

· 临床研究 ·

早期使用双膦酸盐预防糖尿病性骨质疏松的研究

柳淇元*

江门市五邑中医院骨科, 广东 江门 529000

中图分类号: R589.5; R969.4; R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 11-1606-03

摘要: **目的** 对 51 例病史长短不一且合并骨量低下或已发生骨质疏松的 2 型糖尿病患者使用双膦酸盐静脉注射, 并对注射双膦酸盐前后所测得骨密度的数据结果进行统计学分析, 评价其疗效与病史长短之间的关系。 **方法** (1) 选择标本并分组: 选择 51 例病史长短不一且合并骨量低下或已发生骨质疏松的 2 型糖尿病患者, 且保证其年龄、性别控制在 50~80 岁男性, 或小于 80 岁的绝经女性, 按照其糖尿病病史分为 3 组: A 组(1~5 年组), B 组(6~10 年组), C 组(>10 年组); (2) 利用双能 X 线骨密度仪检测各个患者注射唑来膦酸钠前后的 Ward's 三角以及 L1-L3 椎体的骨密度; (3) 运用方差分析方法分析糖尿病病史长短对双膦酸盐防治骨质疏松疗效的影响。 **结果** 6~10 年组与>10 年组之间的防治骨质疏松疗效差异无统计学意义; 1~5 年组防治骨质疏松疗效优于 6~10 年组以及>10 年组。 **结论** 早期使用双膦酸盐静脉注射进行预防糖尿病性骨质疏松可取得更好疗效。

关键词: 2 型糖尿病; 双膦酸盐; 骨质疏松**Research of bisphosphonate on the early prevention and treatment of diabetic osteoporosis**

LIU Qiyan*

Department of Orthopedics, Jiangmen Wuyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangmen 529000, China

* Corresponding author: LIU Qiyan, Email: ken3729884@163.com

Abstract: **Objective** In 51 cases of type-2 diabetic patients of different diabetic duration with osteopenia or osteoporosis, bisphosphonate injection was given and each patient's bone mineral density before and after the injection of diphosphonate was measured, and the data was analyzed by statistical method to evaluate the relationship between the curative effect of bisphosphonate and the length of patients' diabetic duration. **Methods** (1) Subjects were selected and divided into groups: 51 cases of type-2 diabetic patients with varied diabetic duration with osteopenia or osteoporosis were selected; male patients aged 50-80 years while female patients aged under 80 years and were postmenopausal. Patients selected were divided into 3 groups according to their diabetic duration: Group A: 1-5 years group, Group B: 6-10 years group, Group C: above 10 years group; (2) Each patients' bone mineral density at ward's triangle and 1-3 lumbar vertebral body before and after the injection of diphosphonate was measured by dual energy X-ray bone densitometer. Analysis of variance was used to estimate how the length of diabetic duration affects the curative effect of diphosphonate. **Results** The 6-10-years duration group had no significant statistical difference compared with the above-10-years group. The 1-5-years duration group had a better curative effect than the 6-10-years group and the above-10-years group. **Conclusion** Use diphosphonate to treat and prevent diabetic osteoporosis in the early phase could get a better curative effect.

Key words: type-2 diabetes mellitus; bisphosphonate; osteoporosis

随着人民生活水平的提高, 糖尿病的发病率日益增加, 糖尿病伴发骨质疏松的病例也越来越多, 并发骨折的病例也越来越多^[1]。为了预防骨质疏松性骨折的发生, 提高糖尿病患者的生存质量, 早期有

效预防以及治疗糖尿病性骨质疏松非常重要。以下将我院经临床治疗证实的 51 例合并骨量低下的糖尿病患者对双膦酸盐预防骨质疏松的疗效进行相关分析。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取我院 2 型糖尿病合并骨量低下或已发生骨质疏松(T 值 <-1)患者 51 例作为研究对象,其中男性 25 例,女性 26 例,年龄 50~86 岁,平均年龄 68.2 岁。将以上 51 例患者按照糖尿病病史分为 3 组,其中 A 组(1~5 年)18 例,B 组(6~10 年)16 例,C 组(>10 年)17 例。上述糖尿病患者为我院内分泌科以及骨科 2014 年 10 月至 2018 年 12 月住院患者,均符合 WHO 糖尿病诊断标准,进入试验前测定骨密度 T 值 <-1 ;全部病例均排除垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺及性腺原发性疾病,无原发性心、肺、肾疾病,且肾功能均正常,各个患者体质量指数控制在 $18.5 \sim 30.0 \text{ kg/m}^2$ 。详见表 1。

表 1 三组患者一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data among the three groups

组别	例数 (男/女)	体质量 指数 (kg/m^2)	糖尿病 病史 (年)	使用唑来 膦酸钠前 骨质疏松率 ($T \leq -2.5$)(%)
A 组(1~5 年)	18(10/8)	26.45 ± 3.21	2.4 ± 2.5	30.00
B 组(6~10 年)	16(7/9)	25.76 ± 2.44	7.8 ± 2.1	43.75
C 组(>10 年)	17(8/9)	24.33 ± 3.97	14.6 ± 4.5	41.18

1.2 病例相关临床处理

将所有纳入分析病例患者及时使用美国 GE 公司 Lunar DPX-NT 双能 X 线骨密度检测测定骨密度,包括 Ward's 三角、L1、L2、L3 椎体。测定骨密度后 2 d 内静脉注射唑来膦酸钠注射液,并于 1 年后再次测定 Ward's 三角、L1、L2、L3 椎体骨密度。

1.3 诊断标准

根据 WHO 诊断标准:受检部位只要有一个或一个以上的 T 值 $\leq -2.5\text{SD}$,诊断为骨质疏松; $-2.5\text{SD} < T < -1.0\text{SD}$ 为骨量减少; $T > -1.0\text{SD}$ 为骨量正常。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计分析软件对实验数据进行统计学处理。整体数据进行单因素方差分析,检查各组各试验对象使用唑来膦酸钠前后骨密度变化是否存在统计学意义,各组数据利用 SNK 法进行两两对比。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

3 个试验组骨密度之差不完全相同,3 组患者

Ward's 三角前后测定骨密度差组间对比, $F = 4.226, P = 0.02 < 0.05$ (见表 2);3 组患者 L1-L3 椎体平均骨密度差组间对比, $F = 4.627, P = 0.015 < 0.05$ (见表 3)。SNK 法两两对比提示:A 组与 B 组结果差异有统计学意义,A 组与 C 组结果差异有统计学意义,B 组与 C 组结果差异无统计学意义。

表 2 三组患者使用唑来膦酸钠前后 Ward's 三角骨密度变化

Table 2 Changes in bone mineral density of Wards' triangle in the three groups before and after the injection of diphosphonate

组别	例数	使用唑来 膦酸钠前 Ward's 三角 骨密度值 T1	使用唑来膦 酸钠 1 年后 Ward's 三角 骨密度值 T2	前后 T 值 之差 T0
A 组(1~5 年)	18	-2.04 ± 0.70	-1.06 ± 0.67	0.98 ± 0.35
B 组(6~10 年)	16	-2.16 ± 0.67	-1.47 ± 0.87	0.68 ± 0.34
C 组(>10 年)	17	-2.29 ± 0.58	-2.08 ± 0.64	0.67 ± 0.38

表 3 三组患者使用唑来膦酸钠前后 L1-L3 椎体平均骨密度变化

Table 3 Change in average bone mineral density of 1-3 lumbar vertebral body in the three groups before and after the injection of diphosphonate

组别	例数	使用唑来 膦酸钠前 L1-L3 椎体平均 骨密度值 T1	使用唑来 膦酸钠 1 年后 L1-L3 椎体平均 骨密度值 T2	前后 T 值 之差 T0
A 组(1~5 年)	18	-2.09 ± 0.72	-1.08 ± 0.68	0.99 ± 0.34
B 组(6~10 年)	16	-2.27 ± 0.70	-1.51 ± 0.89	0.69 ± 0.32
C 组(>10 年)	17	-2.24 ± 0.59	-2.09 ± 0.66	0.66 ± 0.39

分别对 3 组患者使用唑来膦酸钠前后 Ward's 三角骨密度值进行配对 T 检验:A 组(1~5 年) T 值 $=3.34$;B 组(6~10 年) T 值 $=2.96$;C 组(>10 年) T 值 $=3.02$ 。 T 值均大于 1.96, $P < 0.05$,认为 3 组用药前后骨密度均有改善。

分别对 3 组患者使用唑来膦酸钠前后 L1-L3 椎体平均骨密度值进行配对 T 检验:A 组(1~5 年) T 值 $=3.24$;B 组(6~10 年) T 值 $=3.56$;C 组(>10 年) T 值 $=2.88$ 。 T 值均大于 1.96, $P < 0.05$,认为 3 组用药前后骨密度均有改善。

3 讨论

糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DO)确诊为糖尿病,同时存在明确的骨质疏松且排除其他继发病因者。糖尿病(diabetes mellitus, DM)及其所致的代谢紊乱可通过不同的环节影响骨代谢过程,从而导致代谢性骨病的发生^[2]。目前认为 2

型糖尿病可促进骨质疏松的发生和发展。包括：(1)糖尿病患者需严格控制饮食，导致钙摄入量减少；大量膳食纤维的摄入降低钙的吸收，因而钙的摄入量进一步减少^[3]；(2)各种糖尿病慢性并发症导致骨量丢失^[2]，如糖尿病肾病导致肾小管对钙磷重的重吸收率降低，继发性甲状旁腺功能亢进以及 1 α 羟化酶活性下降，1,25(OH) $_2$ D $_3$ 生成减少，进一步影响骨矿化；神经和微血管病变影响局部组织的血供和神经营养，使骨转换加快，加重骨量的丢失；心血管并发症如脑梗死导致患者活动能力下降，降低骨骼的应力作用，加剧骨量丢失。意大利流行病学调查显示，DM 患者中 21.1% 伴发骨质疏松性骨折^[4]，而骨质疏松骨折的危害性巨大，是老年患者致残致死的主要原因之一。发生髋部骨折后 1 年之内，20% 患者死于各种并发症，约有 50% 患者致残，其生活质量明显下降^[5-7]。我国 DM 患者超过 1 亿，其中有 1/2~2/3 的 DM 患者伴有骨密度降低，其中有 1/3 的患者可诊断为骨质疏松，其数据与本研究以 T $\leq$ -2.5 为诊断标准测得结果一致。双膦酸盐是焦磷酸盐的稳定类似物，其特征为含有 P-C-P 基团，是目前临床上应用最广泛的抗骨质疏松症药物之一。双膦酸盐与骨骼羟磷灰石的亲和力极高，能够特异性结合到骨重建活跃的骨表面，抑制破骨细胞的破骨功能，从而抑制骨吸收。目前用于防治骨质疏松症的双膦酸盐主要包括唑来膦酸、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、依替膦酸钠^[8-9]等，由于唑来膦酸应用的广泛性，其安全性得到临床上的认可，被认为是目前治疗骨质疏松的一线药物，以此作为糖尿病患者常规预防骨质疏松药物易于被广泛接受。而本研究则以唑来膦酸钠为抗骨质疏松药物针对不同病史 2 型糖尿病患者进行防治的疗效的研究，研

究中发现唑来膦酸钠对 2 型糖尿病患者的干预可根据糖尿病病史不同而得出不同的疗效，在糖尿病发生后合并出现骨量下降即对患者使用唑来膦酸钠可取得更大疗效。

【参 考 文 献】

- [1] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(7):1929-1937.
- [2] Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(5):1439-1443.
- [3] Starup-linde J, Vestergaard P. Management of endocrine disease: diabetes and osteoporosis: cause for concern? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(3):93-99.
- [4] Notarnicola A, Maccagnano G, Tafuri S, et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the fragility fracture population of South Italy [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2016, 30(1):297-302.
- [5] Tian FM, Zhang L, Zhao HY, et al. An increase in the incidence of hip fractures in Tangshan, China[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(4):1321-1325.
- [6] Wang J, Wang Y, Liu WD, et al. Hip fractures in Hefei, China: the Hefei osteoporosis project[J]. *Bone Miner Metab*, 2014, 32(2):206-214.
- [7] Wang O, Hu Y, Gong S, et al. A survey of outcomes and management of patients post fragility fractures in China [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(11):2631-2640.
- [8] Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years[J]. *Bone*, 2011, 49(1):2-19.
- [9] Gu JM, Wang L, Lin H, et al. The efficacy and safety of weekly 35-mg rise dronate dosing regimen for Chinese postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia 1-year data [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(7):841-846.

(收稿日期: 2018-12-15;修回日期: 2019-01-09)