

葡萄糖在目标范围内时间与2型糖尿病患者骨密度的相关性研究

杜小东, 何昉羿, 周甜, 方旭光, 陈雪晴, 李亚*

西安医学院第一附属医院内分泌科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年1月16日; 录用日期: 2022年2月9日; 发布日期: 2022年2月18日

摘要

目的: 探讨2型糖尿病(T2DM)患者葡萄糖在目标范围内时间(TIR)与骨密度(BMD)的关系。方法: 纳入2018年1月至2020年12月西安医学院第一附属医院内分泌科住院2型糖尿病患者323例, 根据超声骨密度仪测得患者左手桡骨骨密度T值, 将其分为骨量正常组192例, 骨量降低组100例。骨质疏松(OP)组41例。收集患者基本资料和一般生化指标, 所有患者均接受连续3 d的持续葡萄糖监测(CGM), 计算TIR、葡萄糖高于目标范围时间(TAR)、葡萄糖低于目标范围时间(TBR)、标准差(SD)、血糖变异系数(CV)、日间血糖平均绝对差(MODD)、糖化血红蛋白(eHbA1c)等血糖评估指标。比较组间TIR等血糖评估指标与BMD的关系。结果: 骨质疏松组组间年龄、舒张压、平均血糖、标准差(SD)、日间血糖平均绝对差(MODD)、TAR、eHbA1c%、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白水平高于其余两组, 骨质疏松组TIR低于其余两组($P < 0.05$); 骨质疏松TIR显著低于正常组, [71 (62, 86)比59 (45.5, 71.75) $P = 0.008$]; TIR四分位后, 随着TIR逐渐升高, 骨密度的平均T值呈现逐渐升高的趋势; 随着TIR逐渐升高, 骨量降低的发生率及骨质疏松的患病率均呈现降低的趋势。在校正了年龄、DBP、平均血糖、糖化白蛋白、标准差(SD)、MODD、血糖高于10的百分比、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白后, TIR仍与骨量降低及骨质疏松之间存在良好的相关性($P < 0.05$)。结论: 2型糖尿病患者TIR水平与BMD具有一定程度的相关性, 控制TIR对防治OP有积极作用。

关键词

2型糖尿病, 骨密度, 葡萄糖在目标范围内时间

Correlation between Time of Glucose in Target Range and Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Xiaodong Du, Fangyi He, Tian Zhou, Xuguang Fang, Xueqing Chen, Ya Li*

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 杜小东, 何昉羿, 周甜, 方旭光, 陈雪晴, 李亚. 葡萄糖在目标范围内时间与2型糖尿病患者骨密度的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 1126-1134. DOI: 10.12677/acm.2022.122164

Abstract

Objective: To investigate the relationship between time to target (TIR) of glucose and bone mineral density (BMD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 323 patients were enrolled from the department of endocrinology at the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University between January 2018 and December 2020. According to the T value of left radius bone mineral density measured by ultrasonic bone densitometer, 192 patients were divided into normal bone mass group, 100 cases low bone mass group and 41 cases in OP group. Anthropometric and biochemical measurements of patients were performed respectively. Each patient underwent continuous glucose monitoring (CGM) for three consecutive days, then time in range (TIR), time above range (TAR), time below range (TBR), standard deviation (SD), coefficient of variation (CV), means of daily difference (MODD) and eHbA1c were calculated. To compare the relationship between TIR and BMD among the groups. **Results:** The levels of age, diastolic blood pressure, mean blood glucose, standard deviation (SD), mean absolute difference (MODD), TAR, eHbA1c%, high density lipoprotein and low density lipoprotein in the osteoporosis group were higher than those in the other two groups, and the TIR in the osteoporosis group was lower than that in the other two groups ($P < 0.05$), the TIR of osteoporosis group was significantly lower than that of normal group [71 (62, 86):59 (45.5, 71.75) $P = 0.008$]; with TIR quartile, with the gradual increase of TIR, the average T value of BMD showed a gradually increasing trend; with the gradual increase of TIR, the incidence of bone mass reduction and the prevalence of osteoporosis showed a downward trend. After adjusting for age, DBP, mean blood glucose, glycosylated albumin, standard deviation (SD), MODD, percentage of blood glucose higher than 10, high-density lipoprotein and low-density lipoprotein, TIR was still well correlated with osteopenia and osteoporosis ($P < 0.05$). **Conclusions:** The level of TIR in patients with T2DM has a certain degree of correlation with BMD, and the control of TIR has a positive effect on the prevention and treatment of OP.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Bone Mineral Density, Time in Range

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

糖尿病(DM)是全世界主要的健康问题, 它的并发症严重影响患者的健康和生活质量。糖尿病患者随着病程进展, 会并发骨量丢失、骨组织学改变及骨微细结构衰减, 导致骨质疏松(OP)的发生, 从而引起病理性骨折等严重后果, 增加了致残率及致死率[1]。在我国, 2型糖尿病(T2DM)患者合并骨质疏松的患病率为 37.8%, 其中女性占 44.8%, 男性占 37%, 60 岁以上老年人占 40.1%。2010 年至 2017 年, 我国 T2DM 患者并发 OP 的发病率为 35.6% [2]。骨密度降低导致的脆性骨折引起老年人高致残率以及生活质量下降已经成为全社会广泛关注的严重问题。

DM 患者血糖的控制与 DM 慢性并发症进展密切相关。最近的研究表明, 糖化血红蛋白(HbA1c)的水平与 T2DM 患者骨密度密切相关[3]。虽然 HbA1c 的水平反映了长期的血糖变异性, 并预测了发生长期并发

症的风险[4],但 HbA1c 仍然有一定的缺点,因为它不足以描述一个人的日常血糖变化、低血糖和高血糖的风险。此外,当患者患有贫血、某些血红蛋白病和严重肝病等疾病时,HbA1c 的水平会受到一定的影响[5][6]。所以,需要有新的血糖指标,以更好地证明血糖控制与糖尿病并发症的关系。当前,连续葡萄糖监测(CGM)为评价患者血糖控制提供了一种可靠的方法,在此基础上诞生了用于分析血糖控制的新参数,葡萄糖在目标范围内的时间(TIR),它定义为:血糖在 3.9~10.0 mmol/L 的范围内的时间[7],葡萄糖高于目标范围内的时间(TAR):血糖 > 10.0 mmol/L 的范围内的时间,葡萄糖低于目标范围内的时间(TBR):血糖 < 3.8 mmol/L 的范围内的时间。Feng Wen Li 等人在 740 例 T2DM 患者的回顾性研究中证明了,TIR 水平与 T2DM 患者周围神经功能显著相关[8]。Beck 等人发现了 TIR 与微血管并发症的风险密切相关[9]。TIR 与 BMD 之间的关系目前尚不清楚。因此,本文旨在通过回顾性研究来探索糖尿病患者中 TIR 与 BMD 之间的相关性。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

本研究为回顾性研究,收集并分析 2018 年 1 月至 2020 年 12 月 31 日于西安医学院第一附属医院内分泌科诊断为 T2DM 患者的临床资料,选取其中接受 CGM 系统进行连续血糖监测和行骨密度检查的患者,共 323 例。

2.2. 纳入和排除标准

纳入标准:患者均符合 2020 年中国 2 型糖尿病防治指南[10]诊断 T2DM 的标准:1) 有糖尿病症状,如口渴、多饮、多尿等;2) 空腹血浆葡萄糖水平 ≥ 7.0 mmol/L;3) 任意时间里血浆葡萄糖的水平 ≥ 11.1 mmol/L;4) 口服 75 g 葡萄糖行 OGTT 实验后 2 小时内血浆葡萄糖水平 ≥ 11.0 mmol/L。5) 接受 CGM 系统进行连续血糖监测、行骨密度检查且病例资料完整的患者。

排除标准:1) 长期卧病史、服用糖皮质激素、维生素 D、钙剂、噻唑烷二酮类等影响骨代谢的药物;2) 排除肝脏疾病、骨关节疾病;3) 排除其他内分泌疾病、肿瘤骨转移以及肾功能异常。

2.3. 资料收集

一般资料:记录患者的年龄、体重、糖尿病病程、性别比例、血压、甘油三酯、总胆固醇、肾小球滤过率等一般资料。

BMI 由患者的体重(Kg)除以身高(m)的平方计算。血压(BP)由标准血压计测量三次,计算它们的平均值。在使用 CGM 的前一天抽取患者的空腹血液标本:用生化分析仪测定甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC),采取 2 型糖尿病患者的空腹静脉血用高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)。

CGM 指标:采用回顾性 CGM 系统,连续三天进行皮下葡萄糖监测。在第 0 天插入了 CGM 系统的传感器,在 72 小时后取出,每天生成 288 个瞬间血糖值。在 3 天监测期后,计算 TIR、TAR、TBR 和血糖变异性(GV)。血糖变异性(GV)的参数包括瞬间葡萄糖值 SD、葡萄糖变异系数(CV) CV 由 SD 除以相应葡萄糖读数的平均值来计算。

所有参与者在 3 天的 CGM 期间都坚持原来的治疗方案,并指示他们坚持标准饮食。

BMD 测定:所有患者由一名经验丰富的影像科医生操作同一台骨密度仪测得,采用骨密度仪检测患者左臂桡骨的骨密度 T 值。

2.4. 实验分组

TIR 分组:根据所得 TIR 的四分位间距,将 TIR 分为四组(Q₁、Q₂、Q₃、Q₄)。

BMD 分组：根据国际临床骨密度学会共识[11]，以同性别同部位峰值 BMD 为基准，分为三组(骨量正常组 T 值 ≥ -1.0 、骨量降低组 $-2.5 < T < -1.0$ 、骨质疏松组 $T \leq -2.5$)。

2.5. 统计学处理

采用 SPSS 18.0 分析数据。计数资料以例数或率来表示，采用 χ^2 检验；计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示；正态分布资料采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD-t 检验，非正态分布资料采用非参数 K-W 检验。统计并分析 TIR 四分位后 BMD 平均值的变化及 OP 的发生率；正态分布数据之间关联采用 Spearman 相关系数确定；非正态分布数据间采用 Pearson 相关系数确定；用多项 Logistic 回归模型分析骨质疏松组及骨量降低组与 TIR 之间的相关性，以 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 受试者一般情况及生化检测指标比较

本研究共纳入 T2DM 住院患者共 323 例，其中男性 181 例，女性 150 例，年龄(60.15 ± 12.33)岁，BMI (24.39 ± 3.50)，糖尿病病程(8.87 ± 6.64)。根据骨密度 T 值，分为骨量正常组($T \geq -1.0$)，骨量降低组($-2.5 < T < -1.0$)，骨质疏松组($T \leq -2.5$)。组间年龄、舒张压、平均血糖、标准差(SD)、日间血糖平均绝对差(MODD)、TAR、TIR、eHbA1c%、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白水平的差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在患者收缩压、BMI、血糖变异度 CV、高于 7.8 mmol/L%、TBR、餐后两小时血糖、总胆固醇、甘油三酯、血肌酐、肾小球滤过率差异没有统计学意义($P > 0.05$)相应组别的一般临床特征和 CGM 参数特征见表 1。

Table 1. Comparison of indicators in patients with type 2 diabetes mellitus after grouping according to bone mineral density
表 1.2 型糖尿病患者根据骨密度分组后各研究指标比较

变量	骨量正常组	骨量降低组	骨质疏松组	F 值、Z 值或 χ^2 值	P 值
性别(男%)	109 (60.22%)	49 (27.07%)	23 (12.71%)	0.541	0.736
性别(女%)	82 (54.61%)	50 (33.56%)	18 (11.85%)		
年龄(岁)	59.47 ± 12.89	60.63 ± 12.41	62.29 ± 9.1^a	0.975	0.046
糖尿病病程(年)	8.44 ± 6.35	9.32 ± 7.39	9.9 ± 6.15	1.112	0.330
收缩压(mmHg)	124.79 ± 14.39	123.43 ± 13.475	127.85 ± 16.34	1.279	0.280
舒张压(mmHg)	73.12 ± 7.60	74.42 ± 8.31^a	78.38 ± 11.87^{ab}	6.382	0.002
BMI (kg/m ²)	24.6 ± 3.56	24.37 ± 3.30	23.47 ± 3.60	1.755	0.175
平均血糖(mmol/L)	8.26 (7.35, 9.39)	8.74 (7.60, 10.4)	9.24 (7.46, 10.95) ^a	6.914	0.032
CV%	30.40 (26.10, 35.10)	30.95 (25.95, 36.40)	32.35 (27.85, 37.95)	2.710	0.338
SD (mmol/L)	2.65 ± 0.79	2.81 ± 0.92	3.07 ± 0.98^a	4.292	0.014
MODD (mmol/L)	1.97 (1.60, 2.57)	2.15 (1.70, 2.76)	2.27 (1.82, 3.2) ^a	12.390	0.002

Continued

血糖高于 7.8 mmol/L%	50 (37, 70)	54.5 (37.5, 73)	60 (36.5, 82)	4.071	0.131
TAR%	25 (12, 36)	29 (13, 47.25)	35 (15, 54.5) ^a	6.63	0.036
TIR%	71 (62, 86)	69 (51, 82.5)	59 (45.5, 71.75) ^a	9.72	0.008
TBR%	1.00 (0, 3)	1.00 (0, 3)	1.00 (0, 4)	1.089	0.58
eHbA1c%	6.8 (6.20, 7.50)	7.1 (6.40, 7.90)	7.45 (6.55, 8.48) ^a	9.15	0.01
餐后两小时血糖(mmol/L)	9.4 (7.68, 12.13)	9.4 (7.4, 13.13)	10.45 (8.33, 13.78)	3.479	0.176
总胆固醇(mmol/L)	4.03 (3.23, 4.67)	3.76 (2.92, 4.6)	3.70 (2.95, 5.07)	2.902	0.324
高密度脂蛋白(mmol/L)	0.96 (0.87, 1.02)	1.04 (0.91, 1.23)	1.20 (1.05, 1.43)	7.23	0.029
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.45 ± 0.62	2.76 ± 0.83	3.21 ± 0.87	4.395	0.012
甘油三酯(mmol/L)	1.48 (1.02, 2.28)	1.46 (0.98, 2.09)	1.17 (0.86, 2.46)	1.277	0.528
血肌酐(μmol/L)	66 (53.6, 74.6)	64.5 (51.75, 75)	64.35 (51.43, 74.78)	0.389	0.832
肾小球滤过率	101.88 (81.42, 124.89)	102 (77.89, 129.33)	90.3 (76.8, 133)	1.377	0.502

注: 1 mmHg = 0.133 kPa; TIR: 葡萄糖在目标范围内时间; SD: 标准差; MODD: 日间血糖平均绝对差; CV: 变异度。

a. 与骨量正常组比较 $P < 0.05$; b. 与骨量降低组比较 $P < 0.05$ 。

3.2. 以 TIR 四分位间距进行分组后 BMD 异常率的情况

如表 2 所示, 在 TIR < 38% 组中, 骨量降低的发生率为 33.33%, 骨质疏松的患病率为 33.33%; TIR 38%~56% 组中骨量降低的发生率为 38.10%, 骨质疏松的患病率为 14.29%; TIR 56%~71% 组中, 骨量降低的发生率为 23.08%, 骨质疏松的患病率为 15.38%; 在 TIR ≥ 71% 组中, 骨量降低的发生率为 30.56%, 骨质疏松的患病率为 6.84%; 如图 1 所示: 随着 TIR 逐渐升高, 骨量降低的发生率及骨质疏松的患病率均呈现降低的趋势。

Table 2. Incidence of osteoporosis after TIR quartile

表 2. TIR 四分位后骨质疏松的发生率

TIR 四分位数	骨量正常 例数(例)	发生率(%)	骨量降低 例数(例)	发生率(%)	骨质疏松 例数(例)	患病率(%)	合计 (例)
Q ₁ (<38%)	8	33.33	8	33.33	8	33.33	24
Q ₂ (38%~56%)	30	47.61	24	38.10	9	14.29	53
Q ₃ (56%~71%)	56	61.54	21	23.08	14	15.38	91
Q ₄ (>71%)	90	61.64	46	31.51	10	6.84	146
总计	184	56.79	99	30.56	41	12.56	324

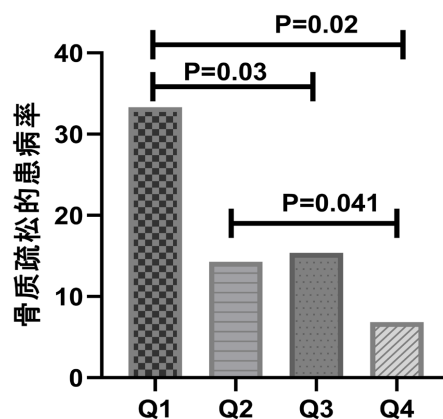


Figure 1. Prevalence of osteoporosis after TIR quartile
图 1. TIR 四分位后骨质疏松的患病率

3.3. 2 型糖尿病患者 BMD 与各项相关因素的相关性分析

分别以 TIR、年龄、DBP、平均血糖、标准差(SD)、日间血糖平均绝对差、高于 10 mmol/L 百分比、eHbA1c%、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白为变量，以骨密度为因变量，做相关性分析(其中正态分布数据采用 Pearson 相关分析；非正态分布数据采用 Spearman 分析)，从中得到 BMD 与 TIR 呈正相关；与年龄、年龄、DBP、平均血糖、标准差(SD)、日间血糖平均绝对差、TAR、eHbA1c%、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白呈负相关，见表 3。

Table 3. Correlation analysis of bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus
表 3. 2 型糖尿病患者影响骨密度的相关性分析

项目	r 值	P 值
TIR%	0.302	0.001
年龄(岁)	-0.121	0.030
DBP (mmHg)	-0.152	0.007
平均血糖(mmol/L)	-0.150	0.007
标准差(SD)	-0.178	0.001
日间血糖平均绝对差(mmol/L)	-0.161	0.004
TAR%	-0.152	0.006
eHbA1c%	-0.149	0.007
高密度脂蛋白(mmol/L)	-0.179	0.001
低密度脂蛋白(mmol/L)	-0.085	0.224

正态分布数据采用 Pearson 相关分析；非正态分布数据采用 Spearman 分析。

3.4. 骨质疏松组及估量降低组与 TIR 的多项 Logistic 回归分析

以骨量正常组作为对照组，进一步使用多项 Logistic 回归模型分析，在校正了年龄、DBP、平均血糖、糖化白蛋白、标准差(SD)、MODD、血糖高于 10 的百分比、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白后，评估

TIR 与 BMD 的相关性, 见表 4。在没有调整其余相关因素时, TIR 与骨量降低及骨质疏松之间有显著的相关性, 即使调整了其余影响因素后, TIR 仍与骨量降低及骨质疏松之间存在良好的相关性(均 $P < 0.05$)。

Table 4. Multiple logistic regression analysis between osteoporosis group, bone mass reduction group and TIR
表 4. 骨质疏松组及骨量降低组与 TIR 的多元 Logistic 回归分析

		骨质疏松组		骨量降低组	
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
TIR	crude	0.965 (0.943, 0.987)	0.002	0.967 (0.951, 0.983)	0.000
	model 1	0.975 (0.952, 0.999)	0.042	0.969 (0.953, 0.986)	0.000
	model 2	0.945 (0.908, 0.984)	0.006	0.950 (0.922, 0.979)	0.001
	model 3	0.954 (0.913, 0.997)	0.036	0.949 (0.921, 0.979)	0.001
	model 4	0.941 (0.897, 0.988)	0.014	0.939 (0.906, 0.972)	0.001
	model 5	0.942 (0.898, 0.988)	0.014	0.938 (0.906, 0.972)	0.001

model 1: 根据年龄、DBP 进行调整; model 2: 包括模型 1 中所有变量加上平均血糖;
model 3: 包括模型 2 中所有变量加上糖化血红蛋白;
model 4: 包括模型 3 中所有变量加上标准差(SD)、MODD、血糖高于 10 的百分比;
model 5: 包括模型 4 中所有变量加上高密度脂蛋白、低密度脂蛋白。

4. 讨论

随着物质生活水平的逐步提高, 患 DM 的人也愈来愈多, 依据 2020 版《中国 2 型糖尿病防治指南》, 我国 DM 患病率上升至 11.2%, 其中 T2DM 患者占多数。目前 T2DM 和 OP 成为最常见的公共健康问题, 二者可共存且发病率随年龄逐渐增加[12], T2DM 患者血糖控制不佳, 引起糖尿病并发症发生风险增加, 包括大血管疾病、视网膜病、肾病和周围神经病变。最近, 脆性骨折风险增加也被认为是糖尿病的另一重要并发症。有研究[13]提出, T2DM 患者骨折风险增加的原因包括众多方面, 如病程增加、血糖控制不佳、低血糖导致的跌倒风险增加、骨量减少、骨骼质量受损和药物不良反应等。

在本研究的 323 例 T2DM 患者中, 我们观察到骨质疏松组患者在年龄, 舒张压, 平均血糖, TAR、TIR、eHbA1c% 等指标比骨量正常组及骨量降低组显著升高, 表明以上因素均有可能导致骨量降低, 进一步导致 OP。在 TIR 四分位后, 随着 TIR 百分位数的升高, 各组 OP 发生率呈现下降的趋势, 其中以 Q_1Q_4 、 Q_1Q_3 、 Q_2Q_4 之间差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 表明 TIR 与 2 型糖尿病患者骨质疏松的发病率之间存在着一定的相关性, 但这种相关性在 TIR 相差不大时表现并不明显; 进一步相关性分析表明: BMD 与 TIR 呈正相关; 与年龄、DBP、平均血糖、标准差(SD)、日间血糖平均绝对差、TAR、eHbA1c% 等指标呈负相关(均 $P < 0.05$)。在调整了相关影响因素后行多项 Logistic 回归模型分析, TIR 仍与骨量降低及骨质疏松之间存在良好的相关性(OR = 0.942, CI: 0.898, 0.988, $P = 0.001$)。

DM 患者普遍存在血糖升高的特点。长期高血糖状态影响骨骼系统健康。研究[14]证实: 餐后 2 h 血糖水平是老年 T2DM 发 OP 的独立危险因素。但本研究并没有显示餐后 2 h 血糖与 OP 之间相关性, 考虑与本研究纳入人群均为住院 T2DM 患者, 多数患者餐后血糖较高且缺乏健康人群对照组, 可能于此相关。Huang [15]等很早便提出肥胖与 T2DM 呈正相关联系。对于 T2DM 患者, 高 BMI 患者髌骨骨折风险较低。在另一个横断面研究中[16], T2DM 过轻或者超重患者椎骨骨折风险均增加, 但 Fan 等人的一项 Meta 分析[17]中表明: T2DM 患者骨折发生的风险增加, 但椎体骨折风险几乎没有增加, 本研究结果显示 BMI

与 BMD 之间并无统计学差异,可能因为测量部位不同导致的结果差异,尚需进一步 TIR 与不同部位骨密度的研究。本研究发现舒张压与骨质疏松的发生具有相关性,可能与患者钙磷代谢异常有关。虎静[18]等人研究指出糖尿病患者 BMD 与 eHbA1c%呈负相关,与本研究结果一致。

本实验发现,骨质疏松组 TIR 较其余两组低,表明 T2DM 患者若血糖控制不佳,发生 OP 的概率较大。TAR 可反映血糖波动的剧烈程度;TIR 越小时,控制不佳的血糖对 BMD 产生不良影响,而剧烈的血糖波动则会进一步加重这种不良影响。综上,本研究结果提示大幅度的血糖波动会加重对骨骼组织的损害,容易引发 BMD 下降、导致 OP。

血糖控制不佳导致 OP 的机制可能如下:① 高血糖带来大量尿糖引起渗透性利尿,促进钙磷排泄,增加骨钙动员,骨质脱钙,导致骨密度下降,骨质疏松[19];② 血糖的大幅度波动会引发机体氧化应激反应,机体氧化应激反应加剧导致糖基化终末产物(AGEs)大量存在于骨组织及血循环中,研究发现[20] AGEs 能导致骨质疏松,这可能与 AGEs 引起骨胶原连接障碍,降低骨质量,增加骨脆性有关。此外,高血糖还能和机体氧自由基结合形成 AGEs,AGEs 结合破骨细胞表面受体,促进破骨细胞活化,引起骨吸收增加,导致骨质疏松[21];③ 波动性高血糖可影响血清血管内皮细胞生长因子 A (VEGF-A)的表达,减少骨骼微环境中促血管生成因子的含量,损害骨骼的供血[22],引起广泛的糖尿病微血管病变,导致骨组织的血供及营养变。

综上所述,TIR 反映了血糖控制的情况,过低的 TIR 会对 BMD 产生不良影响,而剧烈波动的血糖则会进一步加剧这种影响,更易对骨组织产生损害,有一定临床指导意义。在临床上,降糖的同时要尽量将 TIR 控制在合适的范围,继而减轻血糖波动对骨骼组织的损害,对降低糖尿病患者患 OP 起到积极作用。

本研究仍存在一定局限性,第一,因横断面研究限制,很难证实 TIR 与 BMD 异常之间的因果关系。第二,本研究仅纳入西安医学院第一附属医院住院的 T2DM 患者,且入院后患者均遵循标准化饮食,与患者日常生活中的血糖控制状况存在偏差,因此我们的研究结果是否适用于一般 T2DM 病人还需谨慎解读。第三,研究显示 14 d 左右的 CGM 监测可较好反映过去 3 个月的平均血糖和高血糖情况,本研究仅采用患者 3 天的 CGM,对患者长期血糖控制情况对 BMD 的影响尚需进一步验证[23]。第四,虽然本研究发现 TIR 与 T2DM 患者 BMD 异常相关,但并未探讨 TIR 评估 BMD 异常风险的适宜切点,有待后续增加更多数据进一步详细研究验证。

参考文献

- [1] Lerner, P.P., Sharony, L. and Miodownik, C. (2018) Association between Mental Disorders, Cognitive Disturbances and Vitamin D Serum Level: Current State. *Clinical Nutrition ESPEN*, **23**, 89-102. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.11.011>
- [2] Si, Y.H., Wang, C.Y., Guo, Y., Yin, H. and Ma, Y. (2020) Prevalence of Osteoporosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Chinese Mainland: A Protocol of Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **99**, e19762. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019762>
- [3] 周宇, 邱健, 曹志花, 赵晓华, 陈汴玲. 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白与骨密度的相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(5): 621-624.
- [4] Gorst, C., Kwok, C.S., Aslam, S., Buchan, I., Kontopantelis, E., Myint, P.K., Heatlie, G., Loke, Y., Rutter, M.K. and Mamas, M.A. (2015) Long-Term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Care*, **38**, 2354-2369. <https://doi.org/10.2337/dc15-1188>
- [5] Bruttomesso, D., Laviola, L., Avogaro, A., Bonora, E., Del Prato, S., Frontoni, S., Orsi, E., Rabbone, I., Sesti, G. and Purrello, F. (2019) The Use of Real Time Continuous Glucose Monitoring or Flash Glucose Monitoring in the Management of Diabetes: A Consensus View of Italian Diabetes Experts Using the Delphi Method. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, **29**, 421-431.
- [6] Chehregosha, H., Khamseh, M.E., Malek, M., Hosseinpanah, F. and Ismail-Beigi, F. (2019) A View beyond HbA1c:

- Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Therapy*, **10**, 853-863. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0619-1>
- [7] Battelino, T., Danne, T., Bergenstal, R.M., Amiel, S.A., Beck, R., Biester, T., Bosi, E., Buckingham, B.A., Cefalu, W.T., Close, K.L., Cobelli, C., Dassau, E., DeVries, J.H., Donaghue, K.C., Dovc, K., Doyle, F.J., Garg, S., Grunberger, G., Heller, S., Heinemann, L., Hirsch, I.B., Hovorka, R., Jia, W., Kordonouri, O., Kovatchev, B., Kowalski, A., Laffel, L., Levine, B., Mayorov, A., Mathieu, C., Murphy, H.R., Nimri, R., Nørgaard, K., Parkin, C.G., Renard, E., Rodbard, D., Saboo, B., Schatz, D., Stoner, K., Urakami, T., Weinzimer, S.A. and Phillip, M. (2019) Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*, **42**, 1593-1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
- [8] Li, F., Zhang, Y., Li, H., Lu, J., Jiang, L., et al. (2020) TIR Generated by Continuous Glucose Monitoring Is Associated with Peripheral Nerve Function in Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **166**, Article ID: 108289. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108289>
- [9] Lu, J., Ma, X., Zhou, J., et al. (2018) Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, with Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **41**, 2370-2376. <https://doi.org/10.2337/dc18-1131>
- [10] 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) (上) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [11] 程晓光, 袁慧书, 程敬亮, 等. 骨质疏松的影像学与骨密度诊断专家共识[J]. 中国骨与关节杂志, 2020, 9(9): 666-673.
- [12] 赵心, 张晓梅, 纪立农. 2 型糖尿病患者骨代谢改变的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(7): 613-616.
- [13] Jackuliak, P. and Payer, J. (2014) Osteoporosis, Fractures, and Diabetes. *International Journal of Endocrinology*, **2014**, Article ID: 820615. <https://doi.org/10.1155/2014/820615>
- [14] 倪利华. 糖尿病性骨质疏松症的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(7): 1897-1901.
- [15] Huang, H.L., Pan, C.C., Hsiao, Y.F., et al. (2018) Associations of Body Mass Index and Diabetes with Hip Fracture Risk: A Nationwide Cohort Study. *BMC Public Health*, **18**, Article No. 1325. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6230-y>
- [16] Kanazawa, I., Notsu, M., Takeno, A., Tanaka, K.I. and Sugimoto, T. (2019) Overweight and Underweight Are Risk Factors for Vertebral Fractures in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **37**, 703-710. <https://doi.org/10.1007/s00774-018-0960-x>
- [17] Fan, Y., Wei, F., Lang, Y. and Liu Y. (2016) Diabetes Mellitus and Risk of Hip Fractures: A Meta-Analysis. *Osteoporosis International*, **27**, 219-228. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3279-7>
- [18] 虎静. 新诊断男性 2 型糖尿病患者血糖波动与骨质疏松症的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1057-1060.
- [19] Kanazawa, I. (2017) Interaction between Bone and Glucose Metabolism [Review]. *Endocrine Journal*, **64**, 1043-1053.
- [20] Asadi-pooya, K. and Uy, E.M. (2019) Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. *Journal of the Endocrine Society*, **3**, 1799-1818.
- [21] Lecka-Czernik, B. (2017) Diabetes, Bone and Glucose-Lowering Agents: Basic Biology. *Diabetologia*, **60**, 1163-1169. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4269-4>
- [22] Kayal, R.A., Siqueira, M., Alblowi, J., McLean, J., Krothapalli, N., Faibish, D., Einhorn, T.A., Gerstenfeld, L.C. and Graves, D.T. (2010) TNF- α Mediates Diabetes-Enhanced Chondrocyte Apoptosis during Fracture Healing and Stimulates Chondrocyte Apoptosis through FOXO1. *Journal of Bone and Mineral Research*, **25**, 1604-1615.
- [23] Benalia, M., Zeller, M., Mouhat, B., Guenancia, C., Yameogo, V., Greco, C., Yao, H., Maza, M., Vergès, B. and Cottin, Y. (2019) Glycaemic Variability Is Associated with Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes and Acute Myocardial Infarction. *Diabetes & Metabolism*, **45**, 446-452.