

· 论著 ·

老年 2 型糖尿病对骨代谢的影响

李祥禄 朱秀英 于卫刚

中图分类号: R587 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)01-0011-04

摘要: 目的 探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)对骨代谢的影响并分析其相关因素。方法 采用双能 X 线骨密度仪测定 194 例老年患者骨密度(BMD),以低于峰值 BMD 2.0 个标准差为骨质疏松症(OP)的诊断标准,比较 T2DM(T2DM 组)、非 T2DM(对照组)及 6 年以上 T2DM(T2DM6 年以上组)OP 的检出率并进行分析。结果 (1)T2DM 组骨质疏松(OP)的发病率高于对照组($P < 0.05$);T2DM 6 年以上组 OP 的发病率高于对照组($P < 0.05$)。(2)随着年龄的增加、糖尿病病程的延长 BMD 值减低;糖尿病患者中女性是男性 7 倍;体重指数(BMI)是 BMD 的保护因素。结论 T2DM 病程越长对 BMD 的影响越大;T2DM 患者的高体重对 BMD 有保护作用;老年 T2DM 患者的骨量流失多在数年前已经发生,应注意早期预防和治疗 OP。

关键词: 老年糖尿病; 骨质疏松症; 骨密度; 骨代谢

Preliminary study of the effect of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism in the elderly LI Xianglu, ZHU Xiuying, YU Weigang. Department of Gerontology, the Second Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author: YU Weigang, Email: lixianglu3@163.com

Abstract: Objective To investigate the influence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in bone metabolism in the elderly, and to analyze the relevant factors. Methods Bone mineral density (BMD) was measured in 194 elderly patients using dual-energy X-ray absorptiometry. BMD lower than 2.0 standard deviation of the peak BMD was the diagnostic level of OP. The OP detection rates in T2DM group, non-T2DM (control group), and in patients with over 6-year T2DM (T2DM6) were compared and analyzed. Results (1) The incidence of OP in T2DM group was higher than that in control group ($P < 0.05$). The incidence of OP in T2DM6 group was higher than that in control group ($P < 0.05$). (2) BMD decreased with the growing of age and extension of the T2DM course. Female T2DM patients were seven times more than male patients. BMI was a protective factor. Conclusion There was greater impact on BMD for the elderly T2DM patients with longer disease course. High body weight was protective factor for BMD in T2DM patients. Bone mass loss occurred in elderly T2DM patients a few years ago. We must pay more attention on prevention and treatment of OP.

Key words: Senile diabetes; Osteoporosis; Bone mineral density; Bone metabolism

以往,国内外学者关于 DM 对骨代谢的影响的研究结果存在不同意见^[1,2]。近几年,随着大量研究的开展多数研究认为 T2DM 可致 BMD 减低,但针对老年人群尤其是寒冷地区人群的研究极少。为了进一步探讨上述问题,本研究采用双能 X 线骨密度仪对 107 例 T2DM 患者和 87 例年龄相匹配的无

T2DM 患者进行骨密度测定,对比 OP 的发病率,并对体重指数、血糖、糖化血红蛋白、血钙、血磷等指标与 T2DM 患者 BMD 关系进行系统研究,探讨其变化规律及临床特点。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2006 年 6 月至 2010 年 3 月于我院治疗的患者,符合下列要求:1) T2DM 组:按照 1999 年 WHO 糖尿病诊断及分型标准确诊为 2 型糖尿病。2) 对照组:

作者单位: 150086 哈尔滨,哈尔滨医科大学第二临床医学院
老年病科

通讯作者: 于卫刚,Email: lixianglu3@163.com

与T2DM组同期住院患者,年龄、性别差别无显著性。3)排除其他可引起继发性OP的疾病:甲状腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症、风湿性关节炎、肾脏疾病等。4)无长期卧床史,未服用糖皮质激素、维生素D3、钙剂等影响骨代谢药物。入选病例共194例,其中男性91例,女性103例,年龄60-89岁,平均(76.85 ± 4.55)岁。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集及生化指标的测定:对入选患者准确记录性别、年龄(岁)、身高(m)、体重(kg)、DM病程(年),骨关节病史(年)、吸烟史(年)、饮酒史(年)、计算体重指数(BMI)。空腹血糖(FPG)、血钙、血磷、碱性磷酸酶(AKP)、 γ -转肽酶(GGT)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(T-CH)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)均使用全自动生化分析仪;糖化血红蛋白(HbA1c)采用离子交换高效液相色谱法测定糖化血红蛋白。生化指标的测定由专门人员进行检测,仪器定期进行质控。

1.2.2 BMD测定:应用美国LUNAR公司生产的DPX-LBMD双能X线骨密度仪进行测定,由固定人员进行操作。测定部位为腰椎($L_2 \sim L_4$)、股骨干和股骨骨密度总量。

1.2.3 OP诊断:参照中国老年学学会骨质疏松委员会骨质疏松诊断标准学科组提出的中国人OP建议诊断标准,以T值 ≤ -2.0 s者诊断为OP。

1.2.4 分组标准:将入选患者分为T2DM组及非T2DM组(对照组),T2DM组按糖尿病病程为6年以上组及6年以下组。根据有无OP分为OP组与非OP组,对两组的BMD、DM病史、临床资料及生化指标进行分析。

1.2.5 统计学处理:各计量资料用均数 \pm 标准差表示,两组均数之间的比较用t检验,计算检出率,率的比较用 χ^2 检验,以P<0.05为有统计学差异,各指标之间应用多因素逻辑回归分析。以上均通过SPSS 13.0统计软件进行统计学处理。

2 结果

2.1 T2DM组与对照组及T2DM6年以上组与对照组OP检出率的比较

T2DM组OP发病率显著高于对照组(见表1);T2DM6年以上组与T2DM6年以下组OP发病率差别无显著性(见表2);T2DM6年以上组OP发病率显著高于对照组(见表3)。

2.2 T2DM患者BMD相关因素分析

OP组与非OP组临床资料比较结果见表3;T2DM患者BMD相关因素分析示DM病史、血钙与BMD呈负相关,BMI与BMD呈正相关(见表4)。

表1 T2DM组与对照组OP发病率的比较

组别	有无OP(例数)		共计 (例数)	发病率 (%)
	有	无		
T2DM组	66	41	107	61.68
对照组	35	52	87	40.22
共计	101	93	194	52.06

注:两组间比较 P<0.05

表2 T2DM6年以上组与T2DM6年以下组发病率的比较

组别	有无OP(例数)		共计 (例数)	发病率 (%)
	有	无		
T2DM6年以上组	33	18	51	64.7
T2DM6年以下组	33	23	56	58.92
共计	66	41	107	61.68

注:两组间比较 P>0.05

表3 T2DM6年以上组与对照组OP发病率的比较

组别	有无OP(例数)		共计 (例数)	发病率 (%)
	有	无		
DM6年以上组	33	18	51	64.7
对照组	35	52	87	40.22
共计	68	70	138	49.28

注:两组间比较 P<0.05

表4 T2DM患者OP组与非OP组临床资料比较

指标	OP组(101例)	非OP组(93例)	P值
年龄(岁)	76.85 ± 4.55	76.17 ± 5.86	0.57*
DM病史	6.86 ± 4.59	4.35 ± 3.32	0.03
吸烟史(例数)	23	21	0.498
骨关节病史(例数)	44	24	0.0096
BMI(kg/m ²)	23.72 ± 2.70	24.96 ± 2.74	0.022
FPG(mmol/L)	6.24 ± 2.21	6.07 ± 1.72	0.547
HbA1c(%)	6.65 ± 1.2	6.71 ± 1.17	0.817
血钙(mmol/L)	2.31 ± 0.16	2.25 ± 0.10	0.032
血磷(mmol/L)	1.10 ± 0.20	1.08 ± 0.21	0.574
AKP(U/L)	73.25 ± 16.93	69.17 ± 22.44	0.279
GGT(U/L)	28.50 ± 15.78	25.67 ± 14.67	0.347
TG(mmol/L)	1.99 ± 0.97	1.70 ± 0.33	0.108
T-CH(mmol/L)	5.00 ± 1.16	4.55 ± 1.11	0.044
LDL(mmol/L)	1.39 ± 0.35	1.22 ± 0.28	0.012
HDL(mmol/L)	2.72 ± 0.88	2.52 ± 0.69	0.198
BMD(g/cm ²)	1.043 ± 0.146	0.789 ± 0.099	

注: * 为秩和检验、校正P值为0.3

表5 多因素逻辑回归分析

指标	OR值	P值
DM 病程	3.996	$P < 0.01$
性别	7.03	$P < 0.01$
年龄	1.076	$P < 0.05$
BMI	2.709	$P < 0.05$

3 讨论

3.1 老年T2DM对骨代谢的影响

T2DM是一组以慢性血糖水平增高为特征的代谢疾病群,久病可引起多系统的损害,导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织的慢性进行性病变,引起功能缺陷及衰竭。近几年多数研究认为T2DM对骨代谢也产生影响,致骨量减低,促进骨质疏松的发展。其发病机制复杂,与钙磷代谢、高血糖、DM的并发症、遗传、饮食等多种因素有关。本实验观察到T2DM患者OP发生率显著高于较对照组,这与既往国内大多数作者报道一致^[3]。

3.1.1 肥胖的影响:有人认为T2DM患者的肥胖和高胰岛素血症可能在某种程度对骨密度有保护作用^[7,9]。可能与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的缘故,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,IGF-1是骨形成的强力促进剂,具有刺激成骨细胞活性、增加骨密度的作用。肥胖本身又增加骨负荷,刺激骨形成。中年以后的体重增加可降低,甚至消除因年龄增加而引起的骨丢失,低BMI的个体骨折危险性增加,肥胖女性骨折的危险性只有正常体重者的1/3^[10],脂肪组织可转化成雌激素维持骨量,对绝经后妇女有保护作用。T2DM患者多肥胖,可使骨量增加,同时,高胰岛素对骨形成有促进作用,它通过和成骨细胞表面的IGF-1受体结合刺激骨细胞增殖,加强骨形成。但DM状态下骨吸收大于骨形成,又可以导致骨量净丢失增加,因此,T2DM与正常人相比BMD可增加、不变或下降。然而,T2DM女性容易发生髋关节骨折^[11],提示除了骨量的变化,T2DM同时还存在骨质的变化,但相关内容未列为本次研究项目。

3.1.2 骨关节病的影响:考虑到入选患者长期居住于寒冷地带,其骨关节病的发病率较高,尤其是70岁以上的老年人易出现骨质增生、异位钙化、腰椎小关节退变、骨刺形成等因素,会导致此部位BMD略有增加^[12]。

3.1.3 DM病程的影响:关于DM病程对BMD的影

响,目前研究结果不一^[13],本实验观察到T2DM6年以上组的OP发病率显著高于对照组,说明T2DM病程越长对BMD的影响也就越大。逻辑回归分析在控制了年龄、性别、骨关节病、甘油三酯的情况下,DM病史依然是OP的危险因素,DM病史6年以上者患OP的风险要比无DM者高4倍左右。长期的糖尿病会促使钙、磷代谢紊乱逐渐加重,而尿钙排泄增加致继发性甲旁亢,特别是糖尿病肾病时,肾功能减退,使VitD呈缺乏状态,造成肠钙吸收减少,血钙降低,刺激PTH分泌增加,使骨吸收增强。随着DM病史的延长胰岛功能变差胰岛素分泌不足,胰岛素分泌的不足又可通过多种途径影响骨代谢^[15,16],所以DM病史越长对骨代谢的影响也就越大。

3.1.4 DM并发症的影响:随着DM病程的延长,糖尿病肾病、糖尿病周围血管病变的发病率增加,可致钙、磷的排泄增加,尿白蛋白排泄率的增高,1,25-(OH)2D降低,骨钙素增高。糖尿病微血管病变影响骨的血管分布,毛细血管通透性增加,周围基底膜增厚,影响骨的重建,使微血管并发症患者骨量进一步丢失。这些因素都可以加速BMD的减低。

3.2 老年T2DM致骨代谢异常的相关因素

3.2.1 体重指数:本研究显示T2DM患者中,无OP者的BMI显著高于患OP者,在控制了其他影响因素的情况下BMI是OP的保护因素,与国内外相关研究相符。BMI是反映肥胖程度的指标,关于肥胖对骨代谢的影响前已说明不再赘述。

3.2.2 生化指标:从本实验中还可以看到T2DM中OP组与非OP组AKP差别无显著性,而血钙与BMD呈显著负相关,从骨代谢的角度来看AKP与血钙同属骨代谢转换率评价的指标,说明老年T2DM患者合并的OP为低转换型,其OP的发生为长期多因素作用的结果,在5年以前或更早已出现骨代谢的异常。提示2型糖尿病患者尤其是女性的糖尿病患者应早期预防和治疗骨质疏松症,防止体重过低,增加体育运动,适量补充钙剂及维生素D,防止骨量丢失。

本研究观察GGT、FPG、HbA1c与BMD不相关,与国内研究结果一致^[13,17],考虑上述检查项目仅反映抽血时或前一段时间的水平,并不能反映糖尿病患者整个病程中的状态。同时提示2型糖尿病引起的骨质疏松本身可能受多因素的影响。

4 结论

老年T2DM在多个方面对骨代谢产生影响,病

程越长对BMD的影响越大;T2DM患者的高体重对BMD有保护作用;老年T2DM患者的骨量流失多在数年前已经发生,应注意早期预防和治疗OP。

[参考文献]

- [1] de Liefde H, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*, 2005, 16(12):1713-1720.
- [2] 朱银玲,邵小英.糖尿病性骨质疏松.中国骨质疏松杂志,2007,13(2):130-140.
- [3] 向明珠,杨柳,李海平,等.糖尿病患者的骨钙素与骨密度变化及临床意义.新医学,2000,31(1):80-81.
- [4] 高玉芬,赵兰.2型糖尿病患者骨密度变化.中华骨科杂志,1995,15:306-307.
- [5] 李万根,麦坤仪,林伟.2型糖尿病患者并发骨质疏松的临床分析.中华老年医学杂志,2004,23(6):380-383.
- [6] Huafei LU, Douglas Kraut, Louis C, et al. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology*, 2003, 144(1):346-352.
- [7] 郭英,李茵茵.糖尿病并发骨质疏松症的研究进展.临床荟萃,2004,19(22):1312-1313.
- [8] 车琦,周智广.糖尿病的骨质量改变及其机理.中国糖尿病杂志,1998,6(3):171-173.
- [9] Barrett CE, Kritz SD. Does hyperinsulinemia preserve bone. *Diabetes Care*, 1996, 19:1388-1392.
- [10] Heaney RP, Barger-Lux MJ, Davies KM, et al. Bone dimensional change with age: Interactions of genetic, hormonal and body size variables. *Osteoporos Int*, 1997, 7(5):426-431.
- [11] J-L Perez-Castrillon, Daniel DL, Juan CM, et al. Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors. *J Diabet Complic*, 2004, (18):317-321.
- [12] 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.
- [13] 杜雪梅,张延军,李建,等.老年2型糖尿病患者骨密度及临床相关因素分析.中国骨质疏松杂志,2006,12(2):185-186.
- [14] Schwartz AV. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73(6):515-519.
- [15] Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, et al. Advanced glycation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(3):439-446.
- [16] 丁焕发,茱海钦,季虹,等.2型糖尿病患者血清骨钙素水平的变化及影响因素.中国骨质疏松杂志,2008,7(14):471-473.

(收稿日期:2010-09-26)

(上接第4页)

持续性炎症反应导致骨丢失等疾病的新的临床治疗途径^[12]。

[参考文献]

- [1] Tsialogiannis E, Polyzois I, Oak Tang Q, et al. Targeting bone morphogenetic protein antagonists: *in vitro* and *in vivo* evidence of their role in bone metabolism. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13:123-137.
- [2] Canalis E, Economides AN, Gazzero E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev*, 2003, 24:218-235.
- [3] Xiao YT, Xiang LX, Shao JZ. Bone morphogenetic protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362:550-553.
- [4] Smith DM, Cooper GM, Mooney MP, et al. Bone morphogenetic protein 2 therapy for craniofacial surgery. *J Craniofac Surg*, 2008, 19:1244-1259.
- [5] Rihn JA, Gates C, Glassman SD, et al. The use of bone morphogenetic protein in lumbar spine surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90:2014-2025.
- [6] Nohe A, Keating E, Knaus P, et al. Signal transduction of bone morphogenetic protein receptors. *Cell Signal*, 2004, 16:291-299.
- [7] Cao X, Chen D. The BMP signaling and *in vivo* bone formation. *Gene*, 2005, 357:1-8.
- [8] Ghosh S, Hayden MS. New regulators of NF-kappaB in inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8:837-848.
- [9] Pande V, Ramos MJ. NF-kappaB in human disease: current inhibitors and prospects for de novo structure based design of inhibitors. *Curr Med Chem*, 2005, 12:357-374.
- [10] 赵贤,李世昌,李小英.骨形成因子及其信号传导通路述评.中国骨质疏松杂志,2008,14(9):680-684.
- [11] Hiyama A, Mochida J, Omi HK, et al. Cross talk between Smad transcription factors and TNF-alpha in intervertebral disc degeneration. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 369:679-685.
- [12] Jia Chang, Zhuo Wang, Eric Tang, et al. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor-kB. *Nat Med*, 2009, (15):682-689.

(收稿日期:2010-08-25)

老年2型糖尿病对骨代谢的影响

作者: 李祥禄, 朱秀英, 于卫刚, LI Xianglu, ZHU Xiuying, YU Weigang
作者单位: 哈尔滨医科大学第二临床医学院老年病科, 哈尔滨, 150086
刊名: 中国骨质疏松杂志 [ISTIC]
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2011, 17(1)

参考文献(32条)

1. 丁焕发;荣海钦;季虹 2型糖尿病患者血清骨钙素水平的变化及影响因素[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2008(14)
2. de Liefde II. van der Klift M. de Laet CE Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus:the Rotterdam Study 2005(12)
3. Barrett CE;Kritz SD Doeshyperinsulinemia preserve bone 1996
4. 牛银玲. 邵小英 糖尿病性骨质疏松 2007(2)
5. 车琦;周智广 糖尿病的骨质量改变及其机理 1998(03)
6. 向明珠. 杨柳. 李海平 糖尿病患者的骨钙素与骨密度变化及临床意义 2000(1)
7. 郭英;李茵茵 糖尿病并发骨质疏松症的研究进展[期刊论文]-临床荟萃 2004(22)
8. 高玉芬. 赵兰 2型糖尿病患者骨密度变化 1995
9. Huafei LU;Douglas Kraut;Louis C Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation[外文期刊] 2003(01)
10. 李万根. 麦坤仪. 林伟 2型糖尿病患者并发骨质疏松的临床分析 2004(6)
11. 李万根;麦坤仪;林伟 2型糖尿病患者并发骨质疏松的临床分析 2004(06)
12. Huafei LU. Douglas Kraut. Louis C Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation 2003(1)
13. 高玉芬;赵兰 2型糖尿病患者骨密度变化 1995
14. 郭英. 李茵茵 糖尿病并发骨质疏松症的研究进展 2004(22)
15. 向明珠;杨柳;李海平 糖尿病患者的骨钙素与骨密度变化及临床意义 2000(01)
16. 车琦. 周智广 糖尿病的骨质量改变及其机理 1998(3)
17. 朱银玲;邵小英 糖尿病性骨质疏松[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2007(02)
18. Barrett CE. Kritz SD Doeshyperinsulinemia preserve bone 1996
19. Takagi M;Kasayama S;Yamamoto T Advanced glycation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bonederived cells[外文期刊] 1997(03)
20. Heaney RP. Barger-Lux MJ. Davies KM Bonedimensional change with age:Interactions of genetic hormonal and body size variables 1997(5)
21. Schwartz AV Diabetes Mellitus:Does it Affect Bone 2003(06)
22. J-L Perez-Castrillon. Daniel DL. Juan CM Non-insulindependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors 2004(18)
23. 杜雪梅;张延军;李建 老年2型糖尿病患者骨密度及临床相关因素分析[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2006(02)
24. 何玉玲. 单鹏飞. 伍贤平. 曹行之. 廖二元 男性2型糖尿病患者骨密度的变化 2006(5)
25. 何玉玲;单鹏飞;伍贤平 男性2型糖尿病患者骨密度的变化[期刊论文]-中国骨质疏松杂志 2006(05)
26. 杜雪梅. 张延军. 李健. 解敬慧. 迟戈 老年2型糖尿病患者骨密度及临床相关因素分析 2006(2)

27. J-L Perez-Castrillon; Daniel DL; Juan CM Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors 2004(18)
28. Schwartz AV Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone 2003(6)
29. Heaney RP; Barger-Lux MJ; Davies KM Bone dimensional change with age: Interactions of genetic hormonal and body size variables 1997(05)
30. Takagi M; Kasayama S; Yamamoto T Advanced glycation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bonederived cells 1997(3)
31. de Liefde II; van der Klift M; de Laet CE Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study[外文期刊] 2005(12)
32. 丁焕发. 荣海钦. 季虹 2型糖尿病患者血清骨钙素水平的变化及影响因素 2008(14)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201101003.aspx