

非胰岛素依赖型糖尿病患者骨量及钙磷代谢的改变

李强 张中起 刘丽娜 于云霞 李孟兰 孙予倩

摘要 本文对 46 例 NIDDM 病人(男 25 例,女 21 例,年龄 51.5 ± 7.5 岁)和 16 例与之相匹配的健康人测定了 BMC、BMD、血清钙、磷、AKP、血糖、FRM 和胰岛素,尿中钙、肌酐和 Hyp。结果显示 NIDDM 患者不论男、女的 BMC、BMD 均显著低于正常对照组,血清钙、磷正常,提示 NIDDM 的骨量降低可能不伴有骨软化,而以骨质疏松为特点。NIDDM 组的 Uca/Ucr 明显升高(0.23 ± 0.21 比 0.14 ± 0.08 , $P < 0.05$),并且与血糖和血清果糖胺浓度呈正相关($r = 0.32$ 和 0.41 , $P < 0.05$),提示 NIDDM 出现骨量降低与高尿钙有关,而且高血糖引起高尿糖状态所致渗透性利尿很可能是高尿钙的主要原因之一。因此,有效地控制高血糖,将减少尿中钙、磷的丢失并预防 NIDDM 患者骨质疏松的发生。本研究还发现 NIDDM 患者 BMD 与 FBG 无关($r = 0.19$, $P > 0.05$),与 FRM 呈负相关($r = -0.26$, $P < 0.05$),与 INS 呈正相关($r = 0.29$, $P < 0.05$),提示残余的 INS 分泌量和代谢控制的质量是影响 NIDDM 患者骨量的主要因素。所以,本研究认为良好的糖尿病控制,特别是予以适量胰岛素,对 NIDDM 患者骨质疏松确有益处。

关键词 骨质疏松 非胰岛素依赖型糖尿病 骨量减少 钙磷代谢 胰岛素

The alterations of bone mass and calcium-phosphorus metabolism from patients with niddm

Li Qiang, Zhang Jinchao, Liu Lina, et al.

(Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital,
Harbin Medical University, Harbin, China, 150086)

Abstract BMC and BMD, the serum levels of Ca, P, AKP, GLU, FRM and INS, the urinary levels of Ca, Cr and Hyp from 46 patients with NIDDM (male 25, female 21, age 51.5 ± 7.5 yrs) and 46 age-and sex-matched controls were measured. The results showed that the BMC and BMD from the diabetics, both males and females, reduced compared with those from the controls. The serum Ca and P were normal in both groups. These indicate that the decrease in BMC and BMD from the diabetics may result from osteoporosis rather than osteomalacia. Uca/Ucr in the diabetic group was significantly higher than that in the control (0.23 ± 0.21 vs 0.14 ± 0.08 , $P < 0.05$), and positively correlated with the concentrations of blood glucose and FRM ($r = 0.32$ and 0.41 , $P < 0.05$), indicating that bone loss in diabetics relate to hypercalcinuria. Osmotic diuresis caused by hyperglycemia may be one of the major factors for hypercalcinuria. Good control of hyperglycemia, therefore, will decrease calcium and phosphorus loss from urine and prevent osteoporosis in the patients with NIDDM. The results also showed that the BMD from the diabetics had no correlation with the levels of BGs ($r = 0.19$, $P > 0.05$), and had negative correlation with the levels of FRM ($r = -0.26$, $P < 0.05$), positive correlation with the levels of INS ($r = 0.29$, $P < 0.05$). The results indicate that the impaired ability of insulin secretion of β cells and poor control of hyperglycemia may be responsible for the bone mass loss, suggesting optimal diabetic control, especially adequate insulin administration, is certainly beneficial for osteoporosis in patients with NIDDM.

Key Words Osteoporosis NIDDM Bone loss Calcium-Phosphorus metabolism Insulin

非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者的骨折发生率明显增高,大多数病人常在轻度外伤情况下即可发生骨折,而且骨折愈合缓慢。1976 年 Levin 等^[1]、1981 年 Shorez 等^[2]均报告糖尿病病人中约 60%骨密度降低。NIDDM 和骨质疏松均为常见内分泌代谢疾病,为此本研究探讨了 NIDDM 对骨量及钙磷代谢的影响,以期预防骨折综合征的发生和治疗糖尿病性骨质疏松提供理论依据。

1. 材料和方法

1.1 研究对象

(1) NIDDM 组:共收集 NIDDM 46 例,其中男 25 例,女 21 例,年龄 44~59 岁,平均 51.5 ± 7.5 岁,依据 WHO 标准进行诊断。受试者无微血管并发症的临床表现及酮症酸中毒,无长期卧床、制动、骨关节疾病和肝、肾疾病史,否认服用激素、维生素 D 和钙剂史。

(2) 正常对照组:与 NIDDM 组的年龄、性别相匹配的健康人 46 例,受试者无肝、肾疾病及糖尿病家族史。

1.2 研究指标

(1) 骨量测定:应用单光子吸收测定法,分别于病人左前臂远端 1/5 尺、桡骨测定骨矿物质含量密度(BMC、BMD),批内和批间变异系数分别为 2% 和 4%。

(2) 血液生化分析:①糖尿病控制指标:测定空腹血糖(FBG)、餐后 2 小时血糖、血清果糖胺(FRM),药盒购自上海化学试剂厂,批内和批间变异系数分别为 2.9% 和 6.8%。②钙磷代谢指标:测定血钙(Ca)、血磷(P)、碱性磷酸酶(AKP),药盒购自北京中生生物工程高技术公司,批内和批间变异系数分别为 0.9% 和 2.3%。

(3) 血清放免分析:测定空腹血清游离胰岛素(FINS)和餐后游离胰岛素,药盒购自华西糖尿病科学技术开发研究所,批内和批间变异系数分别为 4.7% 和 5.5%。

(4) 尿液分析:测定尿钙(Uca)、尿肌酐(Ucr)、羟脯氨酸(Hyp),药盒购自美国 Beckman 公司,批内和批间变异系数分别为 3.7%

和 4.6%。

1.3 统计学处理

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,指标间分析采用直线相关分析。

2. 结果

2.1 骨量

将与年龄、性别相匹配的健康人正常值低值规定为骨量减少。NIDDM 组中男、女患者的 BMC、BMD 均明显低于正常对照组(表 1)。

表 1 骨密度测定值($\bar{x} \pm s$)

组 别	男		女	
	BMC(g/cm)	BMD(g/cm ²)	BMC(g/cm)	BMD(g/cm ²)
NIDDM	$1.02 \pm 0.17^*$	$0.61 \pm 0.07^*$	$0.81 \pm 0.15^*$	$0.59 \pm 0.09^*$
正常对照	1.26 ± 0.24	0.68 ± 0.12	0.98 ± 0.22	0.66 ± 0.11

* 与正常对照组相比, $P < 0.05$,下同

2.2 血液生化、放免分析(表 2)

表 2 血液生化、放免分析的结果($\bar{x} \pm s$)

指 标	NIDDM	正常对照
空腹血糖(mmol/L)	$10.25 \pm 3.67^*$	4.74 ± 0.89
餐后 2h 血糖(mmol/L)	$21.76 \pm 4.35^*$	6.91 ± 0.32
血清果糖胺(mmol/L)	$2.54 \pm 0.29^*$	1.43 ± 0.21
空腹胰岛素(mU/L)	$7.16 \pm 2.37^*$	8.04 ± 2.56
餐后胰岛素(mU/L)	$19.37 \pm 4.69^*$	41.53 ± 5.64
血钙(mmol/L)	2.35 ± 0.19	2.39 ± 0.16
血磷(mmol/L)	1.37 ± 0.29	1.40 ± 0.22
碱性磷酸酶(U/L)	$166.38 \pm 2.65^*$	105.17 ± 2.03

2.3 尿液分析(表 3)

表 3 尿液生化分析的结果($\bar{x} \pm s$)

指 标	NIDDM 组	正常对照组
Uca/Ucr	$0.23 \pm 0.21^*$	0.14 ± 0.08
Hyp(mg/24h)	$5.86 \pm 2.65^*$	4.42 ± 2.03

2.4 相关分析(表 4)

3. 讨论

在 NIDDM 患者中,由于体内既有糖代谢

表4 各种指标间的直线相关分析

	r	P
FBG 与 Uca	0.12	<0.05
FRM 与 Uca	0.41	<0.05
BMD 与 FBG	0.19	>0.05
BMD 与 FRM	-0.26	<0.05
BMD 与 INS	0.29	<0.05
BMD 与 Ca	0.17	>0.05
BMD 与 P	0.16	>0.05

障碍也有蛋白质、脂肪代谢障碍,可使骨的生成及骨对营养物质的吸收失调,成骨细胞活性减弱,破骨细胞活性相对增强,出现负钙平衡,发生骨质病变。本研究发现 NIDDM 患者不论男、女的 BMC、BMD 均显著低于正常对照组,血清钙、磷正常,提示 NIDDM 的骨量降低可能不伴有骨软化,而以骨质疏松为特点。由于骨量的减少,NIDDM 患者经常出现腰酸背痛、周身骨痛、乏力等症状,而且容易发生骨折,均可能与钙磷代谢紊乱、骨量减少引起骨质疏松有关。

本研究发现,NIDDM 组的 Uca/Ucr 明显增高,并且与血糖浓度及血清果糖胺浓度呈正相关,提示 NIDDM 出现骨量降低与高尿钙有关,而且高血糖引起高尿糖状态所致渗透性利尿很可能是高尿钙的主要原因之一。其可能的机制是:(1)NIDDM 患者的血糖浓度增高,尿糖排泄增多,由于大量的尿量及渗透性利尿,使大量的钙、磷从尿中排出,肾小管回吸收钙、磷减小,肾丢失钙、磷过多,骨质形成减少。(2)NIDDM 时红细胞膜钙泵活性下降。1986 年 Gronda 等首次报告血糖控制极差的糖尿病患者红细胞膜钙泵活性明显低于正常人。1987 年 Schaefer 发现糖尿病患者红细胞膜钙泵的基础活性和钙调蛋白激活活性均明显下降。1988 年 Schaefer 进一步证实糖尿病时红细胞膜钙泵活性与糖化血红蛋白呈明显负相关。(3)NIDDM 时 1 α -羟化酶的活性受限,致使活性维生素 D 生成障碍。因此,有效地控制高血糖,将减少尿中钙、磷的丢失,对维持 NIDDM 患者钙磷平衡及有效地防止骨质疏松的发生具有临床意义。

1979 年 McNair 等^[3]发现糖尿病患者在临床起病时骨质疏松即已存在,骨矿物质含量与

病程无关,而与空腹血糖呈负相关。1988 年 Verhaeghe 等^[4]观察到糖尿病母体内的胎儿在妊娠早期骨的形成和重建就有明显异常。同年 Shino 等^[5]报告在胰岛素缺乏时,骨吸收多于骨形成,尿中 Hyp 排出量明显增多。因此,有学者提出了骨量减少可能是糖尿病基础病变的一部分而不是糖尿病的慢性合并症的观点。1992 年张新州等^[5]发现糖尿病鼠 BMD 和 BMC 均显著低于正常鼠。1993 年刘丽森等^[7]证实 BMD 与病程无关,与 FBG、GHb 呈负相关。1994 年张新州等^[8]报告血糖、胰岛素、糖化血红蛋白等对骨量无影响。本研究发现 NIDDM 患者 BMD 与 FBG 无关,与 FRM 呈负相关,与 INS 呈正相关,提示残余的 INS 分泌量和代谢控制的质量是影响 NIDDM 患者骨量的主要因素,其原因可能是 NIDDM 患者胰岛素不足,葡萄糖氧化不利,抑制蛋白质分解,而且刺激骨氨基酸吸收和胶原组织合成,抑制腺苷酸环化酶和 cAMP 合成,使骨氨基酸减少,骨盐沉着减少,致使骨形成减弱。至于 BMD 与 FBG 无关,则可能是由于空腹血糖仅仅反映机体短期血糖变化,而骨质疏松的形成却是一个缓慢的长期的过程。所以,本研究认为对 NIDDM 中体内残余 β 细胞少、胰岛素分泌量不足,经饮食控制、适量锻炼及口服降糖药不能取得满意疗效者,应及时予以适量的胰岛素治疗。

参考文献

1. Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV, et al. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med*, 1976, 229:241.
2. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, et al. Osteopenia in juvenile diabetes. *Calcif Tissue Int*, 1981, 33:155.
3. McNair P. Bone mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol*, 1979, 90:463.
4. Verhaeghe J, Bouillon R, Lissens W. Diabetes and low Ca-P diet have opposite effects on adult and fetal bone mineral metabolism. *Am J Phys*, 1988, 254:E496.
5. Shino A. Suppressive effect of ipriflavone on bone depletion in the experimental diabetic rat: dose response of ipriflavone. *Life Sci*, 1988, 42:1123.

(下转第 100 页)

研究提供了可比条件。所以,该实验模型具有较好的实用价值。在此模型基础上,将 BMP 直接植入主骨缺损处,BMP 以酸解鼠尾胶原作基质和缓释系统。文献证实鼠尾胶原无诱导成骨作用^[7]。28 天后检查结果表明,血清钙浓度上升,骨形成的标志物碱性磷酸酶活性升高。说明 BMP 参与了骨形成的代谢过程。

本实验的组织学、细胞学及骨组织形态计量学参数更进一步证实 BMP 的促进骨形成作用。Sato 和 Urist,Prolo 和 Rodrigo 先后报道了 BMP 可诱导具有潜在分化能力的血管周围间质细胞^[2]和骨髓内的间质细胞^[1]分化成为软骨细胞,进一步形成骨组织。并且,骨髓间质细胞对 BMP 的敏感性要比其他部位的间充质细胞高^[3]。BMP 与间充质细胞膜上表面受体结合后,产生电位变化,激活靶细胞内基因调节因子,使基因重组,以有利于软骨—骨细胞 DNA 的合成^[8]。本实验证实,在去神经支配的条件下,BMP 亦可促进上述细胞活动,直至成骨。Takagi 等人在成年大鼠的头颅骨上造成直径 8mm 的骨缺损,然后植入 BMP,4 周后即可见骨缺损修复,有血窦和板层骨形成^[4]。本实验中 BMP 是在去神经和骨质疏松的条件下发生作用的,其作用强度不如在正常组织缺损内所起

的作用大。这种差别可能与神经营养、骨代谢信号减少有关。

参 考 文 献

- 1 白希清主编. 病理学(下册). 第 2 版. 北京:科学出版社,1992,917
- 2 Sato K, and Urist MR. Bone morphogenetic protein induced cartilage development in tissue culture. J Clin Orthop, 1984; 183: 180.
- 3 Prolo DJ, and Rodrigo JJ. Contemporary bone graft physiology and surgery. J Clin Orthop, 1985, 200: 322.
- 4 Takagi K, and Urist MR. The role of bone marrow in bone morphogenetic protein-induced repair of femoral massive diaphyseal defects. J Clin Orthop, 1982, 171: 224.
- 5 郑启新,朱通伯. 牛骨形态形成蛋白的提取及异位诱导成骨的研究. 同济医科大学报, 1989, (2): 99.
- 6 于顺禄,魏典,叶伟胜,等. 实验家兔骨折愈合骨组织形态计量学研究. 中华骨科杂志, 1991, 11(4): 294.
- 7 吴祖尧. 骨形态形成蛋白的最近进展. 中华骨科杂志, 1991, 11(3): 211.
- 8 Urist MR, Delange RJ, Finerman GAM. Bone cell differentiation and growth factors. Science, 1983, 220: 680.