

# 绝经后2型糖尿病肾病患者炎症因子与骨密度的相关性

于洁<sup>1</sup>, 于婷婷<sup>2</sup>, 张雪娟<sup>3</sup>

<sup>1</sup>青岛市即墨区田横岛省级旅游度假区卫生院, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛市即墨区人民医院, 山东 青岛

<sup>3</sup>青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2021年12月24日; 录用日期: 2022年1月14日; 发布日期: 2022年1月26日

## 摘要

目的: 探讨绝经后2型糖尿病肾病患者血清炎症因子水平与骨密度的相关性。方法: 选择50例2019年1月至2021年3月以来于我院就诊的绝经后2型糖尿病肾病患者, 收集患者的一般临床资料和炎症因子等指标进行相关性分析。结果: 绝经后2型糖尿病肾病患者骨密度与CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6呈负相关( $r$ 值分别为-0.284、-0.174、-0.097, 均 $P < 0.05$ ), 而与IL-1 $\beta$ 、IL-18无明显相关性。结论: 本研究表明绝经后2型糖尿病肾病患者炎症因子水平与骨密度密切相关。

## 关键词

炎症因子, 骨质疏松, 2型糖尿病

# Correlation between Inflammatory Factors and Bone Mineral Density in Postmenopausal Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy

Jie Yu<sup>1</sup>, Tingting Yu<sup>2</sup>, Xuejuan Zhang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Health Center of Tianhengdao Provincial Tourism Resort, Jimo District, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Qingdao Jimo District People's Hospital, Qingdao Shandong

<sup>3</sup>The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 24<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jan. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Jan. 26<sup>th</sup>, 2022

Email: dzhangxue@126.com

## Abstract

**Objective:** To investigate the correlation between serum inflammatory factors and bone mineral density in postmenopausal patients with type 2 diabetic nephropathy. **Methods:** A total of 50 postmenopausal patients with type 2 diabetic nephropathy admitted to our hospital from January 2019 to March 2021 were selected, and their general clinical data and inflammatory factors and other indicators were collected for correlation analysis. **Results:** BMD was negatively correlated with CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6 in postmenopausal patients with type 2 diabetic nephropathy ( $r = -0.284, -0.174, -0.097$ , all  $P < 0.05$ ), but not with IL-1 $\beta$  and IL-18. **Conclusions:** This study indicates that the levels of inflammatory factors are closely related to bone mineral density in postmenopausal patients with type 2 diabetic nephropathy.

## Keywords

Inflammatory Factors, Osteoporosis, Type 2 Diabetes

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. 引言

根据世界卫生组织数据,目前全世界糖尿病患者超过 4.15 亿,预计到 2040 年患病数可能会翻倍[1]。糖尿病是一种复杂的代谢疾病,可以影响不同器官产生相应的并发症,比如肾脏疾病[2]以及骨质疏松[3]。糖尿病肾脏病变是慢性微血管病,可以导致钙磷代谢紊乱[4],女性绝经后雌激素的保护作用降低[5],这两个因素都会加重骨质疏松。炎症因子在糖尿病导致的骨质疏松症中扮演重要角色,本研究主要探讨绝经后 T2DM 肾病患者炎症因子和骨密度的相关性。为高危患者的发病机制提供数据支持。

## 2. 临床资料

### 2.1. 研究对象选择

本研究纳入 2019 年 1 月至 2021 年 3 月在我院住院的 50 例绝经后 2 型糖尿病肾病患者,平均年龄( $63.4 \pm 6.8$ )岁,入选标准:① 绝经后状态定义为闭经超过 2 年;② 2 型糖尿定义为符合 2020 年《中国 2 型糖尿病防治指南》诊断标准[6];③ 糖尿病肾病定义为符合 2021 年《中国糖尿病肾脏病防治指南》肾功能分期在 1~3 期( $GFR \geq 30$ )的患者[7];④ 骨质疏松符合 2019 年《原发性骨质疏松症基层诊疗指南》[8], $T$ 值  $\geq -1.0$  为正常,  $-2.5 < T$ 值  $< -1.0$  为低骨量,  $T$ 值  $\leq -2.5$  为骨质疏松;排除标准:① 除外无原发性肾病及其它原因导致的继发性肾病;② 除外既往有过病理性骨折和创伤性骨折,除外长期服用影响骨代谢药物患者。根据骨密度(Bone mineral density, BMD)水平将糖尿病患者分为 BMD 正常组 25 人和骨质疏松(OP)组 25 人。本研究通过我院伦理委员会批准,且参与者均签署知情同意书。

### 2.2. 数据收集

收集患者一般资料包括绝经时间、身高、体重,计算体重指数(BMI)。所有患者抽取晨起空腹静脉血,应用日立自动生化分析仪检测:空腹血糖(FBG)、C 反应蛋白(CRP),肌酐(SCr),尿素氮(BUN),运用酶

联免疫吸附(ELISIA)法检测肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 18 (IL-18)、脂联素(ADP)水平, 患者脊柱骨密度通过双能 X 线骨密度测定仪(美国)测定。

### 2.3. 统计分析

使用 SPSS 21.0 软件处理数据, 计量资料以均数  $\pm$  标准差表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 不符合正态分布的进行对数转换, 并应用 Pearson 相关系数进行双变量相关分析,  $P < 0.05$  认为差异具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 一般资料的比较

2 组患者在年龄、绝经时间、24 h 尿蛋白方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 在 BMI、FBG、SCr 和 BUN 方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 1)。

**Table 1.** Comparison of basic data in each group

**表 1.** 各组基础资料比较

项目	BDM 正常组	OP 组	P 值
年龄(岁)	65.50 $\pm$ 10.22	72.50 $\pm$ 9.68	<0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.50 $\pm$ 3.43	23.10 $\pm$ 4.19	0.75
绝经时间(年)	11.22 $\pm$ 7.8	18.17 $\pm$ 8.2	<0.05
FBG (mmol/l)	6.56 $\pm$ 0.45	7.10 $\pm$ 0.52	0.34
SCr ( $\mu$ mol/L)	77.26 $\pm$ 13.81	81.78 $\pm$ 14.42	0.23
BUN (mmol/L)	6.25 $\pm$ 3.81	6.59 $\pm$ 3.52	0.78
24 h 尿蛋白(mg)	312.87 $\pm$ 437.93	695.85 $\pm$ 478.46	0.04

### 3.2. 炎症因子水平的比较

2 组绝经后 2 型糖尿病肾病患者, CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-18 及 ADP 均增高, 2 组患者在 CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 而 IL-1 $\beta$ 、IL-18 及 ADP 的变化无统计学意义(均  $P > 0.05$ ) (见表 2)。

**Table 2.** Comparison of inflammatory factors in each group

**表 2.** 各组炎症因子的比较

项目	BDM 正常组	OP 组	P 值
CRP mg/L	6.75 $\pm$ 1.97	11.18 $\pm$ 1.33	<0.05
TNF- $\alpha$ pg/mL	8.17 $\pm$ 3.92	12.57 $\pm$ 3.12	<0.05
IL-6 pg/mL	1.10 $\pm$ 0.67	2.87 $\pm$ 0.30	<0.05
IL-1 $\beta$ pg/mL	1.23 $\pm$ 0.62	1.71 $\pm$ 0.75	0.58
IL-18 pg/mL	185.56 $\pm$ 21.79	188.48 $\pm$ 18.85	0.67
ADP ng/mL	11.6 $\pm$ 3.18	13.6 $\pm$ 3.62	0.06

### 3.3. 骨密度与炎症因子相关性分析

以骨密度与血清炎症因子 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-18 作相关性分析,结果显示骨密度与 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 呈负相关( $r$  值分别为-0.284、-0.174、-0.097, 均  $P < 0.05$ ), 而与 IL-1 $\beta$ 、IL-18 无明显相关性(见表 3)。

**Table 3.** Correlation between bone mineral density and inflammatory factors

**表 3.** 骨密度与炎症因子相关性

项目	$r$ 值	P 值
CRP mg/L	-0.284	<0.05
TNF- $\alpha$ pg/mL	-0.174	<0.05
IL-6 pg/mL	-0.097	<0.05
IL-1 $\beta$ pg/mL	-0.039	0.73
IL-18 pg/mL	-0.022	0.48

## 4. 讨论

年龄是骨质疏松的发展的一个非常重要的因素,本研究证实了这个观点,两组患者在年龄上有显著差异。雌激素可以对抗骨质疏松,对于老年患者是一个重要的保护作用[9],在我们的研究中虽然没有直接检测患者雌激素的含量,但我们发现随着患者绝经时间的延长患者骨密度下降明显,间接证明了雌激素的重要性。

肾脏是调节钙和磷代谢的重要器官,参与骨化三醇和甲状旁腺激素的产生[10]。本研究显示两组患者在 SCr 和 BUN 之间没有显著差异,但在 24 h 尿蛋白存在显著差异,血糖对肾脏微血管的作用,会导致蛋白尿的产生,作为糖尿病最重要的并发症,预防和管理 T2DM 患者肾脏病变,延缓肾脏的进展,对于改善骨质疏松也尤为重要。

T2DM 患者血糖控制不佳,易导致氧化应激反应,常伴有炎症细胞因子改变,Narimiya 等发现 IL-6 炎症因子表达增高,可以激活破骨细胞,可能会在加重骨质疏松[11]。Stavros C Manolagas 等认为 IL-6 和 TNF- $\alpha$  这两种细胞因子可能与骨质流失有关[12]。有研究显示 CRP 在 1~2 mg/l 时骨折风险最低,随着 CRP 水平的增高骨折风险随之增高[13]。本研究患者中 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-18 均增高,骨质疏松组 CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 增加更显著。通过骨密度与炎症因子相关性的研究发现骨密度与 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 呈负相关。ADP 是一种生物活性肽,ADP 的分泌和 T2DM 与血脂异常等疾病相关。有研究发现 ADP 水平与 BMD 呈负相关[14]。本研究中 2 组患者 ADP 无显著差异,可能和目标对象都是 T2DM 患者有关。

## 5. 总结

综上所述,绝经后 2 型糖尿病肾病患者骨密度与炎症因子存在相关性,降低炎症因子水平可能在治疗骨质疏松方面有重要作用,测定其水平可以预测骨质疏松。

## 利益冲突

本人与其他作者宣称没有任何利益冲突,未接受任何不当的职务或财务利益。

## 作者贡献声明

于洁负责文章撰写；张雪娟负责总体修改；于婷婷参与数据收集、分析等。

## 参考文献

- [1] Schacter, G.I. and Leslie, W.D. (2017) Diabetes and Bone Disease. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, **46**, 63-85.
- [2] Song, K.H., Jeong, J.S., Kim, M.K., *et al.* (2019) Discordance in Risk Factors for the Progression of Diabetic Retinopathy and Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, **10**, 745-752. <https://doi.org/10.1111/jdi.12953>
- [3] Raška Jr, I., Rasková, M., Zikán, V., *et al.* (2017) Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Central European Journal of Public Health*, **25**, 3-10. <https://doi.org/10.21101/cejph.a4717>
- [4] 苏木珍. 2 型糖尿病肾病与无肾病患者骨密度及血清 PTH 变化随机对照研究[J]. 白求恩医学杂志, 2017, 15(2): 192-193.
- [5] Patsch, J.M., Burghardt, A.J., Yap, S.P., *et al.* (2013) Increased Cortical Porosity in Type 2 Diabetic Postmenopausal Women with Fragility Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, **28**, 313-324. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1763>
- [6] 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): 95.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版) [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(4): 23.
- [8] 中华医学会. 原发性骨质疏松症基层诊疗指南(2019 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(4): 304-315.
- [9] Montagnani, A., Gonnelli, S., Alessandri, M. and Nuti, R. (2011) Osteoporosis and Risk of Fracture in Patients with Diabetes: An Update. *Aging Clinical & Experimental Research*, **23**, 84-90. <https://doi.org/10.1007/BF03351073>
- [10] Thomas, M.C., Brownlee, M., Susztak, K., *et al.* (2015) Diabetic Kidney Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, 15018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18>
- [11] Narimiya, T., Kanzaki, H., Yamaguchi, Y., *et al.* (2019) Nrf2 Activation in Osteoblasts Suppresses Osteoclastogenesis via Inhibiting IL-6 Expression. *Bone Reports*, **11**, Article ID: 100228. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2019.100228>
- [12] Manolagas, S.C. (2010) From Estrogen-Centric to Aging and Oxidative Stress: A Revised Perspective of the Pathogenesis of Osteoporosis. *Endocrine Reviews*, **31**, 266-300. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0024>
- [13] Ahmadi-Abhari, S., Luben, R.N., Wareham, N.J., *et al.* (2013) C-Reactive Protein and Fracture Risk: European Prospective Investigation into Cancer Norfolk Study. *Bone*, **56**, 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.05.009>
- [14] Richards, J.B., Valdes, A.M., Burling, K., *et al.* (2007) Serum Adiponectin and Bone Mineral Density in Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 1517-1523. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2097>