

老年男性 2 型糖尿病患者骨密度及骨代谢生化指标的研究

苗懿德 刘杰

【摘要】 目的 探讨老年男性 2 型糖尿病患者骨密度改变及其机制,以了解 2 型糖尿病是否易合并骨质疏松及其特点。方法 测定 70 例老年男性 2 型糖尿病患者及 60 例年龄、体重指数相匹配的健康对照者的骨密度,血清骨钙素(BGP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、碱性磷酸酶(ALP)、尿钙(Ca)、尿羟脯氨酸(HOP)、空腹及餐后血糖、糖化血红蛋白(HbA_{1c})等,两组进行比较。结果 老年男性 2 型糖尿病患者较健康对照组骨密度显著降低。BGP 浓度显著低于对照组($P < 0.001$);TRAP、甲状旁腺素(PTH)、尿钙、HOP 显著高于对照组($P < 0.05$)。糖尿病患者 BMD 与病程、年龄、HbA_{1c}、FBG、PBG 呈显著负相关,与平均体重指数(BMI)呈正相关。结论 老年男性 2 型糖尿病患者较易患骨质疏松,其骨改变特点是:骨吸收增加,骨形成下降;发病机理主要是血糖升高,钙的排出增多和继发性甲状旁腺功能亢进以及胰岛功能减退。

【关键词】 2 型糖尿病; 骨质疏松; 骨密度; 骨钙素; 抗酒石酸酸性磷酸酶; 尿羟脯氨酸

Relationship between bone mineral density, age and bone metabolic markers in old male patients with type 2 diabetes mellitus MIAO Yide, LIU Jie. Department of Gerontology, The People's Hospital of Beijing University, Beijing 100044, China

【Abstract】 Objective To investigate the change in bone mineral density(BMD) and its pathophysiology, so as to study the morbidity and pattern of osteoporosis in old male patients with type 2 diabetes mellitus (DM). Methods Dual energy X-ray absorptiometry(DEXA) was used to determine the BMD in 70 old male type 2 DM patients. Serum osteocalcin(BGP), tartrate-resistant acid phosphatase(TRAP), alkaline phosphatase(ALP), urinary calcium(Ca), hydroxyprolin(Hop), fasting blood glucose(FBG), postprandial blood glucose(PBG) and hemoglobin A_{1c} were also measured, and were compared with an age- and BMI-matched control group. Results Compared with normal group, the BMD in old male diabetic patients significantly decreased. Serum osteocalcin was significantly lower than that of the controls ($P < 0.001$). serum parathyroid hormone, TRAP, urinary Ca and Hop were significantly higher than those of the controls. The changes in BMD significantly negatively correlated with duration of disease, age, HbA_{1c}, FBG, PBG for old male diabetic patients, meanwhile the changes in BMD significantly positively correlated with bone mass index. Conclusion There is a higher morbidity of osteoporosis in old male type 2 DM patients. The bone change is characterized by high bone absorption rate and low bone formation rate. The mechanism of osteoporosis is considered as a result of not only the increase in serum glucose, the increased loss of calcium and absorption of bone tissue induced by the secondary hyperparathyroidism, but also the islet cell hypofunction.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Osteoporosis; Bone mineral density; Osteocalcin; Tartrate-resistant acid phosphatase; Hydroxyprolin

糖尿病是一种常见的全身性慢性内分泌代谢性疾病,不仅存在糖、蛋白质、脂肪三大物质的代谢紊乱,还可引起骨代谢异常,发生不同程度的骨量减少,甚至骨质疏松^[1-5],随着社会老龄化和 2 型糖尿病发病率的逐年增高,以及人们生活质量的提高,防

治骨质疏松症对于糖尿病患者意义重大。本文作者采用双能量 X 线骨密度测定仪测定 70 例老年男性 2 型糖尿病患者与 60 例正常人的骨密度(BMD),并检测 BGP、ALP、TRAP、PTH、Ca、P、血糖、HbA_{1c}、HOP、尿钙等指标。以探讨老年男性 2 型糖尿病患者骨密度改变及其机制,以了解 2 型糖尿病是否易合并骨质疏松及其特点,为临床防治提供参考。

作者单位: 100044 北京大学医学部第二临床医学院老年医学科

对象和方法

1. 研究对象

老年男性 2 型糖尿病患者 70 例,符合 2000 年亚太地区糖尿病诊断标准,平均年龄(68.79 ± 9.81)岁,BMI(26.49 ± 6.71) kg/m²,平均病程 8.68 ± 7.96 年,予口服降糖药物,未使用胰岛素治疗,肝肾功能正常,未合并甲亢、风湿病等其他影响钙磷代谢的疾病,无使用激素、维生素 D 和钙剂史。对照组老年男性 60 例,无糖尿病家族史,经我院体检健康,平均年龄 67.87 ± 9.12 岁,平均 BMI(25.96 ± 7.83) kg/m²。

2. 方法

(1)骨密度(BMD)测定:全部受检者均在前臂采用双能量 X 线骨密度测定仪(以色列 DEXA Scan DX-10)进行 BMD 测定。部位为非优势前臂尺桡骨中下 1/3 交界处。BMD 以 g/cm² 为单位。

(2)各项生化指标测定:空腹采集肘静脉血,测定 BGP、ALP、TRAP、Ca、P、PTH、空腹及餐后 2 h 血糖(FBG、PBG)、HbA_{1c};同日留取 24 h 尿标本,测定尿 Ca、HOP。血 ALP、Ca、P、FBG、PBG、尿 Ca 采用全自动生化分析仪(日本日立全自动生化分析仪 7170)检测;BGP、TRAP、尿 HOP、PTH、HbA_{1c}采用放射法测定。

3. 统计学处理:采用 SPSS9.0 统计分析软件,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,指标间关系采用直线相关分析。

结 果

1. 2 型糖尿病组与对照组临床资料及骨密度测定结果(见表 1)。

表 1 2 型糖尿病组与对照组临床资料及骨密度值比较($\bar{x} \pm s$)

指标	2 型糖尿病组 (n = 70)	正常对照组 (n = 60)
年龄(岁)	68.79 ± 9.81	67.87 ± 9.12
平均病程(年)	8.68 ± 7.96	
BMI(kg/m ²)	26.49 ± 6.71	25.96 ± 7.83
FBG(mg/dl)	143.41 ± 14.76	89.42 ± 19.43*
PBG(mg/dl)	174.04 ± 18.13	126.24 ± 32.04*
HbA _{1c} (%)	7.97 ± 2.08	
松质骨 BMD(g/cm ²)	315.75 ± 84.05	363.51 ± 74.17**
皮质骨 BMD(g/cm ²)	606.91 ± 90.28	646.09 ± 82.27**

注:与对照组比较,* *P* < 0.01,** *P* < 0.05,下表同

结果显示:与对照组相比,男性 2 型糖尿病(DM)患者年龄、体重指数无统计学差异(*P* > 0.05),空腹及餐后 2 h 血糖明显高于对照组(*P* < 0.001),而松质骨与皮质骨 BMD 则均显著低于正常对照组(*P* < 0.05)。根据 WHO 的诊断标准,BMD 较骨峰值减少 2.5 s 以上为骨质疏松^[6],本实验糖尿病组合并骨质疏松者为 43 例,占 61.4%。

2. 2 型糖尿病组与对照组骨代谢各项生化指标测定结果(见表 2)。

如表 2 所示,糖尿病患者血清 BGP 活性明显低于正常对照组,差异非常显著,*P* < 0.01。TRAP、PTH、尿 HOP、尿 Ca 结果糖尿病组高于对照组,有统计学差异,*P* < 0.05;而血清 Ca、P、ALP 水平虽亦有所下降,但与对照组比较差异无显著性,*P* > 0.05。

表 2 两组代谢指标测定比较($\bar{x} \pm s$)

指标	2 型糖尿病组 (n = 70)	正常对照组 (n = 60)
BGP(ng/ml)	3.07 ± 1.14	3.86 ± 1.32*
ALP(μmol/L)	62.24 ± 18.44	70.59 ± 20.61
TRAP(IU/L)	6.40 ± 1.50	5.71 ± 1.61**
尿 HOP(mg/L)	38.83 ± 10.28	32.75 ± 13.61**
PTH(ng/ml)	16.59 ± 4.55	14.14 ± 5.88**
Ca(μmol/L)	2.28 ± 0.18	2.30 ± 0.19
P(μmol/L)	1.07 ± 0.20	1.10 ± 0.22
尿 Ca(μmol/L)	4.39 ± 1.57	3.18 ± 1.34**

3. 老年男性 2 型糖尿病患者 BMD 影响因素相关性分析。

BMD 与病程、年龄、HbA_{1c}、FBG、PBG 呈显著负相关,相关系数 *r* 分别为 -0.295、-0.278、-0.364、-0.237、-0.312(*P* < 0.05);与 BMI 呈正相关,*r* = 0.263,*P* < 0.05。

讨 论

DM 合并骨质疏松是糖尿病的常见慢性并发症之一,越来越受到人们的重视。一些研究发现,2 型 DM 患者骨质疏松的发生率明显增高(20% ~ 60%)^[7,8],目前骨质疏松的诊断主要依赖于 BMD 的测量,本文显示 2 型 DM 患者 BMD 低于正常人^[7,9],根据 WHO 推荐诊断 OP 标准,本组 70 例 2 型 DM 患者,62.4% 合并 OP,与上述文献报道一致,说明我国 2 型 DM 患者容易并发骨质疏松症。

对 2 型 DM 骨改变机制的研究,随着对骨代谢指标的研究进展,取得了较一致的观点,即:2 型 DM 患者骨形成下降、骨吸收增加^[1]。BGP 是由成骨细

胞合成和分泌的一种非胶原蛋白,是反映骨形成的指标^[10],而 TRAP 主要由破骨细胞释放,尿 HOP 是骨胶原分解的产物,二者为反映破骨细胞的活性和骨吸收状态的指标。有学者发现 2 型 DM 患者及动物模型,血清 BGP 浓度低于正常^[7]。本研究显示老年男性 2 型 DM 患者血清 BGP 明显低于正常对照组,而 TRAP 及尿 HOP 高于正常对照组,说明 2 型 DM 患者成骨细胞活性下降,骨形成降低,破骨细胞活性增强,骨吸收增加。

糖尿病合并钙磷代谢紊乱和骨质疏松已被多数学者所公认,其发病机制包括:①糖尿病的高血糖状态具有普遍的毒性作用,这种毒性作用是糖尿病进展的主要病理生理机制之一^[11]。长期高血糖致使过多的糖基化终末产物增加(AGEs),其能刺激破骨细胞的骨吸收细胞因子-白介素-6 的形成^[12]。高血糖时大量葡萄糖从尿中排出,渗透性利尿作用使钙、磷排出增加,血液中钙浓度降低,刺激 PTH 分泌增加^[13],溶骨作用增强,引起骨质疏松。本研究尿钙测定结果明显高于正常对照组($P < 0.05$),血 Ca、P 较对照组低,但无显著性差异,与国内外学者报道一致^[14],提示糖尿病患者确实存在钙负平衡。②糖尿病微血管病变影响骨的血管分布,毛细血管通透性增加,毛细血管周围基底膜增厚,影响了骨重建,使微血管并发症患者骨量进一步丢失^[15]。③成骨细胞膜表面存在胰岛素(Ins)受体,Ins 缺乏使成骨细胞数目减少,活性降低,通过对骨细胞的多种代谢作用,而影响骨的形成和转换^[16]。④长期 DM 引起肾功能下降时,肾脏 1- α 羟化酶缺乏或功能受限,使 1, 25(OH)₂D₃ 生成减少,肠钙吸收下降,继发 PTH 升高,增加破骨细胞活性,导致骨吸收增加,使 BMD 下降。

本文相关分析表明:糖尿病患者骨密度与病程及年龄、HbA_{1c}、FBG、PBG 呈显著负相关,而与体重指数呈正相关,提示随着 2 型 DM 病程的延长,年龄的增长及长期血糖控制不佳,合并骨质疏松的危险也增加,严格控制血糖,强化 DM 治疗是一个重要问题。

综上所述,糖尿病骨代谢紊乱表现复杂,骨形成减少,骨吸收增加,BMD 降低,胰岛素绝对或相对不足及糖代谢紊乱是其主要原因,年龄及病程也是影响因素。治疗上严格控制血糖,延缓并发症的发生。因此,为提高糖尿病患者生活质量,降低发生骨折的危险性,及早发现和预防 OP 对于 DM 患者非常重

要。其中,血清 BGP、TRAP、尿 HOP 是糖尿病骨代谢紊乱的敏感指标,在糖尿病病人骨代谢状态的诊断和治疗监测方面具有重要价值,如可能应将 BMD 测定列于 DM 常规检查,再配合各种骨代谢生化指标的检测,并给予适当关注。

参 考 文 献

- 1 刘忠厚主编. 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998. 576-583.
- 2 Tuominen TJ, Lupivaara O, Pukkka P, et al. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22: 1196-1200.
- 3 Mizogowski T, Czekalaki S. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, 1998, 8: 399-403.
- 4 Lunt H, Florkowski CM, Cundy T, et al. A population based study of bone mineral density in women with long-standing type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 1998, 40: 31-38.
- 5 Kumeda Y, Inaba M, Nishizawa Y. Secondary osteoporosis and its treatment in diabetes mellitus. *Nippon Rinsho*, 1998, 56: 1597-1586.
- 6 樊继援. 原发性骨质疏松症. 见: 王维力, 主编, 骨矿疾病. 天津: 科技翻译出版公司, 1997. 161-195.
- 7 Gregorio F, Cristallini S, Santusario F, et al. Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes? *Diabetes Res, Clin Pract*, 1994, 23: 43-54.
- 8 Ishida H, Seino Y, Matsukura S, et al. Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Metabolism*, 1985, 34: 797-801.
- 9 Kao CH, Tsou CT, Chen CC, et al. Bone mineral density in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus by dual photon absorptiometry. *Nuclear Med Commun*, 1993, 14: 373-377.
- 10 Crofton PM, Wade JC, Taylor MRH. Serum concentrations of carboxyl-terminal propeptide of type I procollagen, amino-terminal propeptide of type III procollagen, cross-linked carboxyl-terminal telopeptide of type I collagen, and their interrelationships in school children. *Clin Chem*, 1997, 43: 1577-1581.
- 11 Sosa M, Dominguez M, Navarro MC, et al. Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Compl*, 1996, 10: 201.
- 12 Takagi M, Kaseyama S, Yamamoto T, et al. Advanced glycosylation end-products stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res*, 1997, 12: 439.
- 13 Akgun S, Ertel NH. Hyperparathyroidism and coexisting diabetes mellitus: altered carbohydrate metabolism. *Arch Intern Med*, 1979, 138: 1500.
- 14 Ringertz H, Marshall D, Johansson C, et al. Bone density measurement: systematic review. *J Intern Med (Suppl)*, 1997, 739: 1-60.
- 15 Weber B, Baccaria L, De Angelis M, et al. Bone mass in young patients with type 1 diabetes. *Bone Miner*, 1990, 8: 23.
- 16 Einhorn TA. The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes. *J Orthop Res*, 1988, 6: 317-320.