. *Zhong guo Lin chuang Kang fu (Chin J Clin Rehabil)*, 2002, 6(21): 3230-3231.
- [19] 关美萍, 薛耀明, 张倩, 等. 雌激素受体基因多态性与 2 型糖尿病患者骨密度的关系[J]. *中国临床康复*, 2003, 7(15): 2140-2141.
- [20] 柳林, 董砚虎, 司元国, 等. 雌激素受体基因多态性与 2 型糖尿病骨量的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2004, 10(4): 466-470.
- [21] 汤小峰, 蒋艺兰, 朱蓓. 糖尿病性骨质疏松患者雌激素受体 α 基因 XbaI(rs9340799)SNP 和 HbA1c 水平交互作用与疾病易感性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(1): 38-43.
- [22] Yavuz D G, Yüksel M, Sancak S, et al. Vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphisms in men with type 2 diabetes: Effects on Bone Metabolism[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2022, 21(2): 1293-1299.