

• 药物研究 •

阿仑膦酸钠联合钙尔奇 D 与钙尔奇 D 单药治疗对老年女性糖尿病骨质疏松疗效的观察

邓丽丽 陈海翎 李明升

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)02-0132-04

摘要: 目的 观察阿仑膦酸钠 (ALN)联合钙尔奇 D 与钙尔奇 D 单药治疗老年女性糖尿病骨质疏松症的骨密度变化以及 ALN 的安全性。方法 老年女性 2 型糖尿病 (T2DM)骨质疏松患者 72 例,随机分为: ALN 联合钙尔奇 D 组 37 例,给予 ALN (70 mg/w)和钙尔奇 D (600 mg/d); 钙尔奇 D 组 35 例 (600 mg/d)总疗程 6 个月。采用双能 X 线骨密度测量仪 (DXA)测定治疗前后腰椎及髋部骨密度。结果 钙尔奇 D 组治疗前后腰椎及髋部骨密度各部位均有增加,但仅在 L₁ 及 L₄ 部位 T 值治疗前后有统计学差异 ($P < 0.05$); ALN 联合钙尔奇 D 治疗组,腰椎和髋部骨密度均有增加,尤其在腰椎的 L₁、L₃、L₄ 及 L_总 部位均有统计学意义 ($P < 0.05$)。ALN 主要不良反应为上腹部不适,钙尔奇 D 则以便秘为主。结论 ALN 联合钙尔奇 D 治疗可以明显提高老年女性糖尿病骨质疏松患者的骨密度,并具有良好的耐受性和安全性。

关键词: 2 型糖尿病; 骨质疏松; 阿仑膦酸钠; 钙尔奇 D; 骨密度

Therapeutic effect of alendronate plus caltrate or caltrate alone in type 2 diabetic elderly women with osteoporosis DENG Lili, CHEN Hailing, LI Mingsheng. Department of Endocrinology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Abstract Objective To compare changes in bone mineral density (BMD) during 6 months of alendronate (ALN) plus Caltrate treatment versus Caltrate alone in diabetic elderly women with osteoporosis and the safety/tolerability of ALN. **Methods** 72 of T2DM elderly women with osteoporosis were randomly assigned to either ALN plus Caltrate group (37 cases) or Caltrate group (35 cases): for 6 months 70 mg/week ALN and 600 mg/day Caltrate. BMD at the lumbar spine and hip was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) before and after the treatment. **Results** In Caltrate group BMD at more sites of lumbar spine and hip was slightly increased, but only in lumbar spine of L₁ and L₄ T values are significantly different ($P < 0.05$). ALN plus Caltrate group BMD at the lumbar spine and hip was increased, especially in the lumbar spine BMD of L₁, L₃, L₄ and L total parts was statistically significant ($P < 0.05$). The main adverse reactions: upper abdominal discomfort of ALN and constipation of Caltrate are based. **Conclusions** ALN plus Caltrate increase BMD significantly relative to Caltrate in diabetic elderly women with osteoporosis. And it is safe and generally well tolerated as a treatment for osteoporosis.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Osteoporosis; Alendronate; Caltrate; Bone mineral density

根据人口统计由于人类寿命延长、体力活动减少以及高能量饮食摄入造成了糖尿病和骨质疏松症

的发病率增加^[1]。由于这两种慢性代谢性疾病非常普遍并且具有很强的社会经济学相关性。所以,研究老年糖尿病与骨质疏松之间的关系一直受到广大医学工作者的广泛关注。本研究对比了阿仑膦酸钠 (ALN)联合钙尔奇 D 与钙尔奇 D 单药治疗,对老年女性 2 型糖尿病 (T2DM)骨质疏松患者的有效性与安全性进行了观察。

基金项目: 北京市保健专项资金项目 (项目编号: 京 06-09 号)

作者单位: 100035 北京,北京积水潭医院内分泌科 (邓丽丽、陈海翎); 总参管理保障部医院 (李明升)

通讯作者: 邓丽丽, Email: easd2005dengli@vip.sina.com

1 材料和方法

1.1 研究对象

本研究共筛查了 2007年 1月到 2008年 2月在北京积水潭医院内分泌科住院的所有 284例女性糖尿病患者。主要入选标准为: 年龄 ≥ 60 岁; 根据世界卫生组织 (WHO), 1999年诊断标准确认为 T2DM; 符合 WHO 骨量减低和骨质疏松标准。排除标准: 长期低钙饮食、营养缺乏者; 体重指数 (BMI) 小于 19 kg/m^2 ; 酗酒; 大量吸烟; 长期喝咖啡、浓茶; 长期卧床者; 未应用影响骨代谢的药物和其他代谢性骨病。

1.2 临床评估及分组

所有参加者均完成一份生活方式及医学的综合调查问卷。体格检查记录: 身高、体重、腰围、臀围、血压。计算 BMI、腰臀比值。每周锻炼超过 3d并达到心率 > 170 —年龄被认为是体育锻炼活跃。入选后对所有患者进行疾病防治的基础知识教育, 量化饮食和运动治疗, 强化降糖治疗, 合理补充胰岛素。入选者随机接受钙尔奇 D 600 mg 每日顿服 (惠氏制药有限公司) 或阿仑膦酸钠 (ALN, 石家庄欧意药业有限公司) 70 mg每周 1次, 联合钙尔奇 D 600 mg/d 治疗。在干预治疗后的 6个月进行随访并检测骨密度。

1.3 骨密度测定及实验室检查

1.3.1 骨密度测定: 应用美国 Lunar Prodigy 骨密度测量仪, 利用双能 X 线吸收法, 对所有入选者进行了腰椎和髋部的骨密度 (BMD) 检测。骨量减低和骨质疏松分别定义为骨密度在低于平均值的 1 和 2.5 标准差之间和低于平均值的 2.5 个标准差。平均值以统一种族年轻成人腰椎 ($L_1 \sim L_4$), 全髋, 股骨颈部位的 T 值为准。BMD 结果以 g/cm^2 表示。

1.3.2 实验室检查: 测定雌二醇、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、空腹胰岛素和 C 肽、HbA1c、血钙、血肌酐及 24 h 尿微量白蛋白。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 15 统计软件进行数据分析, 所有计量数据以均数 $\pm$ 标准差表示。两组间计量资料均数的比较采用两独立样本的 t 检验; 同组治疗前后计量资料均数的比较采用配对 t 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 一般资料

筛查 284 例女性糖尿病患者中有 143 例符合标准, 其中骨质疏松者 82 例, 骨量减低 61 例。72 例患者签署知情同意进入随机分组, ALN 加钙尔奇 D 组 37 例, 钙尔奇 D 组 35 例。钙尔奇 D 组有 3 例 (8.57%) 出现便秘, 1 例 (2.86%) 退出。ALN 加钙尔奇 D 组有 1 例 (2.70%) 出现便秘; 3 例 (8.11%) 出现上腹部烧灼感和腹胀, 2 例 (5.41%) 退出。两组各有 1 例失访。

2.2 两组患者治疗前基线情况

两组患者治疗前基线特征类似, 经两独立样本 t 检验, P 值 > 0.05 , 具有很好的可比性 (见表 1)。

2.3 两组药物治疗前后 T 值及 BMD 变化

2.3.1 两组药物治疗前后自身比较 T 值及 BMD 变化: 钙尔奇 D 组各部位 BMD 有增高趋势, 但仅在腰椎 L_1 及 L_4 部位 T 值增加较治疗前有统计学差异 ($P < 0.05$)。ALN 联合钙尔奇 D 组 BMD 在腰椎和髋部的所有检测部位均有改善趋势, 尤其在腰椎的 L_1 、 L_3 、 L_4 及 $L_{\text{总}}$ 部位 T 值和 BMD 增加均有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 2)。

表 1 两组治疗前基线情况 ($\bar{x} \pm s$)

分组	钙尔奇 D 组	ALN+ 钙尔奇 D 组
年龄 (y)	67.83 $\pm$ 4.62	67.97 $\pm$ 4.54
BMI (kg/m^2)	24.91 $\pm$ 3.47	25.02 $\pm$ 3.67
身高 (cm)	156.01 $\pm$ 4.82	157.20 $\pm$ 5.55
体重 (kg)	63.02 $\pm$ 7.86	61.90 $\pm$ 9.86
腰臀比值	0.95 $\pm$ 0.11	0.93 $\pm$ 0.09
收缩压 (mmHg)	137.06 $\pm$ 34.77	140.30 $\pm$ 22.58
舒张压 (mmHg)	73.53 $\pm$ 11.04	75.16 $\pm$ 10.23
雌二醇 (nmol/L)	0.10 $\pm$ 0.08	0.11 $\pm$ 0.12
空腹血清葡萄糖 (mmol/L)	8.15 $\pm$ 3.23	8.21 $\pm$ 3.41
餐后两小时血糖 (mmol/L)	13.90 $\pm$ 2.86	13.53 $\pm$ 3.23
糖化血红蛋白 (%)	8.42 $\pm$ 2.90	8.35 $\pm$ 2.15
糖尿病病程 (y)	8.52 $\pm$ 5.41	8.90 $\pm$ 4.36
空腹胰岛素 ($\mu\text{U/mL}$)	7.79 $\pm$ 4.62	7.25 $\pm$ 3.47
空腹 C 肽 (ng/mL)	1.92 $\pm$ 0.87	1.80 $\pm$ 0.92
24 小时尿白蛋白 (mg)	59.97 $\pm$ 32.69	64.83 $\pm$ 49.82
血清钙 (mmol/L)	2.19 $\pm$ 0.14	2.22 $\pm$ 0.12
血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	63.24 $\pm$ 19.78	61.87 $\pm$ 21.22

2.3.2 两组药物对比治疗 6 个月 T 值变化: 与钙尔奇 D 组相比, ALN 联合钙尔奇 D 组对于 T 值的改善更显著。 T 值的改善在两组比较的 P 值: 腰椎分别是: L_1 : 0.026; L_2 : 0.043; L_3 : 0.034; L_4 : 0.027; 总 $L_1 \sim L_4$: 0.021。 P 值在左髋部位分别是: 股骨颈: 0.179;

大粗隆: 0.041; Ward's三角: 0.047; 左髌总 P 值: 0.036。可见除了在左股骨颈部位两组对于 T 值的影响类似外, 在髌骨的其他部位以及整个腰椎部位,

ALN联合钙尔奇 D组均有更加显著的 T 值改善作用, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) (见图 1)。

表 2 两组药物治疗前后 T 值及骨密度变化 ($\bar{x} \pm s$)

T 值和 BMD	钙尔奇 D组			ALN + 钙尔奇 D组		
	基线	6个月后	P 值	基线	6个月后	P 值
T 值						
左股骨颈	-1.85 $\pm$ 0.65	-1.89 $\pm$ 0.44	0.212	-1.91 $\pm$ 0.74	-1.94 $\pm$ 0.62	0.103
左大粗隆	-2.15 $\pm$ 0.64	-2.17 $\pm$ 0.42	0.149	-2.18 $\pm$ 0.82	-2.17 $\pm$ 0.77	0.164
左 Ward's三角	-3.00 $\pm$ 0.68	-2.94 $\pm$ 0.61	0.102	-3.12 $\pm$ 0.91	-3.04 $\pm$ 0.69	0.094
左总	-2.15 $\pm$ 0.49	-2.16 $\pm$ 0.57	0.099	-2.19 $\pm$ 0.86	-2.18 $\pm$ 0.56	0.247
L ₁	-1.85 $\pm$ 0.62	-1.15 $\pm$ 0.63*	0.047	-1.91 $\pm$ 0.71	-1.04 $\pm$ 0.72*	0.041
L ₂	-1.75 $\pm$ 0.73	-1.40 $\pm$ 0.58	0.155	-1.82 $\pm$ 0.63	-1.24 $\pm$ 0.36	0.065
L ₃	-2.25 $\pm$ 0.79	-1.80 $\pm$ 0.38	0.078	-2.28 $\pm$ 0.68	-1.52 $\pm$ 0.54*	0.025
L ₄	-2.46 $\pm$ 0.47	-1.71 $\pm$ 0.41*	0.043	-2.42 $\pm$ 0.40	-1.54 $\pm$ 0.49*	0.039
L _总	-2.15 $\pm$ 0.69	-1.65 $\pm$ 0.40	0.442	-2.12 $\pm$ 0.74	-1.38 $\pm$ 0.41*	0.023
BMD						
左股骨颈	0.69 $\pm$ 0.12	0.67 $\pm$ 0.22	0.225	0.68 $\pm$ 0.19	0.70 $\pm$ 0.17	0.463
左大粗隆	0.58 $\pm$ 0.17	0.59 $\pm$ 0.25	0.103	0.56 $\pm$ 0.16	0.58 $\pm$ 0.18	0.238
左 Ward's三角	0.39 $\pm$ 0.13	0.40 $\pm$ 0.11	0.183	0.38 $\pm$ 0.15	0.41 $\pm$ 0.15	0.205
左总	0.63 $\pm$ 0.11	0.62 $\pm$ 0.30	0.224	0.61 $\pm$ 0.17	0.63 $\pm$ 0.20	0.297
L ₁	0.78 $\pm$ 0.32	0.87 $\pm$ 0.29	0.792	0.75 $\pm$ 0.24	0.89 $\pm$ 0.12*	0.039
L ₂	0.79 $\pm$ 0.38	0.88 $\pm$ 0.28	0.134	0.77 $\pm$ 0.27	0.88 $\pm$ 0.14	0.076
L ₃	0.49 $\pm$ 0.27	0.56 $\pm$ 0.22	0.103	0.47 $\pm$ 0.23	0.62 $\pm$ 0.13*	0.029
L ₄	0.42 $\pm$ 0.28	0.46 $\pm$ 0.12	0.186	0.38 $\pm$ 0.29	0.55 $\pm$ 0.13*	0.032
L _总	0.57 $\pm$ 0.26	0.63 $\pm$ 0.22	0.069	0.55 $\pm$ 0.21	0.70 $\pm$ 0.11*	0.038

注: 各组治疗前后自身比较, * $P < 0.05$

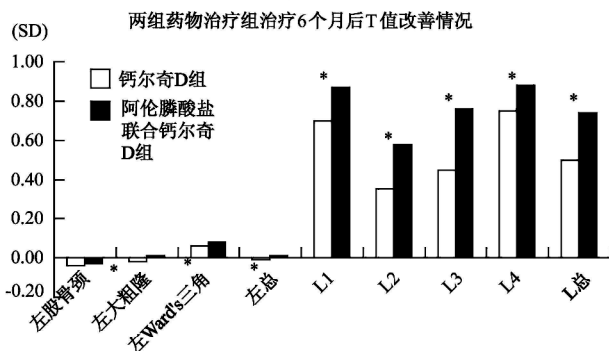


图 1 两组药物对比治疗 6个月 T 值变化

注: 与钙尔奇 D组比较, * $P < 0.05$

2.3.3 两组药物治疗 6个月 BMD变化: 与钙尔奇 D组相比, ALN联合钙尔奇 D组对于 BMD有更好的改善作用。BMD值改善情况在两组比较的 P 值: 腰椎分别是: L₁: 0.032 L₂: 0.038 L₃: 0.008 L₄: 0.004 总 L₁-L₄: 0.006。 P 值在左髌部位分别是: 股

骨颈: 0.013 大粗隆: 0.085 Ward's三角: 0.019 左髌总 P 值: 0.026。可见除了在左大粗隆部位两组对于 BMD的影响类似外, 在髌骨的其他部位以及整个腰椎部位, ALN联合钙尔奇 D组均可见 BMD值显著增加, 差异有统计学意义, 特别是在腰椎的 L₃、L₄ 及 L₁-L₄ 总部位, 差异有非常显著性统计学意义 (P 值分别为 0.008 0.004和 0.006) (见图 2)。

3 讨论

由于老年骨质疏松与老年糖尿病密切相关, 目前已成为老年人群严重影响生活质量的非常重要的公共健康问题。尤其是老年女性绝经后雌激素水平的急剧下降而出现骨量丢失加速, 已被列为骨质疏松及脆性骨折的高危人群。有学者认为, 绝经后的骨质疏松是一种可导致从无症状性骨量丢失到致残性髌骨骨折的常见疾病^[2]。大多数研究已经证实 1

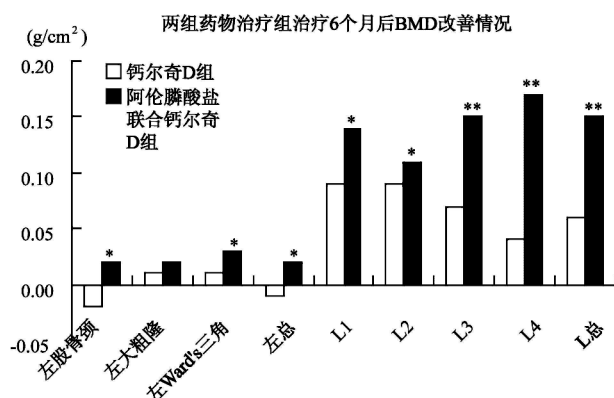


图 2 两组药物治疗 6 个月后 BMD 变化

注: 与钙尔奇 D 组比较, * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

型糖尿病与骨质疏松密切相关。而对于老年 T2DM 与骨质疏松之间的关系也被广泛研究。虽然, 研究结果分歧较大^[3]。但是, 许多研究证实糖尿病可以影响骨密度, 加速骨量丢失, 使骨生成减少, 出现糖尿病性骨质疏松^[4]。甚至 Finger 等^[5]认为 1 型与 2 型 DM 的骨质疏松和发生率是相似的。Romana 等^[6]报道 T2DM 女性较正常女性发生骨质疏松的几率增加了 22.54%。在国内近期的一项研究^[7]报道, T2DM 合并骨质疏松发病率高达 48.8%。尤其是高龄、绝经后 T2DM 妇女的 BMD 低, 易发生骨质疏松^[8]。更为重要的是, T2DM 由于糖尿病病程长, 合并糖尿病并发症更增加了糖尿病性骨质疏松的摔倒几率, 因此骨折的发生率增加^[9]。

钙尔奇 D 和双膦酸盐均是治疗骨质疏松症的常见药物, 临床疗效确定。但是, 这些药物用于治疗老年女性糖尿病这些特殊的骨质疏松人群, 其疗效与安全性的报道较少。本研究应用 DEXA 方法观察了药物治疗 6 个月后腰椎和髋部 BMD 变化, 两组治疗前后自身对比, 在腰椎和髋部 BMD 值均有增加趋势。钙尔奇 D 组仅在 L₁ 及 L₄ 部位 T 值较治疗前有统计学差异。而 ALN 联合钙尔奇 D 组在 L₁、L₃、L₄ 及 L_总 部位, BMD 和 T 值较治疗前均有统计学意义。与钙尔奇 D 组比较: 髋部 T 值和 BMD 在 ALN 联合钙尔奇 D 组均有显著增加, 差异具有统计学意义。这说明无论钙尔奇 D 单药治疗, 还是 ALN 联合钙尔奇 D 治疗, 对于这一人群的骨量改善均是有益的。但是, ALN 联合钙尔奇 D 组治疗效果显著优于钙尔奇 D 单药治疗。本课题针对药物的安全性也进行了观察: ALN 联合钙尔奇 D 组有 1 例 (2.70%)

出现便秘; 3 例 (8.11%) 出现上腹部烧灼感和腹胀, 有 2 例 (5.41%) 因副作用不能耐受而退出研究。钙尔奇 D 组有 3 例 (8.57%) 出现便秘, 有 1 例 (2.86%) 因不能耐受而退出。因此, 可以看出 ALN 联合钙尔奇 D 治疗是安全可靠和可以耐受的。

由于本研究观察时间相对较短, 我们看到联合治疗组腰椎 BMD 的增加较髋部 BMD 明显, 与国内外学者报道结果相似, 说明抗骨质疏松短期治疗, 椎体 BMD 增加出现在前, 而髋部股骨颈部位以皮质骨为主, 需要经过较长的疗程才能达到治疗的效果^[10]。由于本研究观察时间相对较短, 样本量偏小, 有待于今后进一步扩大样本量, 长期治疗和观察随访, 可能会得出更好的研究结果。

【参 考 文 献】

- [1] Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, et al. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22(9): 1317-1328.
- [2] Ford J, Rosen. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353(6): 595-603.
- [3] Anaforglu I, Nar-Demirer A, Basci-Tutuncu N, et al. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2009; 23(1): 12-17.
- [4] Gao ZH, Fan JY, Yun W, et al. Analysis of variation of BMD in 112 patients with diabetes mellitus. *Chin J Endocrinol Metab* 2000; 4(4): 254-255.
- [5] Finger S, Bruckner T, Schneider J, et al. Prevalence and predictors of osteoporosis and fractures in type 1 and type 2 diabetes mellitus. In: 25th Annual Meeting ASBMR, Sept 19-23, Minneapolis, Minnesota 2003, SU302.
- [6] Sta Romana M, Li Yu JT. Investigation of the relationship between type 2 diabetes and osteoporosis using Bayesian inference. *J Clin Densitom* 2007; 10(4): 386-390.
- [7] 甘利萍, 陈治卿, 蒋广恩, 等. 老年糖尿病并骨质疏松血胰岛素与骨钙素及 PTH 研究. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(10): 700-703.
- [8] 莫慧, 刘石平, 周智广, 等. 绝经后 2 型糖尿病患者骨密度的影响因素和骨质疏松患病率. *中国老年学杂志*, 2008, 28(19): 1921-1924.
- [9] Kumeda Y. Osteoporosis in diabetes. *Clin Calcium*, 2008, 18(5): 589-599.
- [10] Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18: 141-150.

(收稿日期: 2009-09-18)