

## 2型糖尿病患者微量白蛋白尿与骨密度的关系

祝捷 陈超 邢学农

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)06-0385-04

**摘要:**目的 研究2型糖尿病患者微量白蛋白尿与骨密度的关系。方法 正常对照组55例,2型糖尿病患者86例。糖尿病患者根据尿白蛋白排泄率(UAE)分成正常白蛋白尿组及微量白蛋白尿组。使用双能X线骨密度测量仪测量左前臂、左髌部及腰椎的骨密度(BMD)。结果 女性2型糖尿病微量白蛋白尿组各部位BMD较正常白蛋白尿组差异无显著性( $P > 0.05$ ),但腰椎BMD较无糖尿病组增高( $P < 0.05$ )。男性2型糖尿病微量白蛋白尿组各部位BMD较另两组男性差异无显著性( $P > 0.05$ )。结论 2型糖尿病伴微量白蛋白尿的患者无明显骨量减少或骨质疏松。

**关键词:** 2型糖尿病;微量白蛋白尿;骨密度

### The relationship between the microalbuminuria and bone density in patients with type 2 diabetes mellitus

ZHU Jie, CHEN Chao, XING Xuenong. Department of Endocrinology, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between microalbuminuria and bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** Fifty-five controls, eighty-six patients with type 2 diabetes mellitus were divided into two groups: normal albuminuria group, microalbuminuria group. BMD was measured by dual energy X-ray densitometer. **Results** BMD at L<sub>2</sub>, L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> were higher in female macroalbuminuria group than those in controls ( $P < 0.05$ ). There were no significant changes between female normal albuminuria and microalbuminuria group ( $P > 0.05$ ). There were no significant changes between male microalbuminuria group and the other male group ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Our data suggests that there is no osteopenia or osteoporosis in type 2 diabetes mellitus patients with microalbuminuria.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus; Microalbuminuria; Bone mineral density

2型糖尿病是常见的代谢性疾病,随着病程的延长,常合并多种慢性并发症,如糖尿病肾病。肾脏损害易造成骨代谢紊乱,2型糖尿病早期肾病患者是否已存在骨量减少或骨质疏松,目前尚有争议。本研究使用双能X线骨密度仪测定2型糖尿病伴微量白蛋白尿患者的骨密度,并与无糖尿病及2型糖尿病正常白蛋白尿的患者进行对比。

### 1 材料和方法

#### 1.1 对象

正常对照组55例,均为已排除内分泌、肾脏、免

疫等系统疾病及其他影响骨代谢疾病的志愿者[男性28例,年龄(62.5±2.6)岁,女性27例,年龄(61.5±3.7)岁];2型糖尿病患者86例(男性44例,女性42例),来自本院内分泌科住院患者。以上所有女性均已绝经1年以上。2型糖尿病患者诊断符合1998年WHO标准,排除长期瘫痪卧床患者,近半年无服用钙剂、VitD、雌激素及糖皮质激素史,无恶性肿瘤、肝硬化、风湿病、骨关节病、甲状腺疾病及其他内分泌疾病。根据尿白蛋白排泄率(UAE)将2型糖尿病患者分成正常白蛋白尿组(UAE < 20 μg/min),男性23例,年龄(59.2±6.3)岁,体重指数(24.27±3.04) kg/m<sup>2</sup>,平均病程(4.8±3.1)年,UAE(7.4±3.5) μg/min,女性22例,年龄(62.7±8.3)岁,体重指数(24.35±2.91) kg/m<sup>2</sup>,平均病程(5.1±2.3)年,UAE(8.1±4.4) μg/min。微量白蛋白尿组(20 μg/

作者单位: 230001 合肥,安徽医科大学附属省立医院,安徽省立医院内分泌科

通讯作者: 祝捷, Email: jieplayer@msn.com

min ≤ UAE < 200 μg/min), 男性 21 例, 年龄(61.8 ± 7.1)岁, 体重指数(24.06 ± 3.11) kg/m<sup>2</sup>, 平均病程(8.6 ± 4.2)年, UAE(76.2 ± 18.6) μg/min; 女性 20 例, 年龄(63.2 ± 7.6)岁, 体重指数(23.02 ± 2.55) kg/m<sup>2</sup>, 平均病程(9.3 ± 3.5)年, UAE(42.5 ± 16.1) μg/min。

1.2 方法

1.2.1 骨密度(BMD)测定: 使用双能 X 线骨密度测量仪(DEXA, 美国 GE 公司)测量左前臂包括(RadiusUD、Radius33%、Radius Total); 左髋关节包括(Femoral Neck, Ward Triangle, Femoral Total); 腰椎包括(L<sub>2</sub>, L<sub>2</sub> ~ L<sub>4</sub>), 参数以骨矿面密度(BMD, g/cm<sup>2</sup>)表示。机器精确度变异系数为 1%, 每天开机后使用质控体模进行自检, 并由本科室专人负责测量。

1.2.2 尿白蛋白排泄率(UAE)测定: 患者休息状态下留取非连续 24 h 尿 3 次, 采用放射免疫法测定取平均值, 药盒购自天津市协和医药科技有限公司, 批内变异系数 < 10%, 批间变异系数 < 15%, 参数以尿

白蛋白排泄率(UAE, μg/min)表示。

1.2.3 统计学处理: 数据用均数 ± 标准差表示, 组间比较采用 F 检验, 使用 SPSS 15.0 软件包。

2 结果

2.1 女性 2 型糖尿病伴微量白蛋白尿组与正常白蛋白尿组及正常对照组 BMD 比较结果见表 1。

女性 2 型糖尿病微量白蛋白尿组各部位 BMD 较正常白蛋白尿组差异无显著性(P > 0.05), 但腰椎 BMD 较无糖尿病组增高(P < 0.05); 女性 2 型糖尿病正常白蛋白尿组左前臂 BMD 较无糖尿病组增高(P < 0.05)。

2.2 男性 2 型糖尿病伴微量白蛋白尿组与正常白蛋白尿组及正常对照组 BMD 比较结果见表 2。

男性 2 型糖尿病微量白蛋白尿组各部位 BMD 较另两组男性差异无显著性(P > 0.05); 男性 2 型糖尿病正常白蛋白尿组左前臂及左髋部 BMD 较无糖尿病组增高(P < 0.05)。

表 1 女性 2 型糖尿病伴微量白蛋白尿组与正常白蛋白尿组及正常对照组 BMD(g/cm<sup>2</sup>) 比较

组别	例数	RadiusUD	Radius33%	Radius Total	Femoral Neck	Ward Triangle	Femoral Total	L <sub>2</sub>	L <sub>2</sub> ~ L <sub>4</sub>
2 型糖尿病微量白蛋白尿组	20	0.317 ± 0.06	0.603 ± 0.11	0.459 ± 0.07	0.844 ± 0.15	0.692 ± 0.19	0.963 ± 0.14	1.041 ± 0.13 <sup>Δ</sup>	1.091 ± 0.14 <sup>Δ</sup>
2 型糖尿病正常白蛋白尿组	22	0.329 ± 0.05*	0.620 ± 0.09	0.484 ± 0.06*	0.819 ± 0.12	0.651 ± 0.14	0.915 ± 0.09	0.911 ± 0.09	0.999 ± 0.09
正常对照组	27	0.291 ± 0.03	0.576 ± 0.06	0.443 ± 0.04	0.789 ± 0.08	0.621 ± 0.11	0.880 ± 0.09	0.925 ± 0.11	0.978 ± 0.13

注: 女性 2 型糖尿病正常白蛋白尿组与正常对照组比较: \* P < 0.05, 微量白蛋白尿组与正常对照组比较: <sup>Δ</sup> P < 0.05

表 2 男性 2 型糖尿病伴微量白蛋白尿组与正常白蛋白尿组及正常对照组 BMD(g/cm<sup>2</sup>) 比较

组别	例数	RadiusUD	Radius33%	Radius Total	Femoral Neck	Ward Triangle	Femoral Total	L <sub>2</sub>	L <sub>2</sub> ~ L <sub>4</sub>
2 型糖尿病微量白蛋白尿组	21	0.361 ± 0.09	0.704 ± 0.16	0.534 ± 0.13	0.842 ± 0.17	0.658 ± 0.21	0.899 ± 0.26	1.074 ± 0.17	1.123 ± 0.18
2 型糖尿病正常白蛋白尿组	23	0.399 ± 0.05*	0.774 ± 0.06*	0.584 ± 0.05*	0.922 ± 0.09*	0.746 ± 0.08	1.018 ± 0.09*	1.113 ± 0.10	1.145 ± 0.07
正常对照组	28	0.369 ± 0.03	0.695 ± 0.04	0.540 ± 0.03	0.830 ± 0.08	0.703 ± 0.10	0.911 ± 0.07	1.071 ± 0.15	1.105 ± 0.13

注: 男性 2 型糖尿病正常白蛋白尿组与正常对照组比较: \* P < 0.05

3 讨论

许多发生慢性肾衰的患者在需要接受血液透析治疗前, 或者慢性肾衰的早期, 骨密度就已经明显下降<sup>[1]</sup>。而对于 2 型糖尿病伴糖尿病肾病的患者而言, 骨密度的变化出现在肾病进展的哪一个阶段?

目前认为微量白蛋白尿是糖尿病肾病的最早证据<sup>[2]</sup>, 也提示患者发生冠心病的危险性增高<sup>[3]</sup>。那么出现微量白蛋白尿时 2 型糖尿病患者是否已存在骨量减少或骨质疏松, 是否需要对此类患者进行更加严格的随访观察, 加强针对性的治疗, 尚有争议。有研究<sup>[4,5]</sup>报道 2 型糖尿病患者出现微量白蛋白尿

后即可伴发明显骨质疏松。雷闽湘等<sup>[6]</sup>发现 24 h 尿白蛋白 > 30 mg 时髌部 BMD 可下降,但没有统计学意义。José 等<sup>[7]</sup>的研究发现 2 型糖尿病患者发生骨质疏松与微量白蛋白尿没有相关性。国内也有研究<sup>[8,9]</sup>报道微量白蛋白尿组与正常白蛋白尿组的骨密度比较差异无显著性。

本研究中发现女性 2 型糖尿病微量白蛋白尿组各部位骨密度与正常白蛋白尿组差异无显著性,男性 2 型糖尿病微量白蛋白尿组各部位骨密度与另两组男性比较均差异无显著性。原因可能有:①肾性骨营养不良的主要病因是继发性甲旁亢和  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  缺乏。而 2 型糖尿病伴微量白蛋白尿的患者在肾功能尚正常时受 PTH 升高和  $1-\alpha$  羟化酶活性下降的影响较轻。2 型糖尿病老年女性患者髌部骨折风险较无 2 型糖尿病的老年女性差异无显著性,而 2 型糖尿病肾功能正常的患者血 PTH 较正常人低,低 PTH 水平使骨转换降低是独立的影响因子<sup>[10]</sup>。②早期 2 型糖尿病肾病患者钙、磷代谢紊乱较轻。在肾功能不全早期一般不会出现高磷血症,肾小球滤过率低于正常的 20% ~ 30% 时才会因肾脏排磷的失代偿,引起高磷血症,刺激甲状旁腺分泌过多的 PTH。在多重因素的共同作用下,轻度代谢紊乱对 BMD 的不利影响会被掩盖或抵消。Kraakauer 等<sup>[11]</sup>发现 2 型糖尿病早期骨量下降与高尿钙及代谢紊乱有关,但以后因为骨转换降低,在净骨量丢失期延缓了骨量的丢失,而表现为骨量正常甚至增高。石义霞等<sup>[12]</sup>发现在肾功能正常阶段,尿脱氧吡啶酚、尿钙/肌酐、血骨钙素高于正常,表现骨吸收与骨形成均增强,但  $L_2 \sim L_4$ 、股骨颈、Wards 区、Troch 的骨密度与对照组比较无差异。出现大量白蛋白尿乃至肾功能不全后代谢紊乱将明显加重,对 BMD 的不利影响会更明显。③肾功能不全时过多的 PTH 会刺激破骨细胞的分化增殖,释放大量的 IL-6。而早期 2 型糖尿病肾病患者诱导骨吸收的细胞因子(如 IL-1, IL-6, TNF)水平可能没有明显变化。苏琳等<sup>[13]</sup>报道 2 型糖尿病微量白蛋白尿组的患者与正常白蛋白尿组的血清 IL-6, TNF 水平差异无显著性。由上述分析可见,微量白蛋白尿期可能是 2 型糖尿病肾病患者骨密度发生显著变化的拐点,应该对该期患者的血糖、血压、血脂等给予良好的调整,避免肾功能进一步受损。2 型糖尿病患者出现大量白蛋白尿时,骨密度将明显低于正常白蛋白尿组及微量白蛋白尿组的患者,对此现有研究均没有异议。

另外,本研究中女性 2 型糖尿病微量白蛋白尿组  $L_2$ 、 $L_2 \sim L_4$  骨密度较正常对照组增高( $P < 0.05$ ),考虑该组患者的平均年龄( $63.2 \pm 7.6$ )岁和病程( $9.3 \pm 3.5$ )年均均为各组中最大,可能存在腰椎小关节退行性变或者糖尿病大血管病变导致腹主动脉粥样硬化干扰了腰椎骨密度的测定值,因此建议糖尿病患者有条件应测定侧位腰椎骨密度。

本研究还发现女性 2 型糖尿病正常白蛋白尿组左前臂 BMD 较无糖尿病组增高,国外也有类似的报道<sup>[14,15]</sup>,发现 2 型糖尿病女性患者桡骨中段骨皮质厚度、桡骨中段、前臂远端的骨密度有增加。本研究中男性 2 型糖尿病正常白蛋白尿组左前臂及左髌部 BMD 也较无糖尿病组增高。原因均有待进一步研究阐明。

综上所述,本研究提示 2 型糖尿病伴微量白蛋白尿的患者无显著的骨量减少或骨质疏松。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int*, 1999, 56(3): 1084-1093.
- [2] Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet*, 1995, 346: 1080-1084.
- [3] Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*, 2004, 110: 32-35.
- [4] Zhang Xuetao, Zhuang Haiping, Zhu Wen, et al. A linear correlation analysis between the changes of bone mineral density and the characteristics of bone metabolism in post-menopausal patients with diabetic nephropathy. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2005, 15: 162-163 (in Chinese).
- [5] Xi Yurong, Chen Decai. A study on the relationship between osteoporosis and nephropathy in diabetics. *Journal of North Sichuan Medical College* 2002, 4: 33-34 (in Chinese).
- [6] Lei Minxiang, Liao Lan, Chen Huiling. Change of bone mineral density in type 2 diabetes mellitus with nephropathy. *Bulletin of HuNan Medical University* 2000, 25(5): 477-479 (in Chinese).
- [7] José-Luis Pérez-Castrillón, Daniel De Luis, Juan Carlos Martín-Escudero, et al. Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2004, 18: 317-321.
- [8] Pan Shizhong, Zhang Songqing, Yan Sunjie, et al. A study on the relationship between renal damage and osteoporosis in diabetics. *Chinese Journal of Diabetes*, 1999, 1(1): 16-18 (in Chinese).
- [9] Yao Bin, Hu Guoliang, Xiao Haipeng. Relationship between urine albumin excretion rate and bone density in patients with diabetes mellitus. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2000, 6(3): 27-30 (in Chinese).

( 上接第 387 页 )

- [ 10 ] Dobnig H , Piswanger-Solkner JC , Roth M ,et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients : effects on bone turnover , bone mass , and fracture risk. Clin Endocrinol Metab , 2006 ,91 :3355-3363.
- [ 11 ] Krakauer JC ,Mckenna MJ ,Buderer NF ,et al. Bone loss and bone turnover in diabetes. Diabetes , 1995 ,44 :775-782.
- [ 12 ] Shi Yixia ,Huang Wen ,Gong Zaichun , et al. Increased bone turnover in patients with chronic renal diseases. Chinese Journal of Nephropathy , Dialysis & Transplantation , 1998 ,7( 4 ) :327-330 ( in Chinese ).

- [ 13 ] SU Lin ,MIAO Yide ,Li Wei , et al. The relationship between the urine albumin excretion rate ,the growth factors and bone density in elderly male patients with type 2 diabetes mellitus. Chinese Journal of Geriatrics , 2002 ,21( 3 ) :182-184 ( in Chinese ).
- [ 14 ] Meema HE , Meema S. The relationship of diabetes mellitus and body weight to osteoporosis in elderly females. Canadian Medical Association Journal , 1967 ,96 :132-139.
- [ 15 ] Barret-Connor E , Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. JAMA , 1992 ,268 :3333-3337.

( 收稿日期 : 2007-12-25 )