

• 临床研究 •

盖三淳联合钙剂对糖尿病患者骨代谢影响的临床观察

刘海彤 姜海红 刘焱 金雪花 刁迎斌 付鸿玉 杜媛媛

中图分类号: 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)05-0350-03

摘要: 目的 通过观察盖三淳(骨化三醇)联合钙剂对糖尿病患者骨代谢的影响,阐明早期干预糖尿病患者骨代谢有助于防治骨质疏松的发生。方法 58 例糖尿病患者分为治疗组 28 例,在常规糖尿病治疗的方案基础上给与盖三淳(0.25ug/d,青岛正大海尔制药有限公司)加补钙剂(磷酸钙 1200 mg,2 次/d),连续服用 3 个月;对照组为 30 例,给与常规糖尿病治疗,观察时间为 3 个月。结果 治疗组生化指标以及骨代谢相关指标均有明显改善,与对照组相比具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 糖尿病早期应用盖三淳联合钙剂对骨质疏松症的防治具有重要作用。

关键词: 盖三淳; 骨化三醇; 糖尿病; 骨代谢

The clinical observation of bone metabolism in patients with diabetes treated by calcitriol and calcium

LIU Haitong, JIANG Haihong, LIU Yi, et al. The Department of Endocrinology of the General Oil Field Hospital in Daqing, Daqing 163312, China

Corresponding author: LIU Haitong, Email: dqsdx68@163.com

Abstract: Objective To observe the affect of bone metabolism in patients with diabetes treated by Calcitriol and Calcium, and illustrate it is important that patients are treated by Calcitriol and Calcium early.

Methods 58 cases with type 2 DM were randomly divided into two groups (the treatment group and the control group). The treatment group (28 cases) have been given Calcitriol (0.25 μ g/d, Qingdao Haier Pharmaceutical Co., Ltd.) and Calcium (1200 mg, twice/d) except diabetes treatments. The control group (30 cases) are treated by diabetes treatments only. **Results** The treatment one was better than control one in some signs. It had more statistical significance than control one ($P < 0.05$). **Conclusion** It is important patients with DM are treated by Calcitriol and Calcium early, because it can improve the bone metabolism and prewenet diabetic osteoporosis.

Key words: Calcitriol; Diabetes; Bone metabolism

近年来,糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)已成为继发性骨质疏松的研究热点,DOP是由于糖尿病病人胰岛素绝对或相对缺乏,引起机体糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱,钙、磷、镁等元素代谢障碍而导致骨量减少的一种代谢性疾病,是一个常见的糖尿病慢性并发症。Levin 等^[1]报道糖尿病患者中有 50% 合并骨质疏松。我院内分泌科针对糖尿病患者在积极治疗糖尿病的基础上采取早期干预骨代谢的治疗,该方法对糖尿病的治疗以及 DOP 的预防取得良好的成绩,具体内容如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据 1996 年在英国召开的 WHO 标准确诊为 2 型 DM 的 58 例患者均来自于 2008 年 1 月~2009 年 6 月我院内分泌科门诊及住院患者,随机分成治疗组 28 例(糖尿病基础治疗加盖三淳联合钙剂),其中男性 17 例,女性 11 例;对照组 30 例(糖尿病基础治疗组)男性 18 例,女性 12 例。两组患者平均年龄 49~67 岁,糖化血红蛋白(HbA1c) $> 8.0\%$,治疗组平均体重指数(BMI) 25.62 ± 2.68 ,平均病程(2 ± 0.6)年;均口服降糖药,未使用胰岛素,无急性并发症,肝肾功能检查在正常范围,无其他内分泌疾病及

作者单位: 163312 黑龙江,大庆油田总医院内分泌科

通讯作者: 刘海彤, Email: dqsdx68@163.com

钙磷代谢疾病。对照组相关指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 全部检测对象均无骨折病史。

1.2 常规监测

空腹血糖 (FPG)、餐后血糖 (PPG)、糖化血红蛋白 (HBA1c); 血钙 (Ca)、血磷 (P)、血镁 (Mg)、血肌酐 (Cr); 尿钙、磷、镁。电化学发光免疫分析仪测定血骨钙素 (BGP)、甲状旁腺素 (PTH)。

1.3 骨代谢检测

采用金标法检测骨源性碱性磷酸酶 (BAP), 正常参考值 $< 200 \text{ U/L}$, 如 $> 200 \sim 250 \text{ U/L}$ 纳入 VitD 缺乏状态^[2]。采用竞争性酶免疫分析法 (EIA) 测定尿脱氧吡啶酚 (DPD) 排泄率测定, 正常参考值 (6.3 ± 2.0) nmol/mmoller 。

1.4 骨密度检测

用美国 LUNAR 公司生产的 DPX-L 型 DEXA 对受试者测定 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 股骨颈 (Neck)、三角 (Wards)、大转子 (Troch) 部位的 BMD。按照《中国人骨质疏松症建议诊断标准 (第 2 稿)》^[3] $\text{BMD} > \text{M}-1\text{SD}$, 正常; BMD 在 $\text{M}-1\text{SD} \sim 2\text{SD}$ 为骨量减少; BMD

在 $< \text{M}-2\text{SD}$ 以上为骨质疏松症; $\text{BMD} < \text{M}-2\text{SD}$ 以上伴有一处或多处骨折, 为严重骨质疏松症; $\text{BMD} < \text{M}-3\text{SD}$ 以上无骨折, 也可诊断为严重骨质疏松症。

1.5 治疗方法

治疗组: 糖尿病基础治疗 (教育、饮食、运动、口服降糖药物和血糖监测同时进行), 配合盖三淳 (骨化三醇 $0.25 \mu\text{g/d}$, 青岛正大海利制药有限公司) 加补钙剂磷酸钙 1200 mg (600 mg 含元素钙 150 mg), 2 次/d , 连续服用 3 个月。对照组: 糖尿病基础治疗。

1.6 统计学处理

结果以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间及治疗前后比较用自身配对 t 检验。

2 结果

2.1 生化及骨代谢的变化

两组患者生化及骨代谢指标比较见表 1。

2.2 治疗前后骨密度值的变化

两组患者治疗前后的骨密度值见表 2。

表 1 两组患者生化及骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组			对照组		
	患者数	治疗前	治疗后	患者数	治疗前	治疗后
FPG	28	8.1 ± 2.4	$5.6 \pm 1.32^*$	30	$7.9 \pm 2.1^{\blacksquare}$	$6.3 \pm 1.4^{\blacktriangle}$
PPG	28	9.4 ± 1.9	$6.3 \pm 1.7^*$	30	$9.1 \pm 2.5^{\blacksquare}$	$6.8 \pm 1.5^{\blacktriangle}$
HBA1c (%)	28	8.6 ± 1.8	$5.8 \pm 1.2^*$	30	$8.8 \pm 2.0^{\blacksquare}$	$6.3 \pm 1.6^{\blacktriangle}$
Ca (mmol/L)	28	2.1 ± 0.2	2.3 ± 0.64	30	$2.1 \pm 0.52^{\blacksquare}$	$2.2 \pm 0.3^{\blacksquare}$
P (mmol/L)	28	0.81 ± 0.17	0.84 ± 0.21	30	0.82 ± 0.24	$0.85 \pm 0.13^{\blacksquare}$
Cr	28	76.5 ± 12.9	75.4 ± 7.4	30	74.8 ± 11.7	73.1 ± 6.6
尿 Ca (g/24 h)	28	1.2 ± 0.2	$0.3 \pm 0.06^{*\bullet}$	30	$1.3 \pm 0.4^{\blacksquare}$	$0.8 \pm 0.2^{\blacktriangle}$
尿 P (g/24 h)	28	2.3 ± 0.4	$1.6 \pm 0.5^{*\bullet}$	30	2.4 ± 0.6	$2.0 \pm 0.7^{\blacktriangle}$
BGP	28	1.8 ± 0.5	$3.2 \pm 0.9^{*\bullet}$	30	1.9 ± 0.4	$2.5 \pm 0.8^{\blacktriangle}$
PTH	28	36.9 ± 8.6	$20.7 \pm 5.2^{*\bullet}$	30	$35.2 \pm 7.4^{\blacksquare}$	$31.3 \pm 6.7^{\blacktriangle}$
BAP (U/L)	28	211.5 ± 9.4	$164.8 \pm 6.3^{*\bullet}$	30	$220.3 \pm 8.4^{\blacksquare}$	$201.2 \pm 7.5^{\blacktriangle}$
DPD	28	11.5 ± 3.7	$5.7 \pm 1.5^{*\bullet}$	30	$13.2 \pm 2.6^{\blacksquare}$	$10.4 \pm 3.8^{\blacktriangle}$

注: 与治疗组比较 $\blacksquare P > 0.05$; 与治疗组治疗前比较 $^* P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 与本组治疗前比较 $\blacktriangle P < 0.05$; 与对照组治疗后比较 $\bullet P < 0.05$

表 2 治疗前后两组骨密度值的比较 ($\text{g/cm}^2, \bar{x} \pm s$)

组别	L_1	L_2	L_3	L_4	Neck	Wards	Troch
对照组治疗前	0.80 ± 0.25	0.91 ± 0.15	0.96 ± 0.26	1.14 ± 0.22	0.78 ± 0.12	0.63 ± 0.11	0.67 ± 0.24
对照组治疗后	$0.89 \pm 0.21^{\blacktriangle}$	$0.96 \pm 0.20^{\blacktriangle}$	$1.08 \pm 0.26^{\blacktriangle}$	$1.15 \pm 0.24^{\blacktriangle}$	$0.84 \pm 0.18^{\blacktriangle}$	$0.76 \pm 0.20^{\blacktriangle}$	$0.70 \pm 0.12^{\blacktriangle}$
治疗组治疗前	0.84 ± 0.21	0.91 ± 0.17	1.09 ± 0.15	1.15 ± 0.18	0.84 ± 0.20	0.61 ± 0.10	0.70 ± 0.14
治疗组治疗后	$0.95 \pm 0.20^{\blacktriangle\bullet}$	$1.10 \pm 0.25^{\blacktriangle\bullet}$	$1.17 \pm 0.19^{\blacktriangle\bullet}$	$1.20 \pm 0.25^{\blacktriangle\bullet}$	$0.97 \pm 0.18^{\blacktriangle\bullet}$	$0.83 \pm 0.14^{\blacktriangle\bullet}$	$0.78 \pm 0.21^{\blacktriangle\bullet}$

注: 治疗前两组各部位骨密值比较 $P > 0.05$; 具有可比性。与治疗前比较 $\blacktriangle P < 0.05$; 与对照组比较 $\bullet P < 0.05$

3 讨论

糖尿病并发骨质疏松症是近几年才开始被医学界认识。糖尿病患者由于糖代谢紊乱发生高血糖

症, 后者引起高渗性利尿, 随之造成钙、镁、磷大量丢失, 同时由于胰岛素缺乏或相对不足, 蛋白质合成代谢障碍, 骨基质合成减少, 导致骨量减少, 骨密度减低。有研究表明 2 型糖尿病患者骨改变的特点: 骨

吸收增加,骨形成减少且缓慢,骨的吸收过程大于骨的形成过程^[4],有观点认为,除非有医疗禁忌证,否则所有老年人都应当适当补充维生素 D 和钙^[5]。因此和常人相比,糖尿病病人如果每天钙的摄入量低于 1000 mg,是不能满足机体需要的,容易出现“背痛、腿抽筋”等情况。糖尿病性骨质疏松的早期,诊断较为困难,血液生化及普通 X 线检查又不敏感,故很易被忽略。2 型糖尿病病人血糖高、尿钙排泄增加,血清 PTH 反馈性增加以纠正可能发生低血钙,使血钙正常,骨吸收增加^[6]。BAP 是反映骨代谢的理想的生化指标,而尿 DPD 被认为反映骨胶原分解和骨吸收特异、敏感的指标^[7]。叶志明等^[8]同时测定糖尿病患者 DPD 排泄率和骨密度,结果发现在形成骨质疏松前尿的 DPD 已有明显升高。BAP 和 DPD 是糖尿病骨代谢紊乱的敏感指标,其变化早于 BMD^[9]。因此,对糖尿病患者严格控制血糖、监测骨密度及骨代谢指标的变化,在控制糖尿病的同时有利于其骨质疏松的早期诊断和防治。

血糖控制不仅对预防微血管并发症有益,而且对预防糖尿病所致的骨量减少也有同样的价值^[10]。同时糖尿病人补充足够的钙量除了有助于防止骨钙丢失,还能促进胰腺 β 细胞分泌胰岛素,提高机体胰岛素受体的敏感性,为降糖效果“出份力”。但有研究表明:单纯补钙仅能缓解部分患者的一些肌肉软组织症状,对骨骼骨量减少无明显抑制作用,还需要骨化三醇的积极参与^[11]。体内钙的平衡可以通过低剂量的骨化三醇补充而保持,骨质疏松对 VitD₃ 的缺乏比钙的不足更为重要,活性 VitD₃ 不仅是钙被机体吸收的载体,而且钙只有在活性 VitD₃ 的作用下才能被骨骼利用。骨化三醇具有“活性 VitD”之称,它的作用主要是通过与作用部位的受体结合,促进肠道钙吸收,促进肾小管对钙的重吸收,直接抑制甲状旁腺激素(PTH)合成和分泌。从而调节骨代谢,促进骨形成。还可增强肌力,在改善骨痛、缓解神经肌肉疼痛、减低脊柱骨折发生方面有显著效果,且不需经过肝肾经化激活,直接起效,生物活性可持续 7~8 d^[12]。同时还可以增加肠道钙的吸收,抑制甲状旁腺增生,减少甲状旁腺激素的合成与释放;可以促进胶原和骨基质蛋白的合成;调节肌肉内钙代谢,促进肌细胞分化,增强肌力,减少跌倒倾向。适量的骨化三醇和钙剂的补充不仅可确实提高骨量,还可以有效地改善骨骼生物力学性能,减少骨质疏松所致的骨折发生率^[13]。

本研究表明,应用盖三淳及钙剂的患者骨代谢相关实验室指标,PTH、BGP、BAP、DPD 等项以及尿钙、尿磷、BMD 治疗前后均有显著改变($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,糖尿病患者早期应用骨化三醇和钙剂可以有效的防治骨质疏松症,提高患者生存质量,具有较好临床疗效。如有条件可延长治疗时间,本研究从经济及临床实际出发,采取间歇治疗方法观察时间为 3 个月,针对延长治疗的结果有待于今后进一步研究完善。

【参 考 文 献】

- [1] Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bonemass in juvenile and adult onset diabetes. *N Engl J Med*, 1976,294: 241-245.
- [2] 沈时霖,俞淑敏. 关于 BAP 对亚临床与临床型佝偻病划分的特殊意义及对佝偻病诊断标准中部分指标的几点看法. *中华儿科杂志*,2002,4(1):52.
- [3] 老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). *中国骨质疏松杂志*, 2000,6(1):13.
- [4] 王维力. 糖尿病性骨质疏松症. 见:刘忠厚,主编,骨质疏松学. 北京:科学技术出版社,1998:576-583.
- [5] 吴文,智喜梅,黎映兰,等. 钙与阿法骨化醇对老年男性骨质疏松患者骨密度及骨代谢的影响. *医药导报*,2004,23(9):643-645.
- [6] Young BA, Johnson RJ, AIPers CE, et al. Cellular events in the evolution of experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 1995,47:935.
- [7] 郭永忠,张峰. 尿脱氧吡啶啉是新的骨吸收生化指标. *医学综述*,2000,6(1):7.
- [8] 叶志明,任继平,王健军,等. 尿脱氧吡啶啉排泄率是糖尿病骨量减少的敏感指标. *中华医学检验杂志*,1998,21(2):99-101.
- [9] 叶志明,任继平,王建军,等. 尿脱氧吡啶啉排泄率是糖尿病骨量减少的敏感指标. *中华医学检验杂志*,1998,2:99.
- [10] Xiao Liping, Qiu Mingcai. The influence of glycemic control on bone turnover rate in type 2 diabetes mellitus. *Chinese Journal of Diabetes*, August,2000,8:198-214.
- [11] 郭玉珊,孙毓蔓,孙琳,等. 及维生素 D₃ 治疗老年糖尿病骨质疏松观察. *实用糖尿病杂志*,2008,8(4):52-53.
- [12] 朱汉民. 1,25 羟化维生素 D₃ 和骨质疏松. *国外医学·内分泌学分册*,2003,23(2):119-122.
- [13] Brazier M, Kamel S, Maamer M, et al. Markers of bone remodeling in the elderly subject: effects of vitamin D insufficiency and its correction. *J Bone Miner Res*, 1995, 10(11):1753.

(收稿日期: 2009-12-22)