

糖尿病患者绝经期与围绝经期 血清骨钙素变化探讨

童书云 詹芳兵 蒋绿芝 徐汝昌

摘要 本文分析了77例糖尿病患者绝经期与围绝经期骨钙素、碱性磷酸酶、钙、磷、雌二醇的变化及绝经期高骨钙素与低骨钙素时血钙、磷、碱性磷酸酶、雌二醇相应变化关系。结果显示糖尿病患者绝经期与围绝经期的体重指数(BMI)、血尿素氮、胰岛素、C肽、钙、磷无明显改变,而绝经期妇女血清碱性磷酸酶和骨钙素明显升高,雌二醇显著降低。说明同为糖尿病患者,在同样高血糖、胰岛素、C肽水平作用下,性激素水平的降低仍为绝经期影响骨代谢因素。

关键词 糖尿病 绝经期与围绝经期 骨钙素

目前,骨钙素已成为反映糖尿病患者骨代谢中成骨细胞活性比较有特异性的指标。本文分析了77例糖尿病患者绝经期与围绝经期血清骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(AKP)、钙(Ca)、磷(P)、雌二醇(E_2)的变化及绝经期高BGP与低BGP时血钙、磷、碱性磷酸酶、雌二醇相应变化关系。

1 材料和方法

1.1 选择1997年~1999年住院患者,按1985年WHO标准诊断的I型糖尿病病例77例,绝经期47例,年龄43~76岁,平均 61.69 ± 8.87 岁,病程1月~17年,平均 5.92 ± 4.56 年。围绝经期30例,年龄41~54岁,平均 44.41 ± 6.51 岁,病程1月~10年,平均 4.07 ± 4.77 年。

1.2 绝经期以 $BGP > 6 \mu g/L$ 共24例为一组,年龄42~76岁,平均 58.81 ± 8.80 岁,病程1月~17年,平均 6.66 ± 5.04 岁。 $BGP < 6 \mu g/L$ 共23例为一组,年龄46~76岁,平均 64.35 ± 8.44 岁,病程1月~15年,平均 5.25 ± 4.10 岁。所有患者均无肝肾疾病,无长期卧床及其它代谢性骨痛,未用影响钙磷代谢的激素类药物。

1.3 血清骨钙素、胰岛素、C肽、雌二醇采用双抗免疫放射技术测定,药盒由北方生物技术研

究所提供。血清钙、磷、碱性磷酸酶检测分别为邻甲酚络合酮法、磷钨酸比色法及氨基安替吡啉法。

1.4 实测数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,相关性用直线分析。

2 结果

2.1 糖尿病患者绝经期与围绝经期比较见表1。体重指数、血尿素氮、胰岛素、C肽、钙、磷无明显改变;而绝经期妇女年龄较大,病程较长,血清肌酐、碱性磷酸酶、骨钙素明显升高,雌二醇显著降低,显示两组同为糖尿病患者,在同样高血糖、胰岛素、C肽水平作用下,性激素水平降低仍为绝经期影响骨代谢因素。AKP与BGP呈高骨转换率关系,BGP与AKP呈正相关($r = 0.401, P < 0.05$),BGP与 E_2 呈负相关($r = -0.908, P < 0.01$)。

2.2 表2为高BGP组($> 6 \mu g/L$)与低BGP组($< 6 \mu g/L$)比较,两组均为糖尿病绝经期患者,其体重指数、病程、肾功、胰岛素、C肽、雌二醇,碱性磷酸酶及钙间均无明显差异,在高骨钙素组血磷、肌酐显著升高。绝经期后随年龄的增加,骨钙素有一个由高到低的变化过程,因为绝经期包括绝经后20年的人群在内,骨钙素结果

存在不齐性使得与围绝经期相比较,后者显得较前者低得多。

表1 糖尿病患者绝经期与围绝经期各参数比较

组别	n	年龄	病程 (年)	体重指数 (cm/kg ²)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	空腹血糖 (μIU/ml)	C 肽 (ng/ml)	雌二醇 (pg/ml)	碱性磷 酸酶(u/L)	钙 (mmol/L)	磷 (mmol/L)	骨钙素 (μg/L)
围绝经期	30	44.41±	4.07±	21.76±	5.07±	80.35±	10.25±	1.32±	102.96±	91.58±	2.59±	1.76±	3.92±
		6.51	4.77	2.92	1.83	9.13	6.95	1.20	124.14	21.79	0.23	0.26	2.21
绝经期	47	61.69±	5.93±	22.57±	5.79±	93.75±	14.25±	1.36±	23.92±	118.21±	2.37±	1.08±	7.07±
		8.87△△	4.56△	3.86	1.40	20.90△	9.38	1.04	23.36△△	31.44△△	0.17	0.18	6.11△

注:△△P<0.01 △P<0.05

表2 糖尿病患者绝经期 BGP<6μg/L 与 BGP>6μg/L 各参数比较

组别	n	年龄	病程 (年)	体重指数 (cm/kg ²)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	空腹血糖 (μIU/ml)	C 肽 (ng/ml)	雌二醇 (pg/ml)	碱性磷 酸酶(u/L)	钙 (mmol/L)	磷 (mmol/L)	骨钙素 (μg/L)
BGP <6μg/L	23	64.35±	5.25±	22.28±	5.99±	90.45±	10.97±	1.53±	25.42±	119.88±	2.37±	1.01±	2.62±
		8.44	4.10	3.91	2.45	17.91	6.03	1.24	21.86	34.20	0.18	0.17	1.97
BGP >6μg/L	24	58.81±	6.65±	22.88±	6.26±	103.50±	15.22±	1.20±	38.82±	116.43±	2.37±	1.16±	11.74±
		8.80	5.04	3.91	1.53	43.63±	10.26	0.85	24.73	29.18	0.16	0.17△△	5.59△△

注:△△P<0.01 △P<0.05

3 讨论

骨钙素为含有 γ-羧基谷氨酸的蛋白,又称为 Gla 蛋白,主要由成骨细胞合成和分泌、血清 BGP 水平与骨中 BGP 含量呈正相关,因此血清 BGP 水平反映成骨细胞活性及骨再造即反映骨结构和骨密度。血清 BGP 水平除受肾功能的影响外,还受到多种激素调节。糖尿病患者,因胰岛素不足对成骨细胞上胰岛素受体作用减弱,影响成骨细胞摄取氨基酸、核酸、胶原纤维合成,使其合成分泌 BGP 减少^[1],胰岛素可促进 1,25(OH)₂D₃合成,1,25(OH)₂D₃减少可使成骨细胞合成和分泌 BGP 减少^[2],同时由于高血糖可造成高渗性利尿,尿中钙、磷增加,出现负钙平衡,引起继发性甲状旁腺代偿性地分泌增多^[3],使骨分解代谢明显,钙和基质如骨钙素释放入血液中,骨钙素可能升高,此时骨密度与骨钙素呈负相关关系。近年的研究发现,成骨细胞和骨细胞上有雌激素受体,雌激素直接作用于成骨细胞和骨细胞,促进骨形成而抑制骨的吸收;促进降钙素分泌,增加 1,25(OH)₂D₃水

平,同时可抑制骨细胞对甲状旁腺素(PTH)的反应^[4],绝经后雌激素缺乏使骨对 PTH 的敏感性增加致骨吸收增加,亦使骨钙素升高。近年有报道依据骨钙素与羟磷灰石亲和力的不同将其分为结合型和游离型骨钙素,结合型与骨转换率和骨丢失速率相关,游离型与骨密度呈负相关^[5]。本研究的糖尿病绝经后妇女,雌激素水平减少,血中 AKP 升高表明骨吸收较围绝经期妇女增加,伴随骨钙素正性水平升高反映骨转换率增强。Price^[6]等研究提示绝经后骨质疏松的妇女血中 BGP 水平可正常、降低或升高,反映的是不同的骨转换率。本组糖尿病绝经期妇女高 BGP 组的体重指数、肾功、碱性磷酸酶和胰岛素较低 BGP 组无差异,而决定骨密度的钙无变化,磷显著升高,伴随的是高 BGP,也支持部分绝经的妇女骨转换率加速^[7],骨密度在减低。另外,钙磷乘积增大,亦可损伤肾脏,使血肌酐较低磷组明显升高。糖尿病妇女绝经后连续监测 BGP 可反映骨质的现状,可警示骨密度在绝经后某段时期吸收加速,骨质疏松而易发生骨折。

参 考 文 献

- 1 Ishida H, Seino Y, Taminato T et al. Circulating level and bone contents of bone γ -carboxyglutamic acid containing protein are decreased in streptozotocin induced diabetes; Possible mark for diabetic osteopenia. *Diabetes*, 1988, 37: 702.
- 2 Verhaeghe J, Herick EV, Visse W J et al. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes; decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes*, 1990, 39: 477.
- 3 Savaşalp S, Gedik O, Koray Z et al. Increasing serum osteocalcin after glycemic control in diabetic men. *Calcif. Tissue Int.* 1995, 57(6): 422.
- 4 Nagasaka S, Murakami T, Uekiawa T, et al. Effect of glycemic control on calcium and phosphorus handling and parathyroid hormone level in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Endocrinol*, 1995, 42(3): 377.
- 5 Knapen MHJ, Kruseman ACN, Wouters RSM, et al. Correlation of serum osteocalcin fractions with bone mineral density in women during the first 10 years after menopause. *Calcif Tissue Int.* 1998, 63: 375.
- 6 Price PA, Williamson MK, Lothringer JW. Origin of the vitamin K-dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol, Chem* 256: 12760.
- 7 Yasumure S, Aloia J F, Gundberg CM, et al. Serum osteocalcin and total body calcium in normal pre-and post-menopausal women and postmenopausal osteoporotic patients. *Clin Endocrinol Metab.* 1987, 64: 681.