

糖尿病肾病患者血清骨钙素的变化研究

胡肇衡 张红杰 毛腾淑

摘要 **目的:**虽然糖尿病的骨量减少的病因学和病理生理学还不清楚,糖尿病并发骨质量丢失已经引起注意。通过检测糖尿病患者反映骨形成的生化标志血清骨钙素以研究糖尿病肾病的骨代谢改变。**方法:**用放射免疫法测定317例糖尿病患者和60例正常人的血清骨钙素水平,糖尿病患者按 Mogensen 方法将肾脏病变不同阶段分为5组。**结果:**糖尿病患者血清骨钙素水平显著低于正常对照组(4.04 ± 1.74 vs 5.48 ± 1.51 ng/ml, $P < 0.001$)。按糖尿病肾病程度分组后 I ~ V 组分别为 4.19, 4.35, 3.47, 3.30, 3.74 ng/ml, 随 DN 病程的进展逐步降低,但 V 组(氮质血症期)的骨钙素并不低于 III 组(早期糖尿病肾病期)和 IV 组(糖尿病肾病期)。**结论:**糖尿病患者血清骨钙素水平降低提示成骨细胞活性减低,骨形成减少。在糖尿病合并微血管病变,尿白蛋白排出量增加时血清骨钙素水平下降更显著。继发性甲状旁腺机能亢进和骨转换率的增加,可能是造成氮质血症组的骨钙素不低于 III 组和 IV 组的原因。

关键词 糖尿病肾病 骨钙素 骨质疏松

Changes of serum osteocalcin in patients with diabetic nephropathy

Hu Zhaoheng, Zhang Hongjie and Mao Tengshu

Department of Endocrinology, People's Hospital, Beijing Medical University, Beijing 100044, China

Abstract The complication of bone mass loss has been observed in diabetes, however, the etiology and pathophysiology of diabetic osteopenia are still unclear. Serum levels of osteocalcin, which is a biochemical maker of bone formation and bone remodeling, were measured in subjects with diabetes mellitus to investigate the alteration of calcium/bone metabolism in diabetic nephropathy (DN). **Methods:** Serum levels of osteocalcin were measured by radioimmunoassay in 317 patients with diabetes and 60 control subjects. The patients with diabetes were divided into 5 groups according to the different stages in diabetic nephropathy described by Mogensen. **Results:** Serum levels of osteocalcin were significantly lower in groups of diabetic patients than in the control group (4.04 vs 5.48 ng/ml, $P < 0.001$). Serum levels of osteocalcin were gradually decreased with advancing stages of diabetic nephropathy (4.19 , 4.35 , 3.47 , 3.30 , 3.74 ng/ml), but the osteocalcin in group 5 (renal failure) were not lower than in group 3 (incipient DN) and group 4 (overt DN). **Conclusion:** The decrease of serum osteocalcin levels suggest that osteoblast function is significantly decreased in diabetic patients. In diabetic patients with microvascular complications, serum osteocalcin levels decrease significantly with increasing albuminuria excretion. The fact that serum osteocalcin levels are not lower in diabetic patients with renal function failure is attributed to the secondary hyperparathyroidism and increased rate of bone turnover.

Key words Diabetic nephropathy Osteocalcin Osteoporosis

糖尿病患者的骨质疏松随着其发病率的升高逐渐受到重视。骨钙素(Osteocalcin, BGP)是由成骨细胞产生和分泌的一种激素样多肽,它是反映骨代谢的一种特异、敏感的生化指标。本文应用放射免疫法测定了317例糖尿病患者的骨钙素水平,并探讨了糖尿病性肾病不同阶段的变化规律和临床意义。

1 材料和方法

1.1 对象

317观察病例为本科住院糖尿病患者,男168人,女149人,年龄 52.8 ± 13.2 岁,病程 6.6 ± 6.4 年。糖尿病按WHO1985年标准诊断,其中I型69例,II型248例。观察病例均无钙磷代谢性疾病,无非糖尿病性肾病,无服用含钙磷及影响钙磷代谢的药物。将患者参照Mogensen的方法^[1]按糖尿病肾病(DN)程度分为5组: I组(高滤过组),肾小球滤过率(GFR) $> 130 \text{ml/min}$; II组(尿白蛋白排泄量正常组),尿白蛋白排泄量(UAE) $< 30 \text{mg/d}$, GFR $\leq 130 \text{ml/min}$,血肌酐(SCR)正常; III组(早期糖尿病肾病组), $30 \text{mg/d} \leq \text{UAE} < 300 \text{mg/d}$; IV组(临床糖尿病肾病组), $\text{UAE} \geq 300 \text{mg/d}$; V组(氮质血症组), $\text{UAE} \geq 300 \text{mg/d}$, $\text{SCR} \geq 133 \text{mmol/L}$ 。正常对照组60例,年龄 49.8 ± 8.6 岁,男30例,女30例,为本院无糖尿病、肾脏和骨代谢疾病的健康职工。

1.2 方法

所有观察对象试验前固定普通钙磷饮食,糖尿病人固定糖尿病普通钙磷饮食,试验前4周内未服用钙剂、维生素D和含铝制剂。标本采集于清晨空腹静脉血,分离血清-20℃低温贮存待测。骨钙素用放射免疫法测定,试剂盒由北京福瑞生物工程公司提供,批间CV $< 10\%$,批内CV $< 5\%$ 。所有糖尿病人留取24h尿送检UAE,留取三日尿测定均数作为分型依据,尿白蛋白用放射免疫法测定。SCR用自动生化仪测定,GFR用同位素^{99m}Tc标记DTPA弹丸静脉注射,法国(Sophy/camera DSF)SPECT

测定。

1.3 统计学处理

各组测定数据输入SAS软件包行统计分析,组间比较用方差分析。

2 结果

2.1 317例糖尿病人血清BGP为 $4.04 \pm 1.74 \text{ng/ml}$,显著低于正常对照组 $5.48 \pm 1.51 \text{ng/ml}$ ($P=0.0001$)。

2.2 糖尿病患者按DN程度分组后各组BGP的比较见表1,各组均低于对照组 ($P < 0.05$),各组间随DN病程的进展逐步降低,以V组病例下降幅度最大,该组与尿白蛋白排出量正常组比较也有显著性差异 ($P < 0.05$),但氮质血症组的BGP高于III组和IV组。

表1 糖尿病各组的BGP均值比较($\bar{x} \pm s$)

Group	n	BGP(ng/ml)	Age(years)
DN V	28	3.74 ± 1.52	61.6 ± 10.3
DN IV	20	3.30 ± 1.52	58.1 ± 12.7
DN III	59	3.47 ± 1.44	57.8 ± 9.8
DN II	165	4.35 ± 1.84	51.3 ± 13.8
DN I	45	4.19 ± 1.74	43.7 ± 9.7
Control	60	5.48 ± 1.53	49.8 ± 8.6

注: $P=0.0032$

2.3 不同性别的糖尿病患者的BGP比较,168例男性(平均年龄50.8岁)与149例女性(平均年龄54.9岁)分别为 $4.08 \pm 1.76 \text{ng/ml}$ 和 $3.99 \pm 1.73 \text{ng/ml}$,女性略低但无显著差异 ($P=0.638$)。I型和II型糖尿病患者的BGP比较,69例I型糖尿病(平均年龄43.1岁)与248例II型糖尿病(平均年龄55.5岁)分别为 $3.96 \pm 1.49 \text{ng/ml}$ 和 $4.06 \pm 1.81 \text{ng/ml}$,I型略低于II型,但也无显著差异 ($P=0.667$)。合并高血压71例与无高血压246例患者比较分别为 $4.01 \pm 1.96 \text{ng/ml}$ 和 $4.05 \pm 1.69 \text{ng/ml}$ ($P=0.852$),将合并高血压的病例排除后DN各组的BGP比较变化规律没有大的改变 ($P=0.0076$)。

3 讨论

骨钙素是由49~50个氨基酸组成的非胶原蛋白,在成骨细胞中合成,主要存在于骨组织中,血清BGP浓度可直接反映成骨细胞的活性,也可以反映骨形成率和骨转换率。在临床研究中,血清BGP与碱性磷酸酶(ALP)呈正相关,且不受肝胆等因素影响,特异性强^[2]。一些研究还证实BGP与骨矿含量、骨密度测定及骨组织形态计量学检查也是呈正相关关系^[4],因此BGP是反映骨更新的一项特异的敏感指标,已广泛应用于骨代谢疾病的基础与临床研究^[4]。

近年来对于糖尿病患者骨质疏松的研究逐渐增多,虽然对于糖尿病易发生骨质疏松的机制还不清楚,一些学者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]。在糖尿病患者血清BGP水平多报道是低于正常组,本文结果糖尿病组的BGP水平与文献报道一致。据报道动物试验证实,糖尿病时血清BGP降低是由于成骨细胞台成功能减低及细胞数量减少^[6],认为成骨细胞存在胰岛素和胰岛素样生长因子-1受体,推断糖尿病患者由于胰岛素缺乏或胰岛素受体功能异常,致使成骨细胞合成的BGP减少,而使骨转换率降低。

糖尿病性肾病是糖尿病最主要的慢性并发症,其造成的蛋白尿和肾功能不全都对人体构成严重危害,也加重了骨代谢的紊乱。糖尿病患者由于长期代谢紊乱产生的微血管病变在肾脏表现为肾小球硬化和肾小管损伤,随着病变的发展,出现从微量白蛋白尿到大量蛋白尿到肾功能不全期,维生素D的合成需要胰岛素参与,而胰岛素的分泌又需要维生素D存在,糖尿病患者由于胰岛素的绝对或相对不足导致,1,25(OH)₂D₃合成减少,钙磷吸收障碍。当合并有DN时随着病变的加重1 α -羟化酶活性下降,1,25(OH)₂D₃生成进一步减少,影响成骨细胞的合成。本文观察的结果与Inukai报道的不伴

SCR增高的早期DN的BGP随着UAE的升高而升高的结果相反^[7],而与Pietschmann在I型糖尿病观察到的结果相似^[8],从UAE正常组到微量UAE组到大量蛋白尿组BGP逐步减低,支持成骨细胞活性减低和低骨转换率的解释。

随着DN进一步发展,出现SCR异常进入肾功能不全期,肾单位明显受损,磷滤过障碍,1,25(OH)₂D₃生成明显减少,肠钙吸收减少,引起继发甲状旁腺激素(PTH)增多,导致骨钙吸收增多,并刺激1,25(OH)₂D₃和/或24,25(OH)₂D₃合成,提高成骨细胞活动,加速骨转换率。但在这一阶段骨溶解作用更明显,肾性骨病更加重了糖尿病患者骨质疏松的发展。本文氮质血症组的BGP水平不低于II组和IV组可解释为骨转换率相对活跃所致,但可能还受到BGP在肾功能不全时降解减慢和排泄减少的影响^[2]。

由于本组病例只有部分测定了血清PTH、1,25(OH)₂D₃和尿羟脯氨酸,尽管还不能对糖尿病人的骨代谢改变做全面分析,但通过观察反映骨形成和骨转换的敏感生化标志骨钙素的变化,使我们看到糖尿病患者存在骨形成和骨转换的减低,并随着DN尿白蛋白的增多而加重,出现氮质血症后对骨钙代谢的影响更大,骨转换相对活跃。

参 考 文 献

- 1 Mogensen CE, Christens CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. *Diabetes*, 1983, 32(sup. 2): 64~78.
- 2 Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ, et al. New biochemical marker of bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone Gla protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest* 1980, 66: 878~883.
- 3 Brown JP, Delmas PD, Arlot M, et al. Active bone turnover of the cortico-endosteal envelope in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64: 954~959.
- 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): 41~43.

与 VDR 等位基因相关,表4。

表4 VDR 基因与绝经前女性 BMD 的相关性

基因型	1.25VD 水平(%)	BMD	对1.25VD 敏感性	骨 钙 素	钙吸收率 1500mg/d	% 300mg/d
BB	↑20	低	低	高	19.0±1.1	7.8±3.8
bb	↑20	高	高	低	20.5±1.3	20.6±1.1

在我国东北的研究发现 bb 基因型占总数的91.7%,Bb 基因型占8.3%,而且在该人群中未发现 BB 基因型。在英国 B 等位基因发生频率较高。发生频率分别为 BB15.4%,Bb47.4%,bb37.2%。这也许能解释为什么在低钙摄入的中国人比相对高钙摄入的欧洲人骨折发生率低的部分原因。

2) 雌激素受体类型不同或受体缺乏可能是原发性骨质疏松症发病的又一主要原因。

雌激素受体与 VDR 受体一样,是多形态基因。研究表明基因类型不同其腰椎和全身的骨密度也不同。关于受体缺乏的研究尚不充分。但有报道1例缺乏雌激素受体的男性,其骨密度低于同龄女性约3.1SD,代表骨转换增强的指标显著增高。动物试验也表明,雌雄两性缺乏雌激素受体的小鼠其骨密度均低于正常鼠的20%~25%。由此表明,检测基因变异将有助于我们更好的了解原发性骨质疏松症的发病机制,进一步预测和早期发现年轻的原发性骨质疏松症患者。

参 考 文 献

1 Fujita T. Osteoporosis; past, present and future, Osteo-

(上接第42页)

5 Rico H, Hernandez ER, Cabrans JA, et al. Suggestion of a deficient osteoblastic function in diabetes mellitus; the possible cause of osteopenia in diabetics. *Calcif Tissue Int.* 1989;45:71~73.
6 Verhaeghe J, Herck EV, Bree RV, et al. Osteocalcin during the reproductive cycle in normal and diabetic rats. *J Endoc.* 1989;120:143~151.

porosis Int. 1997;7(suppl 3):S6-9
2 Hughes DE, Dai A, Tiffée JC et al. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-β. *Nature Med.* 1996;2:1132~1136.
3 Suda T, Nakamura I, Jimi E, et al. Regulation of osteoclast function. *J Bone Miner Res.* 1997;6:869~879.
4 Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss, mediation by interleukin-6. *Science.* 1992;257:88~91.
5 Miyaura C, Kusano K, Masuzawa T, et al. Endogenous bone-resorbing factors in estrogen deficiency, cooperative effects of IL-1 and IL-6. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1365~1373.
6 Frost HM. The mechanostat; a proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone.* 1987 2:73~85.
7 Rodan GA. Perspectives; mechanical loading, estrogen deficiency, and the coupling of bone formation to bone resorption. *J Bone Miner Res.* 1991;6:527~530.
8 Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by mutation in the estrogen gene in a man. *N Engl J Med.* 1994;331:1056~61.
9 Seeman E, Hopper JL. Genetic and environmental components of the population variance in bone density. *Osteoporosis Int.* 1997;7(suppl 3):S10~15.
10 Seeman E. From density to structure; growing up and growing old on the surfaces of bone. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1~13.
11 Dawson-Hughes B, Harris SS. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3657~61.
12 Yamagata Z, Miyamura T, Lijima S, Sasaki M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in healthy Japanese women. *Lancet.* 1994;344:1027.

7 Inukai T, Fujiwara Y, Tayama K, et al. Alterations in serum levels of 1 alpha, 25(OH)₂D₃ and osteocalcin in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;38(1):53~59.
8 Pietschmann P, Scherthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus; analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia.* 1988;31:892~895.