

中青年男性 2 型糖尿病骨量变化的关联研究

陈世清 王芳 曾玉琴 杨骁

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)01-0050-03

摘要:目的 探讨中青年男性 T2DM 患者骨量的变化及其关联因素。方法 对 2005 年 6 月~2007 年 6 月入住我科的 30~60 岁男性 T2DM 患者腰椎和股骨近端 BMD、血糖、HbA_{1c}、胰岛素、C 肽、血脂进行检测。随机选取 50 例骨质正常作为对照组与骨质疏松组、骨质减少组进行比较。结果 与骨质正常组相比,骨质疏松组和骨质减少组腰椎和股骨近端 BMD 明显降低($P < 0.01$),以 Neck、Ward's 三角区最明显,空腹和餐后 2 h 胰岛素和 C 肽明显降低($P < 0.01$)。腰椎和股骨近端 BMD 与 BMI、2 h Ins 和 2 h CP 呈正相关,与 HbA_{1c} 呈负相关。结论 Neck、Ward's 三角区可作为中青年男性 T2DM 患者早期骨量丢失观察的重要部位,其腰椎和股骨近端骨量变化与胰岛素、C 肽水平密切相关,高 BMI 和良好的血糖控制可减少骨量丢失。

关键词: 2 型糖尿病;骨密度;男性

The association study of bone mass changes in young and middle-aged males with type 2 diabetes mellitus

CHEN Shiqing, WANG Fang, ZENG Yuqin, et al. Beijing Shunyi Hospital, China Medical University, Beijing 101300, China

Abstract: **Objective** To explore bone mass changes and association factors in young and middle-aged males with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The bone mineral density (BMD) at the lumbar spine and the proximal femur, blood glucose, insulin, C peptide, HbA_{1c} and blood lipids were measured between 30 and 60 years old males with in-patient T2DM from Jun. 2005 to Jun. 2007. The fifty normal BMD patients were randomized as a control group and compared with osteoporosis and osteopenia group. **Results** Compared with the control group, the BMD at the lumbar spine and the proximal femur significantly decreased in osteoporosis and osteopenia ones ($P < 0.01$). The most was at Neck and Ward's triangle. Insulin and C peptide at fasting and postprandial 2 hour were also markedly lower ($P < 0.01$). The BMD was positive associated with BMI and levels of 2hIns and 2hCP, and negative with HbA_{1c}. **Conclusions** The Neck and Ward's triangle may be important regions at early observation bone mass loss in young and middle-aged T2DM males. The bone mass changes at lumbar spine and the proximal femur was closely related to the levels of insulin and C peptide. High BMI and good blood glucose control may slow down bone mass loss.

Key words: Type 2 diabetes; Bone mineral density; Male

骨量是指骨骼中矿物质的含量,通过骨密度仪测定骨密度(bone mineral density, BMD)可准确反映。除了与年龄相关的骨量减少,多种疾病可引起骨量减少,发生骨质疏松,其中糖尿病(DM)就是引起骨质疏松的一种常见病。骨质疏松是以低骨量和骨组

织微细结构破坏为特征,导致脆性增加和容易发生骨折的全身性疾病^[1]。目前 1 型 DM 引起 BMD 降低比较肯定^[2,3],而 2 型 DM(T2DM)因选择的研究对象、BMD 检测部位和技术的不同,BMD 变化存在较多争议^[4-6]。本研究旨在对中青年男性 T2DM 患者腰椎、股骨近端 BMD 的测定及其相关代谢指标的研究,探讨中青年男性 T2DM 患者骨量变化的特点和影响因素,为糖尿病代谢性骨病的防治提供临床依据。

作者单位: 101300 北京,中国医科大学北京顺义医院内分泌科(陈世清);邵阳医学院附属太和医院内分泌科(王芳、曾玉琴、杨骁)

表 1 T2DM 患者各组 BMD 的变化 (g/cm² $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	L ₂	L ₃	L ₄	Neck	Ward's	Troch
骨质正常组	50	1.14 ± 0.16	1.14 ± 0.17	1.06 ± 0.22	0.98 ± 0.10	0.75 ± 0.19	0.71 ± 0.18
骨质减少组	45	0.96 ± 0.06 [#]	0.93 ± 0.07 [#]	0.88 ± 0.09 [#]	0.86 ± 0.10 [#]	0.64 ± 0.14 [#]	0.61 ± 0.08 [#]
骨质疏松组	52	0.95 ± 0.11 [§]	0.91 ± 0.11 [§]	0.84 ± 0.11 [§]	0.79 ± 0.02 ^{※§}	0.54 ± 0.18 ^{※§}	0.57 ± 0.09 [§]

注 :与骨质正常组比较[§] $P < 0.01$,[#] $P < 0.01$;与骨质减少组比较[※] $P < 0.01$

1 对象和方法

1.1 对象

患者来源于 2005 年 6 月 ~ 2007 年 6 月在我科住院的 T2DM ,其诊断符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准、肝肾功能正常的 30 ~ 60 岁男性 ,其中骨质疏松组 52 例、骨质减少组 45 例 ,并随机选取 50 例骨质正常作为对照。所有患者均排除影响骨代谢的其他疾病 (甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、风湿性关节炎、变形性骨炎等)服用影响骨代谢药物 (如糖皮质激素、雌激素、甲状腺激素、降钙素、双膦酸盐、抗癫痫药物和利尿剂)均用口服降糖药控制血糖 ,未使用胰岛素。

1.2 方法

1.2.1 BMD 测定 :采用法国 CHRONOS 双能 X 线密度吸收仪 (DEXA)测定腰椎 2、3、4 椎体 (L₂₋₄)、髋部股骨颈 (Neck)、华氏三角 (Ward's)、大转子 (Troch)的 BMD。参照 2003 年 WHO 诊断标准^[7] :骨密度低于同性别、同种族健康成人的骨峰值不足 1 个标准差为骨量正常 ,骨密度降低于 1 ~ 2.5 个标准差之间为骨量减少 ,降低 ≥ 2.5 个标准差则为骨质疏松。

1.2.2 代谢指标的测定 :所有患者均行 OGTT 或标准馒头餐试验 ,并抽血进行血糖 (PG)空腹胰岛素 (FIns)餐后 2 小时胰岛素 (2 h Ins)空腹 C肽 (FCP)餐后 2 小时 C肽 (2 h CP)、糖化血红蛋白 (HbA1c)和血脂的测定。其中血糖用葡萄糖氧化酶法 ,胰岛素和 C 肽用磁微粒分离酶联免疫法 ,HbA1c 用亲和层析微柱法 ,甘油三酯 (TG)、胆固醇 (CH)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C)用全自动生化分析仪。并测量体重、身高 ,计算体重指数 (BMI)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析 ,结果用 ($\bar{x} \pm s$)表示 ,采用单因素方差分析 (ANOVA) ,组间比较采用 SNK q 检验 ,影响 BMD 的因素采用多元相关分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 患者 BMD :T2DM 患者 L₂₋₄、Neck、Ward's

和 Troch BMD 在骨质疏松组和骨质减少组均明显低于骨质正常组 ($P < 0.01$) ,Neck、Ward's BMD 在骨质疏松组明显低于骨质减少组 ($P < 0.01$) ,而 L₂₋₄和 Troch BMD 骨质疏松组低于骨质减少组 ,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ,见表 1。

2.2 T2DM 患者各组相关指标

3 组 (骨质疏松组、骨质减少组和骨质正常组)患者在年龄、病程、FPG、HbA1c、TG、CH、HDL-C、LDL-C 上无明显差异。骨质疏松组和骨质减少组 FIns 低于骨质正常组 ($P < 0.05$) ,2 h Ins、FCP、2 h CP 和 BMI 则明显低于骨质正常组 ($P < 0.01$) ,2 h PG 在骨质疏松组高于骨质正常组 ($P < 0.05$) ,但与骨质减少组无明显差别 ,见表 2。

表 2 T2DM 患者各组相关指标结果

项目	骨质疏松组	骨质减少组	骨质正常组
年龄 (岁)	47.82 ± 7.45	47.15 ± 7.42	44.29 ± 9.68
病程 (年)	2.94 ± 3.15	3.24 ± 3.60	1.97 ± 2.12
BMI (kg/m ²)	23.43 ± 2.99 [§]	23.94 ± 2.82 [#]	26.63 ± 1.68
HbA1c (%)	7.41 ± 1.25	7.13 ± 1.62	6.54 ± 1.27
FPG (mmol/L)	10.98 ± 4.58	10.55 ± 5.16	9.72 ± 4.31
2 hPG (mmol/L)	18.38 ± 3.46 [▲]	17.11 ± 4.01	16.58 ± 3.94
FIns (μIU/ml)	11.07 ± 7.10 [▲]	12.13 ± 6.62 [△]	18.15 ± 11.07
2 hIns (μIU/ml)	28.71 ± 21.02 [§]	27.42 ± 19.87 [#]	45.50 ± 25.69
FCP (ng/ml)	2.00 ± 0.86 [§]	2.12 ± 1.07 [#]	3.12 ± 0.66
2hCP (ng/ml)	4.68 ± 3.66 [§]	4.77 ± 4.04 [#]	8.91 ± 4.67
TG (mmol/L)	3.55 ± 3.20	4.57 ± 4.84	5.07 ± 4.23
CH (mmol/L)	4.82 ± 1.31	4.59 ± 1.38	5.02 ± 1.24
HDL-C (mmol/L)	1.01 ± 0.24	1.10 ± 0.49	1.05 ± 0.38
LDL-C (mmol/L)	3.53 ± 0.91	2.73 ± 1.01	3.00 ± 0.99

注 :与骨质正常组比较[▲] $P < 0.05$,[△] $P < 0.05$;与骨质正常组比较[§] $P < 0.01$,[#] $P < 0.01$

2.3 T2DM 患者 BMD 有关因素的多元相关分析

DM 患者腰椎和股骨近端骨密度与 HbA1c 呈负相关 ,与 BMI、2 h Ins 和 2 h CP 呈正相关 ,与年龄、病程、FIns、FCP、TG、CH 没有相关性 ,见表 3。

表 3 T2DM 患者不同部位骨密度的多元相关性分析

部位	BMI		HbA1c		2 h Ins		2 h CP	
	r	P	r	P	r	P	r	P
L ₂₋₄	0.313	0.081	-0.669	0.017	0.343	0.035	0.311	0.048
Neck	0.627	0.0001	-0.616	0.031	0.392	0.012	0.493	0.003
Ward's	0.432	0.013	-0.622	0.025	0.380	0.015	0.455	0.004
Troch	0.594	0.001	-0.698	0.012	0.352	0.028	0.343	0.028

3 讨论

目前 T2DM 骨代谢的研究已日益受到重视,但研究对象大多为绝经期后女性或老年男性。本研究选取中青年男性 T2DM 作为对象,用 DEXA 检测患者 L₂₋₄、Neck、Ward's、Troch 的 BMD,结果发现 BMD 下降程度各部位不同,从骨质减少到骨质疏松,以 Neck、Ward's 区变化最明显,Ward's 区骨量累计丢失率最大,是 BMD 变化最敏感的部位。而 Bridges 等^[8]对男性 T2DM 桡骨远端 BMD 的研究并未发现与健康对照有显著差别。提示 Neck、Ward's 区可作为 T2DM 骨量变化早期观察的重点部位。

胰岛素作为骨的一种同化激素,可直接或间接促进骨的形成,增加骨密度和强度^[9]。本研究发现中青年男性 T2DM 骨质正常组的胰岛素、C 肽水平无论空腹或餐后均高于骨质疏松组、骨质减少组。Dennison 等^[5]也发现新诊断的 T2DM 患者前臂及股骨颈 BMD 增高,并且与 IR 呈正相关。提示 T2DM 患者的高胰岛素血症可能在某种程度上对避免骨丢失有保护作用。目前认为胰岛素可通过多种途径影响骨质的形成和矿化,包括刺激骨胶原的生成,通过成骨细胞表面的胰岛素受体,使 p27 失活,刺激成骨细胞增殖,促其分泌骨基质^[10];促进成骨细胞合成骨钙素,保持骨的正常矿化;与 IGF-1 和 PTH 协同作用增加骨量、骨小梁的连接性和骨强度^[11];兴奋 25-羟化酶,协同 PTH 调节 1- α 羟化酶活性,刺激肾近曲小管合成 1,25(OH)₂D₃,增加肠道钙磷的吸收以及抑制腺苷酸环化酶和环磷酸腺苷(cAMP)合成,降低骨吸收,增加钙盐沉积。

与非 DM 患者 BMI 与 BMD 的关系相一致,DM 患者的 BMD 与 BMI 呈正相关,在老年男性 T2DM 患者中也存在类似的关系^[12]。这可能与高 BMI 时骨骼所承受的机械负荷增加,减少骨吸收、刺激骨形成^[13];高 BMI 者外周脂肪组织睾酮向雌二醇转化及雄烯二酮向雌酮转化较多,雌二醇和雌酮可与成骨细胞雌激素受体结合,刺激成骨细胞分泌 IGF-1,增

加成骨细胞活性和分化,促进骨保护素表达和骨胶原的形成,阻止 PTH 的骨吸收作用^[14],抑制 IL-6 和 TNF- α 等骨吸收因子的产生,IGF-1 还可抑制性激素结合蛋白(SHBG)产生,使游离性激素水平增加,进一步抑制骨吸收^[15],最终促进骨基质形成并抑制骨胶原降解;高 BMI 者常有高胰岛素血症,同时伴 SHBG 下降,使游离性激素水平上升,同时高胰岛素血症通过与成骨细胞表面的 IGF-1 受体结合刺激成骨细胞增殖^[16],使 BMD 升高。另外雄激素本身亦可直接刺激成骨样细胞增殖及减少 PTH、IL-6 等生成来影响骨的代谢。

另外,血糖控制程度也影响 T2DM 患者骨量的变化。本研究发现 BMD 与 HbA1c 成负相关,可能与高血糖致渗透性利尿,使尿钙、磷、镁排出增加,刺激 PTH 分泌增加,溶骨作用增强;长期高血糖导致糖基化终末产物(AGEs)增加,AGEs 可作用于多种细胞表面的 AGE 受体,产生过多的细胞因子如 TNF- α 、IL-6 等,增加破骨细胞前体的转化和破骨细胞活性,导致骨吸收增加并通过 MAPK 和胞质途径促进成骨细胞的凋亡,降低骨形成^[17]以及糖尿病微血管病变影响骨的血管分布,进而影响骨的重建等因素使 BMD 降低,同其他研究相一致^[18]。本研究和其他研究^[19]未发现 DM 病程对骨量的影响,提示骨量减少可能是糖尿病基础病变的一部分。

T2DM 骨形成是降低的,但因其骨转换低而使骨丢失的速率减慢^[20],所以患者常有正常或较高的 BMD,但骨折发生风险仍增加,风险比例为 1.69^[21],且独立于 BMD,可能与 DM 骨强度降低、脆性增加、神经、血管并发症造成患者平衡不稳及低血糖等,容易发生跌倒有关^[22]。本研究表明中青年男性 T2DM 患者仍然存在相当程度的骨量丢失,因此加强其代谢控制、保护胰岛 β 细胞功能、防治慢性并发症对阻止或延缓 T2DM 骨量丢失是非常重要的。而有关目前 T2DM BMD 研究结果的不一致性,针对不同年龄、性别、病程、BMI 及病情控制,设计合理、前瞻性、大样本和长程观察对揭示 2 型糖尿病骨代谢变化的特点和规律,从而制定出靶向防治措施是非常必要的。

【参 考 文 献】

[1] Peck WA, Burckhardt P, Christiansen C, et al. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med, 1993, 94(6): 646-650.

- [2] Kemink SA ,Hermus AR ,Swinkels LM ,et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus : prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* 2000 23(5) :295-303.
- [3] Lopez-Ibarra PJ ,Pastor MM ,Escobar-Jimenez F ,et al. Bonemineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2001 7(5) :346-351.
- [4] Sert M ,Tetiker T ,Kirim S ,et al. Type 2 diabetes mellitus and osteopenia : is there an association ? *Acta Diabetol* ,2003 ,40(2) : 105-108.
- [5] Dennison EM ,Syddall HE ,Sayer AA ,et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study : evidence for an indirect effect of insulin resistance ? *Diabetologia* 2004 47(11) :1963-1968.
- [6] Kao WH ,Kammerer CM ,Schneider JL ,et al. Type 2 diabetes is associated with increased bone mineral density in Mexican-American women. *Arch Med Res* 2003 34(5) :399-406.
- [7] World Health Organization. Prevention and Management of steoporosis. technical report series , No. 921. Geneva : WHO Marketing and Dissemination 2003.
- [8] Bridges MJ ,Moochhala SH ,Barbour J ,et al. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men : a controlled study. *Acta Diabetol* 2005 4(2) :82-86.
- [9] Thrallkill KM ,Lumpkin CK ,Clay Bunn JR ,et al. Is insulin an anabolic agent in bone ? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005 289(5) :E735-E745.
- [10] Uchida T ,Nakamura T ,Hashimoto N ,et al. Deletion of Cdkn1b ameliorates hyperglycemia by maintaining compensatory hyperinsulinemia in diabetic mice. *Nat Med* 2005 11(2) :175-182.
- [11] Suzuki K ,Miyakoshi N ,Tsuchida T ,et al. Effects of combined treatment of insulin and human parathyroid hormone(1-34) on cancellous bone mass and structure in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bone* 2003 33(1) :108-114.
- [12] Xu L ,Cheng M ,Liu X ,et al. Bone mineral density and its related factors in elderly male Chinese patients with type 2 diabetes. *Arch Med Res* 2007 38(2) :259-264.
- [13] Heaney RP ,Baeger-Lux MJ ,Davies LM ,et al. Bone dimensional change with age : Interations of genetic hormonal and body size variable. *Osteoporosis Int* ,1997 7(5) :426-431.
- [14] Dick M ,Devine A ,Beilby J ,et al. Effects of endogenous estrogen on renal calcium and phosphate handling in elderly women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005 288(2) :E430.
- [15] Khosla S ,Amin S ,Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* , 2008 29(4) :441-464.
- [16] Gensens PP ,Boonen S. Osteoporosis and growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Horm Res* 2002 58(3) :49-55.
- [17] Alikhani M ,Alikhani Z ,Boyd C ,et al. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. *Bone* 2007 40(2) :345-353.
- [18] Komatsu Y ,Majima T. Negative correlation between BMD and HbA1C in patients with type 2 diabetes ,*Clin Calcium* ,2006 ,16(8) : 1327-1331.
- [19] 何玉玲 ,单鹏飞 ,伍贤平 ,等. 男性 2 型糖尿病患者骨密度的变化. *中国骨质疏松杂志* 2006 12(5) :479-481.
- [20] Oz SG ,Guvan GS ,Kilicarslan A. Evaluation of bone metabolism and bone mass in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Natl Med Assoc* 2006 98(10) :1598-1604.
- [21] de Liefde II ,van der Klift M ,de Laet CE ,et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus : the Rotterdam Study. *Osteoporosis Int* 2005 16(12) :1713-1720.
- [22] Hofbauer LC ,Brueck CC ,Singh SK ,et al. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007 22(9) :1317-1328.

(收稿日期 2008-10-28)