

糖尿病患者骨代谢研究

张国英 薛延 宋慧 何玉香 褚为靖 翟文秀

摘要 本文测定 74 例糖尿病住院患者的血 Ca、P、AKP、BGP、24 小时尿 HOP 及腰椎 2~4 正位骨密度(BMD), 结果(1)糖尿病患者血 Ca、P、AKP 与正常对照无显著差异, 并且胰岛素依赖型糖尿病组(IDDM)与非胰岛素依赖型糖尿病组(NIDDM)之间也无显著差异。(2)血 BGP 变化, 在 IDDM 组, 20~39 岁的女性和 40~59 岁的男性 BGP 低于正常对照, NIDDM 组 60 岁以上的女性患者 BGP 也明显低于正常对照, 而在 20~39 岁的男女患者 BGP 却高于正常对照。(3)糖尿病患者尿 HOP 高于正常对照, 并且 IDDM 组与 NIDDM 组比较也有显著差异。(4)骨质疏松发生率 IDDM 组高于 NIDDM 组, 而骨量减低发生率 NIDDM 组高于 IDDM 组。初步探讨了糖尿病性骨质疏松的发病机制。

关键词 糖尿病 骨钙素 羟脯氨酸 骨密度

A study on bone metabolism in diabetic patients

Zhang Guoying, Xue Yan, Song Hui, He Yuxiang, Chu Weijing and Zhai Wenxiu

Department of Endocrinology, Ji Shui Tan Hospital, Beijing 100035, China

Abstract The levels of serum Ca, P, AKP, BGP, and 24 hour urine HOP and lumbar spine BMD were determined in 74 diabetic patients.

The results demonstrated that the levels of serum Ca, P, AKP were normal in both IDDM and NIDDM groups; serum BGP level in 20~39 year-old females and 40~59 year-old males with IDDM was lower than that in normal controls, that in over 60 year-old females with NIDDM was lower and that in 20~39 year-old males and females with NIDDM was higher than that in normal controls; and the 24 hour urine HOP was higher than that in normals, and that in IDDM group was higher than in NIDDM group. The incidence of osteoporosis in IDDM group was higher than that in NIDDM group. But the incidence of osteopenia in NIDDM group was higher than that in IDDM group. The mechanism of osteoporosis in the diabetic patients is discussed.

Key words Diabetes mellitus Osteocalcin Hydroxyproline Bone mineral density

糖尿病患者的骨质疏松已对糖尿病人的身心健康造成相当大的危害, 因此, 及早诊断是十分必要的。本文报告了 74 例糖尿病患者血钙、磷、碱性磷酸酶(AKP)、骨钙素(BGP)、24 小时尿羟脯氨酸(HOP)及骨密度(BMD)等骨代谢指标的测定结果, 以探索糖尿病患者骨代谢的规律。

1 对象与方法

1.1 对象: 选择不伴有肝、肾功能损害及感染的糖尿病住院患者 74 例, 年龄 21~70 岁, 其中胰岛素依赖型糖尿病患者(IDDM)29 例(男 19 例, 女 10 例), 非胰岛素依赖型糖尿病患者(NIDDM)45 例(男 25 例, 女 20 例), 均符合 1980 年 WHO 糖尿病诊断标准, 并以无肝肾及内分泌疾病的健康人体为对照组。

1.2 血钙、磷、AKP 测定: 分别采用 MTB 比色法、钼酸铵显示法及连续监测法。

1.3 血 BGP 的测定: 采用我院放免室建立的骨钙素测定的方法, 批内批间 CV 分为 2.5% 和 10%。

1.4 24小时尿HOP测定^[1],采用郑少雄的改良法,批内批间CV分别为4.5%和8.3%。

1.5 BMD测定:采用美国Norland公司XR-26型双能X射线骨密度仪(DEXA),其准确性0.5~1%,精密度1~2.5%,测定患者腰椎2~4正位BMD。BMD低于同性别健康人峰值的1~2.5s为骨量减低,低于2.5s为骨质疏松^[2]。

1.6 统计方法:血Ca、P、AKP、BGP及24小时尿HOP结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验及方差分析。骨量减低、骨质疏松计算发生百分率,组间比较采用卡方检验。

2 结果

2.1 血清钙、磷、AKP水平的比较(表1)

糖尿病患者血钙、磷、AKP与对照组比较无差异($P>0.05$),并且IDDM与NIDDM比较也无差异($P>0.05$)。

表1 血Ca、P、AKP的测定结果($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组		IDDM 组		NIDDM	
	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$
血钙(mmol/L)	285	2.3 ± 0.2	29	2.36 ± 1.52	45	2.36 ± 1.13
血磷(mmol/L)	285	1.8 ± 0.3	29	1.50 ± 0.23	45	1.71 ± 0.19
AKP(IU/L)	285	57.4 ± 23.7	29	54.04 ± 29.64	45	55.90 ± 26.21

表2 血BGP的测定结果(ng/ml)

性 别	对照组		IDDM 组		NIDDM 组	
	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$
20~39岁:						
男	39	14.0 ± 5.0	4	12.58 ± 1.71	3	34.0 ± 2.04△
女	80	13.5 ± 11.5	3	6.05 ± 0.35△	3	23.3 ± 3.06△
40~59岁:						
男	41	12.9 ± 8.4	10	7.12 ± 2.11△△	15	9.67 ± 7.95
女	87	9.9 ± 4.5	7	11.41 ± 9.73	10	7.97 ± 5.47
60岁以上:						
男	35	8.7 ± 5.7	5	11.1 ± 9.50	7	6.50 ± 4.79
女	56	8.9 ± 4.8	—	—	7	5.01 ± 2.88△△

与正常比较:△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;IDDM与NIDDM比较:△△ $P<0.01$

2.2 血清BGP水平的比较(表2)

IDDM组20~39岁的女性和40~59岁的男性BGP明显低于正常对照组(P 分别为 <0.05 和 <0.01);NIDDM组60岁以上的女性BGP明显低于正常对照组($P<0.01$),而20~39岁的男女患者BGP却高于对照组。经方差分析20~39岁的IDDM患者的BGP明显低于同龄的NIDDM患者($P<0.01$)。

2.3 24小时尿HOP水平的比较可见,对照组 18.8 ± 5.3 ($n=20$);IDDM组 34.2 ± 2.66 ($n=17$);NIDDM组 30.5 ± 22.7 ($n=43$)。IDDM组和NIDDM组分别与对照组比较, P 值分别为 <0.05 和 <0.01 。

74例病人中有60例病人测定了24小时尿中HOP,其结果均高于正常对照,并且IDDM组与NIDDM组比较,经方差分析 $P<0.05$ 。

2.4 腰椎正位骨量减少与骨质疏松发生率的比较(表3)

74例病人中有64例病人测定了腰椎2~4正位BMD,骨质疏松发生率IDDM组高于NIDDM组,而骨量减低的发生率NIDDM组高于IDDM组,但经卡方检验,两组之间无显著差异。

表3 骨量减低和骨质疏松症的发生率

组别	n	骨量 减低	百分比	骨质 疏松症	百分比
		(例数)	(%)	(例数)	(%)
IDDM	19	4	21	7	36.8
NIDDM	45	14	31.1	7	15.56

3 讨论

3.1 糖尿病的骨质疏松发生的机制,目前还不十分清楚。有人认为是由于成骨细胞活性减低造成骨形成减少,骨吸收大于骨形成而导致骨质疏松^[5]。BGP是由成骨细胞合成、分泌的,反映骨转换的一项特异生化指标^[4]。已有报道,在糖尿病人,BGP是降低的^[3]。动物试验则提示^[5],糖尿病时,血浆BGP减低是由于成骨细胞合成功能减低及细胞数减少。可是,造成胰岛素对成骨细胞的刺激减低或细胞功能下降的原因并不清楚^[3]。本组资料观察到,与正常对照组

比较,在 IDDM 组 20~39 岁的女性和 40~59 岁的男性患者及 60 岁以上的 NIDDM 组女性患者,BGP 是减低的;而与同龄 NIDDM 患者比较,20~39 岁的 IDDM 患者 BGP 也是降低的。所以,血浆 BGP 的测定,对诊断糖尿病人骨质疏松有一定的临床指导意义。但也观察到,在 20~39 岁的 NIDDM 患者,BGP 却是升高的,表明其骨转换增强,与以往文献报道不一致^[6],由于病例数较少,目前还不能做出结论,有待进一步观察。

3.2 胰岛素还能够影响成骨细胞对胶原的合成。Umpierrez 通过对糖尿病大鼠的观察^[7],认为糖尿病胶原生成减少与胰岛素、胰岛素样生长因子-1、营养等多方面因素有关,其中 31~32%是因营养条件差,68~69%是由于糖尿病本身产生的物质如葡萄糖、 β -羟丁酸的影响。还有人通过糖尿病人的成纤维细胞培养^[8],发现氨基多糖增多可导致胶原结构异常。HOP 是一种非必需氨基酸,是机体内胶原组织的主要成分之一,它已成为衡量人体或其它有机体胶原组织代谢和骨吸收的重要指标^[1]。本组资料显示两组糖尿病患者 HOP 排出量均明显高于正常对照组,并且 IDDM 病人比 NIDDM 病人的 HOP 排出量更高,由此提示:糖尿病人因为胰岛素的缺乏或是胰岛素受体的缺陷,而使胶原组织,尤其是骨胶原组织代谢加速,即骨吸收增强,这是糖尿病骨吸收增强的主要表现。

3.3 作者还测定了 64 例糖尿病患者的腰椎 2~4 正位 BMD,其结果 IDDM 组骨质疏松的发生率高于 NIDDM 组,而骨量减低的发生率 NIDDM 组高于 IDDM 组,但骨量减低总的发生率 IDDM 组却高于 NIDDM 组。尽管引起 BMD 改变的因素很多,但是在糖尿病性骨质疏松,作者则以为 BMD 改变可能与以下两个因素有关:(1)与一部分糖尿病患者处于 VitD 缺乏状态有关^[9],使肠道 Ca、P 吸收降低;(2)与

胰岛素、胰岛素样生长因子(IGF)有关,在研究中发现,胰岛素能促进骨细胞增殖,还由于糖尿病患者有蛋白质代谢紊乱,体内处于负氮平衡状态,可引起 IGF-1 分泌减少,有人已提示 IGF 系统调节紊乱是骨质疏松症的重要病理机制之一^[10],IGF 系统对骨代谢有重要的调节作用,尤其是对骨细胞微环境内的调节作用。由此也可以解释了为什么 IDDM 组的骨质疏松发生率高于 NIDDM 组的现象。

作者对糖尿病患者的血 Ca、P、AKP 也进行了测定,其结果与正常对照无差异,所以要及早发现病人是否患有骨质疏松,应做全面的检查,包括血 BGP、尿 HOP 及 BMD 等测定。

参 考 文 献

- 1 郑少雄. 血尿酸酶法测定的方法改进. 中华检验学杂志,1983,6(3):133.
- 2 Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res, 1994, 9(8):1137.
- 3 Rico H, Hernandez ER, Cabranes JA, et al. Suggestion of a deficient osteoblastic function in diabetes mellitus. Calcif Tissue Int, 1989, 45:71.
- 4 孟昭亨. 骨钙素及其临床意义. 中华内分泌代谢杂志, 1992, 8(1):41.
- 5 Verhaeghe J, VanHerck E, Van Bree R, et al. Osteocalcin during the reproductive cycle in normal and diabetic rats. J Endoc, 1989, 120:143.
- 6 Pietschmann P, Scherthaner G, Woloszczuk W. Decreased serum osteocalcin levels in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, 1987, 30(7):570.
- 7 Umpierrez GE, Goldstein S, Phillips LS, et al. Nutritional and hormonal regulation of articular collagen production in diabetic animals. Diabetes, 1989, 38:758.
- 8 赵源. 儿童糖尿病的骨关节表现. 国外医学内分泌分册, 1989, 9(1):34.
- 9 薛延, 李文青, 褚为靖, 等. 维生素 D 代谢产物与代谢性骨病. 北京医科大学学报, 1991, 23(2):135.
- 10 丁桂芝. 类胰岛素生长因子对骨代谢的调节作用. 中国骨质疏松杂志, 1995, 1(1):73.