

糖尿病人胰岛素分泌功能差异对骨代谢的影响

张菱 文世林 梁秋蓉

[摘要] 为了解糖尿病人胰岛素水平的高低对骨代谢影响的程度,检测其馒头餐前后胰岛素和血糖水平,及跟骨超声波传导速度(SOS)、振幅衰减(BUA)和骨硬度指数(STI)。结果显示糖尿病各组SOS、BUA及STI均低于对照组,其中以胰岛素分泌低下组最明显,分泌延迟组和分泌过高组比较无显著差异。组间比较,胰岛素分泌低下组胰岛素水平最低,而相应时限血糖值最高。胰岛素分泌过高组胰岛素水平最高,但相应血糖值高于对照组,并与分泌延迟组相当。揭示胰岛功能低下、胰岛素抵抗及高血糖共同参与致骨代谢异常,而以胰岛素分泌不足最明显。

[关键词] 糖尿病 胰岛素 骨代谢

Effect of insulin secretion function on bone metabolism in diabetes mellitus Zhang Lin, Wen Shilin, Liang Qiurong. Department of Endocrinology, Henan People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

[Abstract] To study the degree of the effect of insulin secretion level on bone metabolism in diabetes mellitus, fasting and postprandial insulin and blood glucose, speed of sound (SOS), broadband ultrasound attenuation (BUN) and stiffness index (STI) were investigated. The results indicated that SOS, BUA and STI in diabetic groups were all lower than those in normal group. This phenomenon was most obvious in insulin hyposecretion group. In insulin hyposecretion group, insulin level was lowest, compared with the other groups, but blood glucose level was correspondingly highest. In insulin hypersecretion group, insulin level was highest in comparison with the other groups, but blood glucose level was correspondingly higher than that in normal group and was as high as that in insulin secretion-delaying group. These facts suggest that insulin hypofunction, insulin resistance and hyperglycemia contribute together to the abnormality of bone metabolism in diabetes mellitus and insulin hyposecretion plays the most important role.

[Key words] Diabetes mellitus; Insulin; Bone metabolism

糖尿病患者易发生骨量减少,进一步发展成为骨质疏松。近年的研究认为,糖尿病性骨代谢异常的影响因素较多,其中胰岛素分泌不足及代谢控制的质量是影响糖尿病患者骨量减少的主要因素之一^[1]。有的研究表明,早期使用胰岛素可纠正糖尿病引起的骨量减少和负平衡的骨重建^[2]。由于糖尿病患者胰岛素分泌功能受损的程度有明显的个体差异,根据血清胰岛素水平的高低和谷峰值出现的时限,可将糖尿病

分为:①胰岛素分泌减少型;②胰岛素分泌延迟型;③胰岛素分泌过高型。本文即进一步探讨这三种形式下骨代谢异常的差异,以期为糖尿病性骨病的防治提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象

糖尿病诊断均符合1997年WHO糖尿病诊断和分类委员会提出的糖尿病新诊断标准。胰岛素分泌减少型(A组):空腹及餐后胰岛素分泌均明显缺乏,糖负荷后无峰值出现;胰岛素

分泌延迟型(B组):空腹胰岛素水平正常,餐后分泌不足,并有峰值延迟;胰岛素分泌过高型(C组):空腹及餐后胰岛素水平均较高,可有峰值延迟。对照组(N组):健康体检青中年人。所有患者无肝、肾、骨关节病及其他内分泌疾病,近期无服用钙剂,维生素D,雌激素及糖皮质激素史,参见表1。

表 1 4组对象临床资料和生化指标

指标	N组(20例)	A组(37例)	B组(30例)	C组(27例)
年龄(岁)	43.42±10.26	55.81±11.99 [*]	55.64±12.61 [*]	54.92±11.51 [*]
性别(男/女)	8/12	10/27	12/18	11/16
BMI(kg/m ²)	23.07±0.14	23.32±3.34	24.10±2.27	27.01±2.88 ^{**}
病程(年)		6.57±6.00	6.81±4.31	6.80±5.91
血钙(mmol/L)	2.36±0.81	2.39±0.14	2.37±0.17	2.36±0.13
血磷(mmol/L)	1.36±0.28	1.39±0.22	1.40±0.26	1.37±0.21
AKP(U/L)	105.16±2.04	116.24±3.01	112.30±2.16	113.18±2.03

注:与N组比较^{*} $P<0.01$,与A、B组比较^{**} $P<0.01$

1.2 方法

1.2.1 患者入院时均测身高、体重。过夜禁食12小时以上,空腹采静脉血,尔后进食馒头(100 g,标准粉),于60、120、180 min分别采血,同步测定相应时限血糖(葡萄糖氧化酶法)、胰岛素浓度(放免分析法)。生化法测定空腹血钙、磷、碱性磷酸酶(SK_P)。

1.2.2 骨量测定采用法国UBIS3000型超声图像骨密度仪和骨质量测定成像系统。病人取坐位并将专用超声波探头置于患者足跟部,测定跟骨超声波传导速度(SOS)、振幅衰减(BUA)和骨硬度指数(STI)。

1.3 统计学处理

全部资料整理后输入SAS统计软件包进行统计分析,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 各组间临床资料和生化指标见表1。与N组比较,糖尿病各组年龄均大于对照组,差异有非常显著性($P<0.01$),糖尿病各组间比较差异不显著($P>0.05$)。体重指数(BMI)比较,C组大于N组及其他糖尿病组($P<0.01$),A组与B组比较无显著性差异($P>0.05$)。各组糖

尿病病程比较差异无显著性($P>0.05$)。生化指标显示各组血清Ca、P、AKP差异不显著($P>0.05$)。

2.2 各组超声图像骨密度和骨质量测定值见表2。与对照组比较,糖尿病各组SOS、BUA、STI均显著低于对照组($P<0.01$)。A组明显低于B组及C组($P<0.01$),B、C二组比较差异不显著($P>0.05$)。

2.3 各组间胰岛素释放水平见表3。与对照组比较,A组各时限胰岛素水平均显著低于对照组(F、3h $P>0.05$,1h、2h $P<0.01$)。B组空腹差异不显著($P>0.05$),余各时限差异有显著性(2h $P<0.05$,1h、3h $P<0.01$),显示1h、2h低于对照组,3h高于对照组,并峰值延迟。C组1h低于对照组,但差异无显著性($P>0.05$),余各时限胰岛素水平均高于对照($P<0.01$)。糖尿病各组间比较,各时限胰岛素水平以A组最低,C组最高,($P<0.01$)。

2.4 各组血糖值见表4。与对照组比较,糖尿病各组各时限血糖值均高于对照组($P<0.01$)。糖尿病组间比较,A组各时限血糖水平高于其他二组(F、1h、3h $P<0.05$,2h $P<0.01$),B组与C组比较差异不显著($P>0.05$)。

表 2 各组 SOS、BUA、STI 比较

组别	n	SOS	BUA	STI
N 组	20	1538.11±32.10	83.73±8.47	98.7±8.98
A 组	37	1458.25±33.51	61.25±5.42	67.43±9.36
B 组	30	1517.96±40.02	68.42±4.595	80.14±20.15
C 组	27	1500.54±39.92*	66.61±9.44*	79.07±17.80*

注：与 B 组比较 **P*>0.05，余组间比较 *P*<0.01

表 3 各组血清胰岛素值(μU/ml)比较

组别	n	F	1h	2h	3h
N 组	20	7.20±2.03	51.80±7.89	27.70±11.16	8.05±2.33
A 组	37	4.77±0.83*	6.63±1.66	7.46±1.70	6.07±1.23*
B 组	30	5.74±2.75**	17.60±6.63	21.83±7.79*	17.43±6.75
C 组	27	23.76±8.62	49.15±8.69**	53.12±6.72	37.01±7.98

注：与 N 组比较 **P*<0.05，***P*>0.05，余组间比较 *P*<0.01

表 4 各组血糖值(mmol/L)比较

组别	n	F	1h	2h	3h
N 组	20	4.61±0.51	8.02±1.73	5.36±1.08	4.53±1.14
A 组	37	12.20±2.85**	17.03±4.26**	19.86±4.35	18.41±5.10**
B 组	30	9.23±3.59	15.51±3.89	16.50±3.71	15.04±4.83
C 组	27	10.00±3.63*	15.88±4.30*	17.11±3.87*	14.82±4.54*

注：与 B 组比较 **P*>0.05，与 B、C 组比较 ***P*<0.05，余组间比较 *P*<0.01

3 讨论

糖尿病系全身代谢紊乱性疾病，不仅与三大物质，即糖、蛋白及脂肪代谢有关，而且与钙、磷和镁等骨矿物质的代谢关系密切。不论是 NIDDM 或 IDDM 患者，都可发生骨矿含量、骨矿密度降低、骨质疏松，甚至骨折^[1]。本研究显示糖尿病各组患者的 SOS、BUA 及 STI 均低于正常对照组，表明糖尿病的确可引起骨密度降低。而糖尿病组间比较，以上骨密度及骨质量指标也存在差异，其中胰岛素分泌减低组降低最明显，余二组骨量减少程度相当，提示糖尿病代谢紊乱的程度对骨代谢的影响不同，胰岛素水平越低，骨代谢异常越明显。

进一步分析糖尿病各组胰岛素及血糖水平，结果显示胰岛素分泌减低组空腹及餐后各时限胰岛素水平均明显低于正常对照及其他糖尿病组，糖负荷后几乎无峰值出现，反映胰岛素分泌功能衰竭，而与之相应时限血糖水平则明显高于其他三组。胰岛素分泌延迟组与分泌过高组胰岛素释放水平也存在差异，后者各时限

胰岛素水平均高于前者，但二组相应时限的血糖水平差异则不著显。尤其是分泌过高组空腹及餐后 2h、3h 胰岛素水平均高于对照组，但相应时限血糖水平则明显高于对照组。糖尿病组间的临床资料显示各组间病程、年龄差别不大，但体重指数则以胰岛素分泌过高为甚，显示该组主要以胰岛素抵抗为特征。综合以上分析，提示糖尿病性骨代谢变化不单纯受胰岛素分泌功能降低的影响，而是胰岛素分泌不足、胰岛素敏感性降低及高血糖共同参与的结果，是糖尿病性骨量改变的重要原因，其中以胰岛素缺乏对骨代谢的影响最大。而有效的控制血糖，把握时机地使用胰岛素，增加周围组织对胰岛素的敏感性是防治糖尿病性骨代谢异常的主要方法。

胰岛素分泌异常可能从以下方面影响骨代谢：①胰岛素作用于成骨细胞膜上胰岛素受体，对成骨细胞有直接刺激作用，胰岛素缺乏时成骨细胞生成骨钙素减少，骨吸收大于骨形成，引起骨量减少^[3]；②胰岛素缺乏时，1α-羟化酶活性降低，使 25(OH)D₃ 转为 1,25(OH)₂D₃ 减少。而后者诱导细胞产生更多的骨形成蛋白，具

有促进成骨的作用^[4]。由于 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 减少,一方面使肾小管对磷的重吸收减少,肠钙吸收也减少而出现负钙平衡,导致继发性甲旁亢;另一方面影响钙结合蛋白的生物合成能力,从而降低了钙的运转作用,引起骨营养不良,出现骨质疏松^[5];③胰岛素水平低下还影响成骨细胞对胶原的合成^[6],而且加速胶原组织(尤其是骨胶原组织)的代谢,使骨吸收增强^[7]。当高血糖时,尿糖排泌增多,大量的尿量及渗透性利尿,使钙、磷排泌增多^[8,9]。加剧了骨矿物质的丢失。本研究显示糖尿病各组血清 Ca、P 水平与对照组比较无显著差异,与多数报道一致^[3-10]。可能与尿钙排泌增多,肠钙吸收减少,血钙降低,不能维持正钙平衡,引起 PIT 分泌增加,动员骨钙入血有关。由此提示,血 Ca、P 水平不是评估骨代谢改变的敏感指标。要及早发现骨代谢异常,尚需检查反映骨形成与骨吸收改变的特异生化指标以及行骨密度测定。其中定量超声骨量测定不但可反映骨密度,而且可以反映骨的弹性结构和脆性^[11]。能早期发现骨量减少,预测骨质疏松的发生和骨折的危险性^[12]。对糖尿病患者在诊断骨质疏松症及采取防治措施方面具有重要的作用。

参 考 文 献

1 刘忠厚主编. 骨质疏松学. 第1版. 北京:科学出版社,

1998,576.

- 2 张新洲,施曼珠,党耕町. 糖尿病鼠的骨和钙磷代谢紊乱及胰岛的防治作用. 中华内科杂志,1992,31:679.
- 3 Levy JR. Demonstration of insulin receptors and modulation of alkaline phosphatase activity by insulin in rat osteoblastic cells. *Endocrinology*, 1986,119(4):1786-1792.
- 4 薛延,王红霞,袁润英,等. $1\alpha,25$ 双羟维生素 D_3 对成骨样细胞增殖与分化的影响. 中国骨质疏松杂志,1996,2:29-31.
- 5 李安,杜学海,张兆权,等. 慢性肾盂肾炎血清 $1,25$ 二氢骨化醇和骨密度改变的临床意义. 中华肾脏病杂志,1997,7:360-380.
- 6 Umpierrez GE, Goldstein S, Phillips LS, et al. Nutritional and hormonal regulation of articular collagen production in diabetic animals. *Diabetes*, 1989,38:758.
- 7 张国英,薛延,宋慧,等. 糖尿病患者骨代谢研究. 中国骨质疏松杂志,1996,(2)2:57.
- 8 李强,张巾超,刘丽娜,等. 非胰岛素依赖型糖尿病人骨量及钙磷代谢的改变. 中国骨质疏松杂志,1995,1:115.
- 9 郭常辉,张万钟,沈鼎明,等. 糖尿病性骨量减少及其影响因素探讨. 中国骨质疏松杂志,1996,2:7.
- 10 王雪,叶志明,信中,等. DEXA 在诊断糖尿病骨质疏松中的价值. 中国骨质疏松杂志,1998,4:31.
- 11 Schott AM, Weillengerer S, Hans D, et al. Ultrasound discriminates patients hip fractures equally well as independently of Bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1995,10:243-249.
- 12 Faulkner KG, McCullung MR, Coleman LJ, et al. Quantitative ultrasound of the heel: correlation with densitometric measurements at different skeletal sites. *Osteoporos Int*, 1994,4(1):42-47.

10th Advanced Training Course on Osteoporosis Organized by International Osteoporosis Foundation (IOF) is to be held in Lyon, France from January 22 to January 25, 2001.

IOF Secretariat

71, Cours Albert Thomas, 69447 Lyon Cedex 03 France

Tel +33 472 914177 Fax +33 472 369 052

第十届骨质疏松高级培训课程由国际骨质疏松基金会组织 (IOF)

将于 2001 年 1 月 22 日至 25 日在法国里昂举办

IOF 秘书处联络地址: 71, Cours Albert Thomas, 69447 Lyon Cedex 03, France

电话: +33 472 914 177 传真: +33 472 369 052