

老年女性 2 型糖尿病患者骨量变化与骨代谢生化指标的观察分析

吴亚楠 马蕾 吴玲 毕鸿雁 申明月

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)10-0860-04

摘要: 目的 研究老年女性 2 型糖尿病患者骨量及骨代谢生化指标的变化。方法 运用 QCT 测定 42 例正常老年女性以及 31 例确诊为 2 型糖尿病的老年女性患者的腰椎松质骨密度, 检测糖化血红蛋白(糖尿病组)、胰岛素及 C 肽(空腹及餐后 2h)、性激素、血钙、磷、总碱性磷酸酶、骨钙素及尿脱氧吡啶啉、尿钙、磷。结果 ①老年女性 2 型糖尿病组骨密度与年龄相匹配的对照组比较无显著差异($P > 0.05$); ②老年女性糖尿病组 Dpd 及 BGP 水平均高于对照组($P < 0.05$), 而雌二醇水平低于对照组($P < 0.05$)。结论 老年女性 2 型糖尿病患者与正常老年女性相比骨密度无明显差异; 血 BGP 及尿 Dpd 是老年女性 2 型糖尿病患者骨代谢紊乱的敏感指标。

关键词: 老年女性; 2 型糖尿病; 骨密度; 骨代谢生化指标

The investigation and analysis of bone mineral density and bone metabolic markers in elderly females with type 2 diabetes mellitus WU Yanan, MA Lei, WU Ling, et al. Medical Section for Cadres, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, China

Corresponding author: WU Yanan, Email: wtmsy@tom.com

Abstract: **Objective** To study the changes of bone mineral density and bone metabolic marker in elderly females with type 2 diabetes mellitus. **Methods** The trabecular bone mineral density of the lumbar spines in 42 elder female controls and 31 elder females with type 2 diabetes mellitus was measured using QCT. Hemoglobin A1c (HbA1c) in type 2 diabetes mellitus patients, insulin (Ins) and C-peptide (CP, fasting and 2h after meals), sex hormone, serum calcium (Ca) and phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), bone gla protein (BGP), D-Pyridinoline (Dpd), urinary calcium (UCa) and phosphorus (UP) were measured. **Results** 1) No significant difference of BMD was found between elderly females with type 2 diabetes mellitus and age-matched controls ($P > 0.05$). 2) The levels of Dpd and BGP in elderly females with type 2 diabetes mellitus were higher than those of controls ($P < 0.05$), but the estrogen level was lower ($P < 0.05$). **Conclusion** No significant difference of BMD was found between elderly females with type 2 diabetes mellitus and normal elderly women. Serum BGP and urinary Dpd are sensitive markers of the bone metabolic disorders.

Key words: Elderly female; Type 2 diabetes mellitus; Bone mineral density; Bone metabolic markers

骨质疏松症可发生于不同性别和任何年龄,但多见于绝经后妇女和老年男性。老年女性 2 型糖尿病患者作为一个骨质疏松症的高发和特殊的群体,它的骨密度和骨代谢的变化究竟如何?目前尚无统一结论。本研究通过对老年女性 2 型糖尿病患者及

正常老年女性的骨密度及相关生化指标进行了观察。

1 材料和方法

1.1 研究对象

老年女性正常对照组:42 例来自在昆明地区生活 10 年以上的人群,年龄 ≥ 60 岁,平均年龄 71 ± 3 岁。绝经 10~30 年。老年女性 2 型糖尿病组:随机选择 31 例老年 2 型糖尿病患者来自昆明地区生活

作者单位: 650032 昆明,昆明医学院第一附属医院干部医疗科

通讯作者: 吴亚楠, Email: wtmsy@tom.com

10 年以上的门诊及住院病人,按 1999 年 WHO 专家委员会公布的新诊断标准,诊断为 2 型糖尿病。尿微量白蛋白 $< 300\text{mg}/24\text{h}$ 或 $< 20\text{mg}/\text{h}$ 。糖尿病治疗方案中,15 例单纯使用胰岛素治疗,5 例采用胰岛素联合二甲双胍或 α 糖苷酶抑制剂治疗,所有病人都未服用噻唑烷二酮类药物。平均年龄 70 ± 3 岁。病程 6 月 ~ 31 年,中位数 12 年。绝经 13 ~ 31 年。两组均排除其他内分泌疾病、肝肾疾病、类风湿病、肠胃切除、严重缺氧、长期卧床、中风、服用糖皮质激素、性激素及甲状腺激素等影响骨代谢的因素,无脊柱、髋部、腕部骨折,肝功能、血压、血脂基本正常。

1.2 方法

1.2.1 所有研究对象均记录饮食习惯(牛奶及咖啡饮用量),运动及日照时间,既往病史,绝经年龄(女性)、服药史,测身高、体重、计算体重指数(BMI)。

1.2.2 所有病人都用 Marcom mx 8000 多层螺旋 CT 及随机专用软件测量腰椎松质骨密度(BMD),以 mg/cm^3 表示。

1.2.3 生化指标:用放免法测睾酮(T),促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、骨钙素(BGP),空腹胰岛素(Ins)及 C 肽(CP)、餐后 2h 胰岛素及 C 肽(按糖耐量试验方法对照组口服 82.5g 葡萄糖 2h 后抽血,糖尿病组口服 100g 馒头 2h 后抽

血)。药盒均由天津协和医学科技有限公司提供。批内变异系数小于 4%,批间变异系数小于 8%。用酶法测量总碱性磷酸酶(ALP),化学法测量血钙(Ca)、磷(P)。用单抗体克隆法测糖化血红蛋白(HbA1c,德国拜耳公司 DCA2000+);用氧化酶法测空腹血糖。取清晨第二次尿液,用酶放大化学发光法测定尿脱氧吡啶啉(D-pyd),药盒由美国 DPC 公司提供,倾斜率 0.88。用酶法测尿肌酐(Cr)、尿 Ca、P,计算 Dpd/Cr 、 Ca/Cr 比值。

1.3 统计学处理

用 SPSS11.0 统计软件包处理。所测数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。糖尿病组病程为偏态分布,用中位数表示。组间比较用独立样本 t 检验、方差齐性检验,方差不齐用 t' 检验或秩和检验。

2 结果

2.1 骨密度(BMD)

老年女性 2 型糖尿病组 BMD (49.76 ± 19.89) mg/cm^3 与正常对照组 (54.26 ± 25.17) mg/cm^3 比较,无明显差异 ($P > 0.05$)。

2.2 空腹血糖,空腹及餐后胰岛素及 C 肽水平

糖尿病组空腹血糖及餐后 C 肽水平高于对照组,且有统计学意义 ($P < 0.05$),空腹、餐后胰岛素及空腹 C 肽水平无差异 ($P > 0.05$);见表 1。

表 1 对照组与糖尿病组间 FBG、Ins、CP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FBG (mmol/L)	Fins (IU/mL)	PIIns (IU/mL)	FCP (ng/mL)	PCP (ng/mL)
对照组	42	5.26 ± 1.73	15.34 ± 8.95	54.61 ± 21.17	1.26 ± 1.97	2.26 ± 1.58
糖尿病组	31	$7.88 \pm 4.26^{**}$	17.47 ± 6.36	51.31 ± 36.52	2.01 ± 1.33	$5.92 \pm 3.26^{**}$

注:与对照组比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.05$

2.3 骨代谢生化指标

糖尿病组 BGP 水平明显高于对照组 ($P <$

0.01); Dpd/Cr 水平高于女性对照组 ($P < 0.05$);其余指标差别无显著性,见表 2。

表 2 两组骨代谢生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALP (U/L)	BGP (ng/mL)	Dpd/Cr (nmol/mM)	Ca/Cr (mmol/mM)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)
对照组	42	91.31 ± 21.90	7.87 ± 5.05	7.85 ± 5.11	0.36 ± 0.28	2.84 ± 1.75	9.77 ± 3.86
糖尿病组	31	92.36 ± 22.67	$13.55 \pm 10.13^{*}$	$10.38 \pm 5.49^{**}$	0.37 ± 0.21	3.64 ± 2.11	9.43 ± 4.75

注:与对照组比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.05$

2.4 两组性激素水平的比较

糖尿病组 E_2 水平低于对照组 ($P < 0.05$),T、

LH、FSH 无差异 ($P > 0.05$),见表 4。

表 3 对照组与糖尿病组性激素比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	T (ng/mL)	LH (ng/mL)	FSH (ng/mL)	E_2 (pg/mL)
对照组	42	45.46 ± 29.76	29.02 ± 14.12	40.88 ± 15.34	17.58 ± 10.06
糖尿病组	31	39.64 ± 18.46	24.67 ± 11.51	37.07 ± 14.87	$12.92 \pm 10.51^{**}$

注:与对照组比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.05$

3 讨论

近年来研究表明,在 1 型糖尿病中骨质疏松症较普遍而严重,骨量的降低较肯定,但 2 型糖尿病患者由于受体内激素水平,胰岛素抵抗等因素的影响,其骨代谢和骨转换类型存在明显的不一致性^[1],骨量也呈现不同的变化。本研究显示,老年女性 2 型糖尿病患者与对照组相比,骨量无明显变化。下面就本研究中的几个主要指标进行讨论。

老年女性糖尿病患者是否更容易发生骨质疏松,国内具有代表性的大样本研究少见,绝大部分研究者的样本量小,其结论是糖尿病患者骨密度下降和易患骨质疏松^[2];但近年国内外也有报道女性 2 型糖尿病患者骨密度增加^[2]。其原因可能与骨密度与胰岛素和胰岛素样生长因子-1 呈正相关有关^[3,4],因为胰岛素是骨组织的合成物并具有保护和增加骨密度的作用^[5]。目前认为胰岛素缺乏可导致骨基质成熟和转换下降,骨基质分解,钙盐丢失,引起骨质疏松^[6];此外,若胰岛素缺乏,可影响成骨细胞及 1α -羟化酶的活性,使骨胶原合成减少,并加速胶原组织(尤其是骨胶原组织)的代谢,使骨形成减少,骨吸收增强,导致骨量下降^[7]。通过两组间胰岛素及 C 肽水平的比较可以看出,糖尿病组空腹及餐后胰岛素及 C 肽无明显差别。这种变化可能与 2 型糖尿病患者胰岛素分泌特点、胰岛功能及治疗措施有关,也可能与病例选择有关。总之,与对照组相近的胰岛素水平可能是糖尿病患者维持骨量的一个重要原因。此外,雌激素对于人体骨代谢具有重要的作用,尤其对于老年女性。其作用主要是抑制骨吸收,雌激素缺乏可造成骨吸收增强,加速骨量丢失^[8]。本研究结果显示,糖尿病组 E_2 低于对照组,T、LH、FSH 无差异。这种激素变化,可能成为导致女性糖尿病人 BMD 降低的主要原因。另外,有研究认为女性糖尿病患者体内的游离睾酮高于非糖尿病者,其骨量丢失速度可能因雄激素的升高而减慢^[9],但本研究未见糖尿病组睾酮水平上升,甚至有偏低的趋势,这可能加速骨量丢失,使骨量减少。女性糖尿病患者性激素的这些变化特点,除可能与女性绝经、糖代谢紊乱等因素有关外,是否还有其他影响因素,尚有待进一步观察研究。

骨钙素(BGP)是反映骨形成的一项较为特异的指标,由成骨细胞分泌,血清 BGP 水平与骨中 BGP 的含量呈正相关。大多数研究表明,2 型糖尿病患者 BGP 水平低下,说明成骨细胞活性减低,骨形成

减少,其原因可能是由于 2 型糖尿病患者胰岛素分泌相对或绝对不足,抑制了成骨细胞的活性,以及胰岛素促进 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成和分泌 BGP 作用降低所致^[10]。但也有少数研究报道,糖尿病患者血清 BGP 水平升高,其原因可能是,高血糖造成高渗性利尿,尿中钙、磷增加,出现负钙平衡,引起继发性甲状旁腺激素代偿性分泌增多,使骨分解代谢明显^[11],钙和基质如骨钙素释放入血液中,骨钙素可能升高。另有学者认为,在骨质疏松早期,刚合成的 BGP 不能正常沉积入骨矿,直接进入血液的量增加以及 2 型糖尿病患者因骨吸收增强,使骨矿中 BGP 进入血液的量增加,而导致血清 BGP 升高^[12]。本研究发现,女性糖尿病组 BGP 水平高于对照组,其原因一方面可能是骨吸收增强,BGP 释放入血增加的结果(见后述)。另外,也可能与病例选择等因素有关。

尿脱氧吡啶啉(Dpd)是反映骨吸收的一项重要指标。当骨溶解时,骨胶原分子蛋白水解,Dpd 以游离状态进入血液,以原型由肾脏排出,且不受饮食影响。测定尿中 Dpd 含量可反映人体骨吸收程度,尤其是过量骨吸收。有研究表明,2 型糖尿病患者 Dpd 升高,提示骨吸收增强^[13]。本研究显示女性糖尿病组 Dpd/Cr 高于对照组,提示骨吸收增强,这可能是由于雌二醇水平明显降低的缘故。从发病机制可以看出,雌二醇对破骨细胞有抑制作用。雌二醇水平显著下降减小了雌激素对破骨细胞的抑制,而使溶骨作用增强、Dpd 升高。这也可能是女性糖尿病患者 BMD 降低的主要原因之一。

综上所述,影响老年女性 2 型糖尿病患者骨量变化的因素较多,其中胰岛素是一个重要的保护因素。血 BGP 和尿 Dpd 是老年女性 2 型糖尿病骨代谢紊乱的敏感指标,对女性糖尿病患者骨代谢状态的判断和治疗方面具有重要价值,在临床上应作重点检测。另一方面,从本研究可以看出,虽从总体上看,老年女性糖尿病患者与正常老年女性相比 BMD 无明显差异,但有降低的趋势,其中雌二醇降低致骨吸收增强可能是重要的危险因素,这提示我们尤其应重视女性糖尿病患者的骨健康,在治疗方案的选择时应注意合理应用抑制骨吸收的药物,另外可考虑较正常老年女性更为积极地补充雌激素,使老年女性糖尿病患者更多地受益。

(下转第 878 页)

较有显著性差异。提示联合治疗可进一步提高患者 BMD。联合治疗提升 BMD 的机制尚不明了。可能是 PEMF 对破骨细胞凋亡的促进作用^[13]与伊班膦酸钠抑制破骨细胞的活性、减慢骨吸收的作用产生叠加效果,进一步抑制了破骨细胞的功能有关。另外 PEMF 还有对成骨细胞凋亡的抑制作用及促进骨的内生性生长的作用^[14],在以上因素的共同作用下导致 BMD 的进一步提高。且伊班膦酸钠仅需一个月静滴 1 次,患者依从性较好,在本次样本量较大的临床治疗中,无失访者。

作者发现低频脉冲电磁场、伊班膦酸钠及钙剂、维生素 D₃ 联合应用治疗骨质疏松症,无论是在改善临床症状,还是提高 BMD 的效果方面都优于单纯用药,是治疗骨质疏松症的一种有效手段。

【参 考 文 献】

- [1] 刘忠厚. 主编. 骨质疏松诊断. 北京: 中国现代文艺出版社, 2011.
- [2] Schnoke M, Midura RJ. Pulsed electromagnetic fields rapidly modulate intracellular signaling events in osteoblastic cells: comparison to parathyroid hormone and insulin. *J Orthop Res*, 2007, 25(7): 933-940.
- [3] Garland DE, Adkins RH, Matsuno NN. The effect of pulsed electromagnetic fields on osteoporosis at the knee in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 1999, 22(4): 2392-2451.
- [4] Ibiwoye MO, Poweh KA, Grabiner MD, et al. Bone mass is preserved in a critical sized osteotomy by low energy pulsed electromagnetic fields as quantitated by *in vivo* micro computed tomography. *J Orthop Res*, 2004, 22(5): 1086-1093.
- [5] 井上骏一. 腰痛疾患治疗成绩制定标准. 日整会志, 1984, 58: 925.
- [6] Satake T. Effects of pulsed electromagnetic fields on osteoblast like cells. *Kanagawa Shigaku*, 1990, 24(4): 692.
- [7] Torricelli P, Fini M, Giavarelli G, et al. *In vitro* osteo induction of demineralized bone. *Artif Cells Blood Immobil Biotechnol*, 1998, 26(3): 39.
- [8] Ming Tzu Tsai, Walter Hong Shong Chang, Kyle Chang, et al. Pulsed Electromagnetic Fields Affect Osteoblast proliferation and Differentiation in Bone Tissue Engineering. *Bioelectromagnetics*, 2007, 28: 519-528.
- [9] 何涛, 郝永强, 史继祥. 脉冲电磁场辅助治疗对原发性骨质疏松症的疗效观察. *中国骨质疏松杂志*, 2009, 15(2).
- [10] Satake T. Effects of pulsed electromagnetic fields on osteoblast like cells. *Kanagawa Shigaku*, 1990, 24(4): 692.
- [11] Kyle Chang, Walter Hong-Shong Chang. Pulsed electromagnetic fields stimulation affects osteoblast formation by modulation of osteoprotegerin, RANK ligand and macrophage colony-stimulating factor. *Journal of Orthopaedic Research*, 2005, 23: 1308-1314.
- [12] Ibiwoye MO, Poweh KA, Grabiner MD, et al. Bone mass is preserved in a critical sized osteotomy by low energy pulsed electromagnetic fields as quantitated by *in vivo* micro-computed tomography. *J Orthop Res*, 2004, 22(5): 1086-1093.
- [13] Kyle Chang, Walter Hong-Shong Chang, et al. Effects of Different Intensities of Extremely Low Frequency Pulsed Electromagnetic Fields on Formation of Osteoclast-Like Cells. *Bioelectromagnetics*, 2003, 24: 431.
- [14] Shimizu T, Zerwekh J E, Videman T, et al. Bone ingrowth into porous calcium phosphate ceramics: influence of pulsing electromagnetic field. *J Orthop Res*, 1988, 6: 248.

(收稿日期: 2011-04-27)

(上接第 862 页)

【参 考 文 献】

- [1] 王永健, 谷卫. 2 型糖尿病与骨质疏松相关性研究. *中华内科杂志*, 2004, 43(1): 54.
- [2] 伍西羽, 伍贤平, 单鹏飞, 等. 老年女性糖尿病患者与参考人群骨密度和骨质疏松患病率的比较. *中华老年医学杂志*, 2007, 12(26): 904-907.
- [3] Majima T, Komatsu Y, Yamada T, et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine of femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int*, 2005, 16: 907-913.
- [4] Cutrim DM, Pereira FA, de Paula FJ, et al. Lack of relationship between glycemic control and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus. *Braz Med Biol Res*, 2007, 40: 221-227.
- [5] Thrall KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, et al. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 289: E735-E745.
- [6] Einhorn TA. The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes. *J Orthop Res*, 1988, 31: 317-320.
- [7] 孟昭亨. 骨钙素及临床意义. *中华内分泌代谢杂志*, 1992, 8(1): 41-44.
- [8] 汪四虎, 黄大祥, 吴方来. 老年女性 2 型糖尿病患者骨质疏松症的危险因素分析. *安徽医药*, 2010, 14(8): 948-949.
- [9] 刘建民. 糖尿病性骨病. *国外医学内分泌学分册*, 2003, 23(2): 133-135.
- [10] 巩玉梅. 中老年女性 2 型糖尿病患者骨密度骨代谢相关因素. *中外健康文摘*, 2011, 8(11): 212-213.
- [11] 蔡桂英, 葛雪琳, 梵玲, 等. 血清中骨钙素水平的变化. *中国骨质疏松杂志*, 1999, 2(5): 29-31.
- [12] 赵俊杰, 魏志超. 2 型糖尿病患者血清骨代谢生化指标观察. *西安交通大学学报*, 2004, 25(2): 20-23.
- [13] 田成功, 韩光晓, 王志宏, 等. 糖尿病骨质疏松症的早期发现. *中华内分泌代谢杂志*, 1994, 10: 211-213.

(收稿日期: 2009-06-30)

老年女性2型糖尿病患者骨量变化与骨代谢生化指标的观察分析

作者: [吴亚楠](#), [马蕾](#), [吴玲](#), [毕鸿雁](#), [申明月](#)
作者单位: [昆明医学院第一附属医院干部医疗科, 昆明, 650032](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201110003.aspx