

绝经后女性 2 型糖尿病患者血糖控制与骨密度关系的观察

郝雅斌 洪旭

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)07-0487-04

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病绝经后女性患者血糖水平与骨密度的关系。方法 选择规律治疗 1 年以上的 2 型糖尿病绝经后女性患者 30 例,其中 15 例为血糖控制较好组(GGC 组:平均年龄 (61.2 ± 1.1) 岁),另外 15 例为血糖控制较差组(PGC 组:平均年龄 (63.4 ± 0.9) 岁),另设正常对照组 15 例(NC 组:平均年龄 (61.8 ± 1.5) 岁),分别测定 3 组成员股骨颈及 L_{1-4} 水平的 BMD、空腹及餐后血糖、糖化血红蛋白、空腹 IGF-1、空腹 C-肽、血钙、血磷、血镁、全段甲状旁腺素、碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶以及超敏 C 反应蛋白。结果 3 组在 iPTH 和 IGF-1 水平上差异无显著性。糖尿病组与非糖尿病患者比较,股骨颈 BMD 值无统计学差异。结论 2 型糖尿病绝经后女性骨密度水平与 IGF-1、体重等指标相关,骨吸收增加与高血糖无明显相关。

关键词: 2 型糖尿病;骨质疏松症;骨密度;血糖控制;胰岛素样生长因子 1;糖化血红蛋白

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.07.003

Association between bone mineral density and glycemic control in postmenopausal women with type 2 diabetes HAO Yabin, HONG Xu. Beijing Friendship Hospital, Beijing 100050, China

Abstract: **Objective** We assessed the effect of chronic hyperglycemia on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. **Methods** We investigated 30 patients with type 2 diabetes under stable control for at least 1 year, 15 of them with good glycemic control (GGC: mean age = 61.2 ± 1.1 years) and 15 with poor glycemic control (PGC: mean age = 63.4 ± 0.9 years), and 15 normal control individuals (NC: mean age = 61.8 ± 1.5 years). We determined BMD in the femoral neck and at the L_1-L_4 level and fasting blood glucose, postprandial blood glucose, total glycated hemoglobin (HbA1c), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), C-peptide, calcium, phosphorus, magnesium, intact parathyroid hormone (iPTH), alkaline phosphatase (ALP), glutamyl transpeptidase (GGT) and h-C reactive protein (h-CRP). **Results** There was no difference in iPTH or IGF-1 levels between the three groups. BMD values in the femoral neck were similar for all groups. **Conclusion** The present results demonstrate that hyperglycemia is not associated with increased bone resorption in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus, and IGF-1 levels and BMI in type 2 diabetics were positively correlated with BMD.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Osteoporosis; Bone mineral density; Glycemic control; Insulin-like growth factor 1; HbA1c

由于糖尿病与骨质疏松的患病率日益增多,越来越多的研究者对二者之间的联系产生兴趣。但由于糖尿病是一种多因素参与的综合性疾病,所以目前的研究结果存在相当大的分歧。大多数研究认为 1 型糖尿病与骨量流失相关。但对于 2 型糖尿病,

研究者尚未得到一致意见^[1-3]。

本研究选择规律治疗 1 年以上的 2 型糖尿病绝经后女性患者,进行骨质代谢与糖代谢方面的生化指标采集,并与正常对照组比较进行统计学分析。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取首都医科大学附属北京友谊医院内分泌科

作者单位: 100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院内分泌科(郝雅斌)

通讯作者: 洪旭, Email: hxfriend@hotmail.com

2007~2008 年门诊就诊或住院的绝经后女性 2 型糖尿病患者,年龄 60~65 岁,平均年龄(62.1 ± 1.6)岁。均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)的 2 型糖尿病诊断标准,且明确诊断糖尿病 1~5 年,规律降糖治疗 1 年以上,根据其 1 年内 HbA1c 水平(每 3 个月测定 1 次)进行分组,4 次均在 7.0% 以下 15 例,为血糖控制较好组(GGC),4 次均在 7.0% 以上者为血糖控制较差组(PGC)共 15 例。另收集 15 例无糖尿病绝经后女性做正常对照(NC)。所有入选者均排除其他代谢性骨病、肾病、高尿酸血症,未应用影响骨代谢的药物(包括外源性胰岛素、噻唑烷二酮、IGF-1、GLP-1、DPP-4 抑制剂等降糖药物)。存在血脂异常或高血压的患者,排除应用他汀类调脂药物者,并要求 $LDL-C \leq 3.0$ mmol/L, $TG \leq 1.7$ mmol/L, 血压 $\leq 130/80$ mmHg。

1.2 方法

- 患者入选后,记录以下资料及实验室检查。
- 1.2.1 一般临床资料:包括年龄、糖尿病史、绝经时间,测定肱动脉血压,身高、体重,并计算体重指数(BMI)。
- 1.2.2 实验室指标:记录最近一次 HbA1c 值,于禁食 10~14 h 后清晨取血测定空腹血糖、血钙、血磷、血镁、ALP、iPTH、空腹 IGF-1、空腹 C-肽,并测定早餐后 2 h 血糖。
- 1.2.2 骨密度测定:采用双能 X 线骨密度仪(Hologic discovery W)由同一人测定股骨颈及 L_{1-4} 水平的骨密度。
- 1.2.3 统计学处理:所有数据经 SPSS 17.0 软件处理,采用方差分析进行 3 组间比较,应用 Pearson 检验分析变量间相关性。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2 型糖尿病绝经后女性患者 30 例,其中 GGC 组、PGC 组、NC 组平均年龄依次为(61.2 ± 1.1)岁、(63.4 ± 0.9)岁、(61.8 ± 1.5)岁;绝经时间依次为(9.8 ± 1.1)年、(10.2 ± 0.7)年、(10.1 ± 1.1)年;BMI 依次为(23.4 ± 2.1) kg/m²、(25.1 ± 4.4) kg/m²、(23.6 ± 1.9) kg/m²;收缩压依次为(110.4 ± 8.4) mmHg、(112.4 ± 10.0) mmHg、(110.0 ± 5.5) mmHg;舒张压依次为(73.1 ± 6.4) mmHg、(77.2 ± 2.6) mmHg、(68.8 ± 10.1) mmHg。3 组中年龄、绝经时间、BMI、血压均无明显差别($P > 0.05$)。GGC 组、PGC 组的糖尿病病程依次为(3.7 ± 0.8)年、(4.1 ± 0.6)年,两组无统计学差异。

2.2 实验室检查

3 组间空腹血糖、餐后血糖及糖化血红蛋白均有显著差异。3 组间 C-肽、钙、磷、镁水平无差异。PGC 组与其他两组比较,ALP 显著升高,GGC 组与 NC 组比较差异无显著性。尽管 3 组 GGT 均正常,但 PGC 组水平明显高于 NC 组。PGC 的 h-CRP 亦高于 NC 组,且有统计学意义。3 组患者 iPTH 均在正常范围内,且无显著差异。PGC 组与其他两组比较,血清 IGF-1 水平略低,但无统计学差异(表 1)。

2.3 骨密度

NC 组骨密度低于其他两组,其 $L_1 \sim L_4$ 及股骨颈(neck)的 BMD 分别为(0.7251 ± 0.0547) g/cm²、(0.7603 ± 0.0570) g/cm²、(0.8231 ± 0.0563) g/cm²、(0.8778 ± 0.0816) g/cm²、(0.6890 ± 0.0693) g/cm²。除在 L_4 , NC 组显著低于 GGC 组外(GGC 组 L_4 处 BMD 为(0.9577 ± 0.0659) g/cm², $P < 0.05$),其余所测部位的骨密度 3 组间无统计学差异(表 2)。

表 1 GGC、PGC、NC 3 组实验室检查($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HbA1c (%)	空腹血糖 (mmol/L)	餐后血糖 (mmol/L)	C-P (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	h-CRP (mg/L)
GGC	15	6.41 ± 0.47 [*]	5.39 ± 0.59 [*]	7.01 ± 0.66 [*]	2.61 ± 0.80	402.06 ± 90.90	1.21 ± 0.85
PGC	15	8.87 ± 1.42 ^{*△}	7.54 ± 1.17 ^{*△}	12.70 ± 4.18 ^{*△}	2.05 ± 0.87	345.59 ± 147.60	2.82 ± 2.62 [*]
NC	15	5.08 ± 0.43	4.84 ± 0.48	5.67 ± 0.90	1.89 ± 0.78	390.82 ± 89.92	0.74 ± 0.72

组别	<i>n</i>	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	Mg (mmol/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	iPTH (pg/ml)
GGC	15	2.24 ± 0.11	1.28 ± 0.11	0.82 ± 0.08	57.73 ± 10.16	23.93 ± 10.42	43.99 ± 7.38
PGC	15	2.26 ± 0.12	1.37 ± 0.20	0.86 ± 0.10	74.20 ± 16.63 ^{*△}	33.67 ± 14.60 [*]	40.99 ± 7.58
NC	15	2.28 ± 0.10	1.27 ± 0.11	0.81 ± 0.08	55.67 ± 13.70	17.80 ± 10.31	38.99 ± 5.67

注:与 NC 组比较, ^{*} $P < 0.05$;与 GGC 组比较, [△] $P < 0.05$

表 2 GGC、PGC、NC 3 组骨密度($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BMI(g/cm ²)				
		L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	Neck
GGC	15	0.7605 ± 0.0762	0.7743 ± 0.0643	0.8904 ± 0.0802	0.9577 ± 0.0659 *	0.7339 ± 0.0709
PGC	15	0.7479 ± 0.0861	0.7827 ± 0.0822	0.8561 ± 0.1054	0.9169 ± 0.0790	0.7117 ± 0.0870
NC	15	0.7251 ± 0.0547	0.7603 ± 0.0570	0.8231 ± 0.0563	0.8778 ± 0.0816	0.6890 ± 0.0693

注 :与 NC 组比较 ,* $P < 0.05$

2.4 相关性分析

应用 Pearson 检验 ,BMI、IGF-1 及 C-肽水平与股骨颈的骨密度呈正相关关系 ,相关系数分别为 0.584、0.670、0.782 , $P < 0.05$ 。血清钙、磷、镁及血糖水平与骨密度无明显相关性($P > 0.05$)。

3 讨论

2 型糖尿病及骨质疏松症 ,作为两大代谢性疾病严重影响的患者生活质量。很多糖尿病患者同时患有骨质疏松症 ,这使人很容易联想到二者之间是否有着内在联系。Saller 等^[1]认为 2 型糖尿病 ,尤其是存在并发症的个体 ,是骨质疏松性骨折的高发人群 ,其发生机制十分复杂。而在 Schwartz^[2]的综述中 ,更多的研究者倾向于 2 型糖尿病会引起骨密度的增加。Anaforoglu^[3]对土耳其绝经后女性 2 型糖尿病患者进行研究 ,认为在该研究人群中没有证据显示 2 型糖尿病与骨质疏松相关。本研究中 ,未发现绝经后女性 2 型糖尿病患者血糖控制不佳引起骨密度的显著性变化。

理论上 ,高血糖引起的多尿可引起尿中钙、磷、镁丢失增加。但在本研究中 ,即使在血糖控制不好的条件下也未发现血清钙、磷、镁的显著性差异。

本研究中 ,血糖控制较差患者的 ALP 水平较其他两组显著升高。分析入选病例 ,发现血糖控制较差组中有 9 例同时合并有脂肪肝 ,而血糖控制良好组及正常对照组中分别有 3 例和 5 例。理论上 ,一方面 ,脂肪肝时存在着潜在的肝损伤 ,ALP 可能升高 ;另一方面 ,骨中 ALP 和骨的钙化作用密切相关 ,成骨细胞中的 ALP 作用产生磷酸 ,与钙生成磷酸钙沉积于骨中。同时 ,ALP 还广泛存在于肝细胞血窦侧和胆小管膜上、肾近侧曲管刷状缘和小肠黏膜的微绒毛 ,据此推测它可能还与物质的吸收和运转过程有关。以上几点可能是本研究中血糖控制较差的患者 ALP 升高 ,但骨密度并无明显降低的原因之一。当然 ,由于本研究入选病例数较少 ,上述情况可能存在偶然性。因此值得进一步研究脂肪肝合并 2

型糖尿病时对骨密度的影响。

本研究结果提示 ,与 1 型糖尿病患者相反 ,2 型糖尿病患者 IGF-1 水平基本正常 ,即使是在血糖控制较差的情况下。而且 ,本研究中 IGF-1 水平与股骨颈的骨密度呈正相关。IGF-1 对于成骨细胞活性有很强的刺激 ,骨细胞产生的 IGF-1 对骨形成起重要作用。而 Yakar 和 Rosen 的研究^[4]证实 ,肝脏产生的 IGF-1 参与了维持骨量的生理过程。在本研究中 ,血糖控制较差组的 IGF-1 水平略低 ,分析原因 ,可能与该组患者年龄相对偏大有一定关系。

2 型糖尿病患者 BDM 与 BMI 呈正相关 ,这可能是由于肥胖增加了骨负荷 ,可刺激骨形成。而肥胖者外周脂肪组织中睾酮向雌二醇转化及雄烯二酮向雌酮转化较多 ,雌二醇和雌酮可刺激成骨细胞分泌 IGF-1 和胰岛素样生长因子结合蛋白-3 ,从而增加骨密度。另外 ,高体重指数常伴有血浆性激素结合球蛋白(SHBG)的下降 ,使游离雌激素和睾酮上升 ,有助于防止患者发生骨丢失 ,维持或升高骨密度^[5,6]。

胰岛素能直接刺激成骨细胞表面的胰岛素受体 ,促进骨胶原合成 ,当其分泌不足时 ,这种直接刺激作用减弱 ,从而骨基质形成不足。胰岛素还能抑制腺苷酸环化酶活性 ,刺激骨钙素、1,25(OH)₂ VitD₃ 合成和分泌 ,而胰岛素的缺乏会引起体内贮存的蛋白质和氨基酸的分解 ,导致骨基质消耗增多。本研究中 C-肽水平与骨密度呈正相关间接提示自身胰岛素分泌对骨量的维持作用。另外 ,本研究中入组的患者病程较短 ,为 1~5 年 ,尚有一定的胰岛素分泌 ,甚至于有些患者存在着高胰岛素血症 ,这可能是本研究中糖尿病组骨密度略高于非糖尿病患者的原因之一。因此 ,有必要进一步跟踪随访 ,了解 2 型糖尿病病程与骨密度的关系。

另外 ,临床上 ,我们观察到 2 型糖尿病发生骨折的病例 ,往往首先考虑为合并骨质疏松症所致。但经过骨密度测量 ,对于高 BMI 或是高胰岛素血症的个体 ,其 BMD 水平常常并不很低^[7,8]。这与本研究

(下转第 500 页)

(上接第 489 页)

中 BMD 与 BMI、C-肽成正相关的结果相似。但由于本研究入选病例数较少,存在一定的偏倚,需扩大样本量继续研究,以进一步探讨:①测量骨密度是否是预测 2 型糖尿病患者骨折风险的最佳指标;②高 BMI 或高胰岛素血症的 2 型糖尿病患者发生骨折是否并非源于骨质疏松。

【参 考 文 献】

- [1] Saller A , Maggi S , Romanato G , et al. Diabetes and osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* , 2008 , 20(4) :280-289.
- [2] Schwartz AV. Diabetes Mellitus : Does it Affect Bone ? . *Calcif Tissue Int* , 2003 , 73(6) :515-519.
- [3] Anaforoglu A , Nar-Demirer N , Bascil-Tutuncu M , et al. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among

postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes. *Diabetes Complications* , 2008 , 23(1) :12-17.

- [4] Yakar S , Rosen CJ. From mouse to man : redefining the role of insulin-like growth factor-I in the acquisition of bone mass. *Exp Biol Med* , 2003 , 228 :245-252.
- [5] De Laet C , Kanis JA , Odén A , et al. Body mass index as a predictor of fracture risk : a meta-analysis. *Osteoporos Int* , 2005 , 16(11) :1330-1338.
- [6] Cifuentes M , Johnson MA , Lewis RD , et al. Bone turnover and bodyweight relationship differ in normal-weight compared with heavier postmenopausal women. *Osteoporos Int* , 2003 , 14(2) :116-122.
- [7] Schwartz AV , Sellmeyer DE. Diabetes , fracture , and bone fragility. *Curr Osteoporos* , 2007 , 3(3) :105-111.
- [8] Melton LJ , Leibson CL , Achenbach SJ , et al. Fracture risk in type 2 diabetes : update of a population-based study. *Bone Miner Res* , 2008 , 23(8) :1334-1342.

(收稿日期:2009-03-10)