

· 论 著 ·

外源性胰岛素与绝经后 2 型糖尿病患者腰椎骨密度的相关性研究

廖世波^{1,3} 曾荣² 邹毅^{1,3} 吴敏^{1,3} 黄淑玉^{1,3*}

1. 武汉科技大学附属孝感医院内分泌科,湖北 孝感 432000

2. 武汉科技大学医学院,湖北 武汉 430081

3. 武汉科技大学职业危害识别与控制湖北省重点实验室,湖北 武汉 430081

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1268-06

摘要: **目的** 探讨使用外源性胰岛素对绝经后 2 型糖尿病(T2DM)患者腰椎骨密度的影响。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2019 年 8 月在武汉科技大学附属孝感医院内分泌科住院的 182 例肝肾功能正常的绝经后 T2DM 患者为研究对象。收集患者的一般资料、标准 OGTT、IRT 及血常规结果。采用双能 X 线骨密度仪检测腰 1-4 椎体骨密度,根据 T 值水平将研究对象分为 3 组:骨量正常组($T \geq -1$, $n=49$)、骨量减少组($-2.5 < T < -1$, $n=67$)和骨质疏松组($T \leq -2.5$, $n=66$)。**结果** 各组年龄、体质量指数(BMI)、外源性胰岛素使用率比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。其中骨质疏松组年龄大于骨量正常组和骨量减少组,骨质疏松组 BMI 小于骨量正常组和骨量减少组,骨质疏松组和骨量减少组外源性胰岛素使用率低于骨量正常组($P < 0.05$)。相关性分析显示,骨密度与年龄呈负相关,与 BMI 呈正相关($P < 0.01$)。有序 Logistic 回归分析显示,使用外源性胰岛素[$OR = 2.402, 95\% CI(1.305 \sim 4.419)$]和高 BMI[$OR = 1.171, 95\% CI(1.068 \sim 1.283)$]是绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度的保护因素,年龄[$OR = 0.910, 95\% CI(0.875 \sim 0.945)$]是绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度的危险因素($P < 0.01$)。**结论** 绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度与血糖水平、胰岛 β 细胞功能无显著相关性;外源性胰岛素对绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度的增加有益,其对骨密度的保护作用机制可能与内源性胰岛素不同。

关键词: 外源性胰岛素;绝经后;2 型糖尿病;骨密度;骨质疏松

Relationship between exogenous insulin and bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with type 2 diabetes

LIAO Shibo^{1,3}, ZENG Rong², ZOU Yi^{1,3}, WU Min^{1,3}, HUANG Shuyu^{1,3*}

1. Department of Endocrinology, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432000, China

2. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China

3. Hubei Province Key Laboratory of Occupational Hazard Identification and Control, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, Hubei, China

* Corresponding author; HUANG Shuyu, Email: 957711296@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the effect of exogenous insulin on bone mineral density (BMD) of the lumbar spine in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** From March 2018 to August 2019 in the endocrinology department of Xiaogan Hospital affiliated to Wuhan University of Science and Technology, 182 postmenopausal T2DM patients with normal liver and kidney functions were enrolled. General information of the patients, the result of standard OGTT, IRT, and blood routine test were collected. Dual energy X-ray absorptiometry was used to detect the BMD of lumbar vertebra 1-4. According to the T values, the subjects were divided into three groups: normal bone mass group ($T \geq -1$, $n=49$), decreased bone mass group ($-2.5 < T < -1$, $n=67$), and osteoporosis group ($T \leq -2.5$, $n=66$). **Results** Age, body mass index (BMI), and utilization rate of exogenous insulin were significantly different between each group ($P < 0.01$). The age in the osteoporosis group was higher than

that in the normal bone mass group and the decreased bone mass group, BMI in the osteoporosis group was lower than that in the normal bone mass group and the decreased bone mass group, and the utilization rate of exogenous insulin in the osteoporosis group and the decreased bone mass group was lower than that in the normal bone mass group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that BMD was negatively correlated with age but positively correlated with BMI ($P < 0.01$). Sequential logistic regression analysis showed that exogenous insulin use [$OR = 2.402$, 95% CI (1.305, 4.419)] and high BMI [$OR = 1.171$, 95% CI (1.068, 1.283)] were protective factors for BMD of the lumbar spine in postmenopausal T2DM patients. Age [$OR = 0.910$, 95% CI (0.875, 0.945)] was a risk factor for BMD of the lumbar spine in postmenopausal T2DM patients ($P < 0.01$). **Conclusion** There is no significant correlation between BMD of the lumbar spine and blood glucose level, islet β -cell function in postmenopausal T2DM patients. Exogenous insulin is beneficial to the increase of BMD of the lumbar spine in postmenopausal T2DM patients, and its protective mechanism of BMD may be different from that of endogenous insulin.

Key words: exogenous insulin; postmenopausal; type 2 diabetes mellitus; bone mineral density; osteoporosis

随着人口的老齡化,骨质疏松已经成为危害中老年人群的重大公共健康问题。新近中国居民骨质疏松流行病学调查显示,我国 50 岁以上人群骨质疏松症患病率为 19.2%,65 岁以上人群骨质疏松症患病率高达 32.0%^[1]。绝经后 2 型糖尿病患者兼有绝经、年龄和糖尿病等诱发骨质疏松的多重危险因素,是骨质疏松症的高危人群。有研究显示 T2DM 患者骨密度与空腹胰岛素水平呈正相关^[2-3];另有研究显示外源性胰岛素对 T2DM 患者的骨密度有正向调节作用^[4-5]。目前未见 T2DM 患者骨密度与糖负荷后胰岛素分泌峰值水平相关性的研究报道;外源性胰岛素是否是通过调节糖代谢水平、改善胰岛 β 细胞功能来保护骨密度尚不确定。本研究探讨绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度与空腹胰岛素、糖负荷后峰值胰岛素水平的相关性,考察外源性胰岛素对腰椎骨密度的影响,以期对绝经后 T2DM 患者骨质疏松的治疗提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 研究对象

纳入标准:①符合 WHO 关于 2 型糖尿病的诊断标准;②绝经年龄 ≥ 45 岁,且已停经 1 年以上;③一般资料、共患病史、结婚生育史、OGTT、IRT、血常规、肝肾功能、血清尿酸及血脂结果、肝胆及双侧颈动脉超声影像学检查等相关资料完整;④签署知情同意书。

排除标准:①肝、肾功能不全的患者;②妊娠、哺乳期患者;③合并糖尿病急性并发症如糖尿病酮症、糖尿病酮症酸中毒或高渗高血糖综合征的患者;④有血液系统疾病,主要血细胞如白细胞、红细胞、血小板数量明显异常及贫血的患者;⑤甲状腺功能异常的患者;⑥合并有类风湿、系统性红斑狼疮等结缔组织疾病的患者;⑦近期在服用糖皮质激素、避孕

药、维生素 D、钙剂及双膦酸盐等对骨矿盐代谢有明显影响药物的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 收集患者一般资料:包括年龄、病程、是否初治、近一年是否使用外源性胰岛素、糖尿病家族史(直系血亲及三代以内旁系血亲是否患有糖尿病),是否共患高血压病、高尿酸血症、高脂血症等,记录结婚年龄、妊娠次数及分娩次数;测量身高、体重,计算体质量指数(BMI)。

1.2.2 实验室检测:采用 XE-2100 血液分析系统检测血常规;采用 Bio-Rad D-10TM 糖化血红蛋白仪检测 HbA_{1c};研究对象禁食 12 h 以上(使用含中效成分胰岛素者,前一天停用;使用长效或超长效胰岛素类似物及胰岛素促泌剂者,根据 $t_{1/2}$ 待其在体内的作用消失后),行标准 OGTT 和 IRT,于服糖前后各时间点分别抽取静脉血 3 mL 离心留取血浆,采用 Beckman CX9 ALX 生化分析仪检测血浆葡萄糖(G0、G30、G60、G120、G180)和肝功能、肾功能、血清尿酸和血脂;采用 Elecsys 2010 电化学发光免疫分析仪检测胰岛素水平(I0、I30、I60、I120、I180)。胰岛功能评估 $HOMA - \beta = 20 \times I0 / (G0 - 3.5)$; $HOMA - IR = (G0 \times I0) / 22.5$ 。

采用 Origin 8.0 软件根据多项式拟合法对患者 OGTT 5 点血糖及 IRT 5 点胰岛素进行曲线拟合和峰值分析,记录拟合曲线峰值血糖(G_{max})及峰值胰岛素(I_{max})(如图 1)。

1.2.3 影像学检查:利用 Voluson E8 彩色多普勒超声诊断仪筛查肝胆、双侧颈动脉健康状况。非酒精性脂肪肝病、胆囊结石、颈动脉斑块超声诊断标准参照我们的前期研究^[6],上述检查由 2 名专职超声科医师完成。采用美国 GE 公司 Lunar Prodigy 骨密度仪测量腰 1-4 椎体骨密度,取其平均值为骨密度实测值,单位以 g/cm^2 表示,获得其对应的 T 值,根据

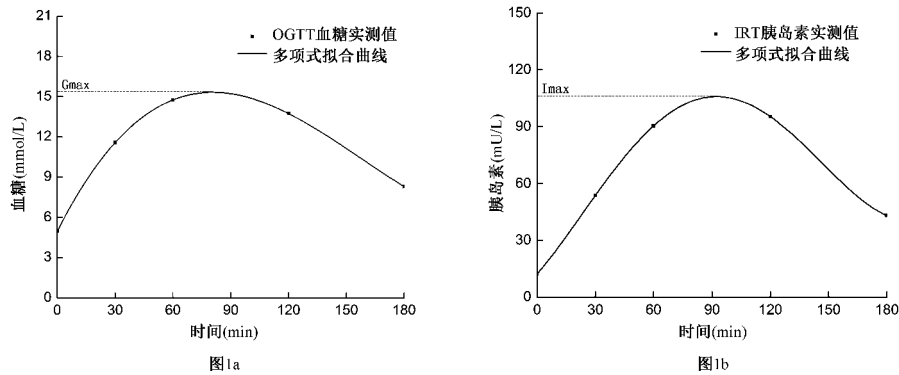


图1 OGTT(图1a)和IRT(图1b)结果的多项式拟合曲线

注:OGTT 口服葡萄糖耐量试验,Gmax OGTT 5点血糖测量值多项式拟合曲线峰值血糖;IRT 胰岛素释放试验,Imax IRT 5点胰岛素测量值多项式拟合曲线峰值胰岛素。

Fig.1 Polynomial fitting curves of OGTT (Fig. 1a) and IRT (Fig. 1b)

T 值水平将研究对象分为骨量正常组 ($T \geq -1, n = 49$)、骨量减少组 ($-2.5 < T < -1, n = 67$) 和骨质疏松组 ($T \leq -2.5, n = 66$)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据处理。呈正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(QR)$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两两比较采用 Tamhane T2 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析(正态分布资料)或 Spearman 相关性分析(非正态分布资料)腰椎骨密度(以 T 值表示)与一般资料及实验室指标的相关性;采用有序 Logistic 回归分析绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料及实验室指标比较

3 组患者的病程、初治比、糖尿病家族史、高血压病、高尿酸血症、高脂血症、非酒精性脂肪性肝病、胆囊结石、颈动脉斑块、结婚年龄、妊娠次数、分娩次数、标准 OGTT 血糖水平、IRT 胰岛素水平、HbA_{1c} 及血细胞常规分析结果比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);3 组患者的年龄、BMI、外源性胰岛素使用率水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。其中,骨质疏松组患者年龄大于骨量正常组和骨量减少组,骨质疏松组患者 BMI 小于骨量正常组和骨量减少组,骨质疏松组和骨量减少组患者外源性胰岛素使用率低于骨量正常组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表1 各组一般临床资料及实验室指标比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 1 Comparison of the baseline characteristics and laboratory test results between each group [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	例数	年龄/岁	BMI/ (kg/m ²)	病程/年	初治	使用 胰岛素	糖尿病 家族史	高血 压病	高尿酸 血症	高脂 血症
骨量正常组	49	59±8	25.44±2.88	9±7	6(12.24)	25(51.02)	17(34.69)	28(57.14)	13(26.53)	30(61.22)
骨量减少组	67	62±8	25.00±3.50	7±6	19(28.36) ^a	16(23.88) ^a	25(37.31)	39(58.21)	14(20.90)	40(59.70)
骨质疏松组	66	66±8 ^{a,b}	23.63±2.96 ^{a,b}	8±7	16(24.24)	21(31.82) ^a	13(19.70) ^b	46(69.70)	7(10.61) ^a	35(53.03)
检验统计量值		10.353	5.365	1.871	4.385 ^c	9.514 ^c	5.530 ^c	2.561 ^c	5.037 ^c	0.949 ^c
P 值		<0.001	0.005	0.157	0.112	0.009	0.063	0.278	0.081	0.622

组别	非酒精性 脂肪性肝病	胆囊 结石	颈动脉 斑块	结婚 年龄/岁	妊娠次数			分娩次数		
					1次	2次	≥3次	1次	2次	≥3次
骨量正常组	32(65.31)	10(20.41)	28(57.14)	23±2	10(20.41)	12(24.49)	27(55.10)	15(30.61)	16(32.65)	18(36.73)
骨量减少组	30(44.78) ^a	13(19.40)	38(56.72)	22±2	5(7.46)	19(28.36)	43(64.18)	10(14.93)	23(34.33)	34(50.75)
骨质疏松组	31(46.97)	15(22.73)	41(62.12)	22±2	6(9.09)	17(25.76)	43(65.15)	10(15.15)	19(28.79)	37(56.06)
检验统计量值	5.480 ^c	0.231 ^c	0.476 ^c	0.496		5.356 ^c				7.072 ^c
P 值	0.065	0.891	0.788	0.610		0.253				0.132

组别	例数	G0/ (mmol/L)	G30/ (mmol/L)	G60/ (mmol/L)	G120/ (mmol/L)	G180/ (mmol/L)	Gmax/ (mmol/L)	I0/ (mU/L)
骨量正常组	49	9.32±3.14	16.08±3.75	19.15±4.28	20.88±5.75	16.86±6.06	22.43±5.00	9.56(8.58)
骨量减少组	67	8.88±2.99	15.47±3.32	18.83±4.42	19.74±5.41	15.37±6.24	21.53±4.81	6.67(4.97)
骨质疏松组	66	9.03±3.07	16.09±3.52	19.44±4.39	20.64±5.81	16.93±7.00	22.34±5.27	7.16(6.83)
检验统计量值		0.300	0.645	0.331	0.696	1.186	0.617	4.583 ^d
P 值		0.741	0.526	0.719	0.500	0.308	0.540	0.101

组别	I30/ (mU/L)	I60/ (mU/L)	I120/ (mU/L)	I180/ (mU/L)	I _{max} / (mU/L)	HOMA-β	HOMA-IR	HbA _{1c} / (%)
骨量正常组	22.53(21.66)	24.5(26.69)	32.94(35.66)	19.52(15.84)	42.94(46.29)	36.25(32.65)	3.48(4.01)	7.89±1.78
骨量减少组	18.88(22.64)	25.14(21.69)	30.81(30.68)	17.81(17.93)	39.28(35.24)	30.38(37.60)	2.42(1.99)	7.73±2.46
骨质疏松组	18.50(16.43)	24.26(28.55)	33.13(33.58)	19.29(17.65)	38.43(43.80)	30.86(43.23)	2.73(3.16)	7.70±2.22
检验统计量值	0.667 ^d	0.363 ^d	0.121 ^d	0.148 ^d	0.067 ^d	0.473 ^d	4.049 ^d	0.108
P 值	0.716	0.834	0.941	0.929	0.967	0.789	0.132	0.898

组别	白细胞数/ (×10 ⁹ /L)	红细胞数/ (×10 ¹² /L)	血红蛋白/ (g/L)	血小板数/ (×10 ⁹ /L)	中性粒细胞数/ (×10 ⁹ /L)	淋巴细胞数/ (×10 ⁹ /L)	单核细胞数/ (×10 ⁹ /L)	NLR
骨量正常组	6.16±1.53	4.21±0.36	127±11	203±50	3.44±1.12	2.18±0.69	0.36±0.12	1.70±0.71
骨量减少组	5.73±1.43	4.15±0.40	126±12	196±45	3.24±1.03	2.00±0.61	0.33±0.10	1.73±0.64
骨质疏松组	5.94±1.43	4.31±0.43 ^b	129±12	188±56	3.49±1.21	1.93±0.53 ^a	0.37±0.13 ^b	1.95±0.98
检验统计量值	1.258	2.513	1.103	1.112	0.926	2.503	2.074	1.865
P 值	0.287	0.084	0.334	0.331	0.398	0.085	0.129	0.158

注: BMI 体质质量指数, G0 空腹血糖, G_{max} OGTT 5 点血糖测量值多项式拟合曲线峰值血糖, I0 空腹胰岛素, I_{max} IRT 5 点胰岛素测量值多项式拟合曲线峰值胰岛素, HOMA-β 胰岛 β 细胞功能指数, HOMA-IR 胰岛素抵抗指数, HbA_{1c} 糖化血红蛋白, NLR 中性粒细胞与淋巴细胞数比值;与骨量正常组比较, ^a $P<0.05$;与骨量减少组比较, ^b $P<0.05$; ^c 为 χ^2 值, ^d 为 H 值, 余检验统计量值为 F 值。

2.2 腰椎骨密度与其他指标的相关性分析

Pearson 相关性分析或 Spearman 相关性分析结果显示, 绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度(以 T 值表示)与病程、结婚年龄、标准 OGTT 血糖水平、IRT 胰

岛素水平、HbA_{1c} 及血细胞常规分析结果均无直线相关性($P>0.05$);绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度与 BMI 呈正相关, 与患者年龄呈负相关($P<0.01$), 见表 2。

表 2 腰椎骨密度与一般资料及实验室指标的相关性分析

Table 2 Correlation analysis between bone mineral density of the lumbar spine and clinical data and laboratory indices

指标	年龄	BMI	病程	结婚年龄	G0	G30	G60	G120	G180	G _{max}
$r(r_s)$ 值	-0.317	0.254	-0.001	0.076	0.026	-0.002	-0.023	0.002	-0.045	-0.013
P 值	<0.001	0.001	0.993	0.308	0.732	0.978	0.760	0.976	0.547	0.866

指标	I0	I30	I60	I120	I180	I _{max}	HOMA-β	HOMA-IR	HbA _{1c}
$r(r_s)$ 值	0.085 ^a	0.072 ^a	0.029 ^a	-0.020 ^a	0.003 ^a	0.026 ^a	0.011 ^a	0.082 ^a	0.009
P 值	0.257	0.335	0.694	0.793	0.963	0.731	0.881	0.271	0.908

指标	白细胞数	红细胞数	血红蛋白	血小板数	中性粒细胞数	淋巴细胞数	单核细胞数	NLR
$r(r_s)$ 值	-0.004	-0.114	-0.077	0.016	-0.077	0.126	-0.065	-0.140
P 值	0.952	0.126	0.304	0.827	0.303	0.091	0.381	0.060

注: ^a 为 r_s 值。

2.3 腰椎骨密度影响因素的有序 Logistic 回归分析

以腰椎骨密度水平[赋值:骨质疏松($T\leq -2.5$) = 1, 骨量减少($-2.5<T<-1$) = 2, 骨量正常($T\geq -1$) = 3]为因变量, 以外源性胰岛素使用情况、年龄、BMI 为自变量(赋值:近一年是否使用外源性胰岛

素, 否 = 1, 是 = 2; 余统计量以实际值纳入), 行有序 Logistic 回归分析, 结果显示, 使用外源性胰岛素和高 BMI 是绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度的保护因素, 年龄是绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度的危险因素($P<0.01$), 见表 3。

表 3 腰椎骨密度影响因素的有序 Logistic 回归分析

Table 3 Ordinal logistic regression analysis for influencing factors for bone mineral density of the lumbar spine

自变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值 (95% CI)
使用外源性胰岛素					
否	-	-	-	-	1.000
是	0.876	0.311	7.930	0.005	2.402 (1.305~4.419)
年龄	-0.095	0.020	23.053	<0.001	0.910 (0.875~0.945)
BMI	0.158	0.047	11.249	0.001	1.171 (1.068~1.283)

3 讨论

T2DM 的发病机制存在明显的异质性,这决定了其对骨代谢的影响在不同个体间可能存在着明显差异。目前尚无结论性的模型来解释 T2DM 对骨代谢的作用机制^[7]。大量研究认为 T2DM 患者的骨密度与胰岛 β 细胞基础分泌功能呈正相关^[2-3,8-10],但未见有专门针对绝经后 T2DM 患者的骨密度与空腹胰岛素水平相关性的报道,也未见绝经后 T2DM 患者骨密度与糖负荷后胰岛素分泌峰值水平相关性的研究报道。本研究探讨绝经后 T2DM 患者骨密度与空腹胰岛素、糖负荷后峰值胰岛素水平的相关性,同时探讨了外源性胰岛素的使用对绝经后 T2DM 患者骨密度的影响,为绝经后 T2DM 患者骨质疏松治疗决策的制定提供参考。

T2DM 患者高血糖本身是否对骨代谢产生不利影响是值得关注的问题。有学者^[8,11]认为高血糖导致的渗透性利尿使钙、磷等矿物质随尿排出增多,机体处于负钙平衡,导致骨量减少,骨吸收增加。但荟萃分析显示 T2DM 患者骨密度与 HbA_{1c} 无明显相关性^[12]。易云平等^[13]研究显示老年 T2DM 患者骨密度与空腹血糖及 HbA_{1c} 无明显相关性。孟健等^[10]研究显示男性 T2DM 患者骨密度与空腹血糖、标准馒头餐试验 2 h 血糖及 HbA_{1c} 均无明显相关性。郝雅斌等^[14]研究显示,血糖控制情况对绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度无显著影响。本研究显示,绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度与空腹血糖 (G0)、糖负荷后 2 h 血糖 (G120)、糖负荷后峰值血糖 (Gmax) 及 HbA_{1c} 均无明显相关性,与上述研究结论基本一致。分析可能的原因:本研究入选的对象均为肾功能正常的 T2DM 患者,一方面葡萄糖产生的胶体渗透压只占尿渗透压的一小部分,故滤过至原尿中的钙、磷等矿物质增加并不明显;另一方面肾小管对钙、磷等矿物质的重吸收功能尚正常,故随着滤过至原尿中的钙、磷等矿物质增加,肾小管对钙、磷等矿物质的重吸收也相应增加。有研究显示血糖高低对

绝经后 T2DM 患者血清钙、磷等无明显影响^[14],支持上述观点。

需要指出的是,骨密度和骨质量两个方面共同决定患者是否发生骨质疏松。多数研究认为 T2DM 患者骨密度正常甚至较非糖尿病患者增加^[15-16]。虽然高血糖本身可能对骨密度的影响不显著,但持续性高血糖使得机体内高级糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGE) 增加,而 AGE 可以改变骨质的力学特性使骨骼脆性增加^[16-17];此外,高血糖对骨质量的影响还可能通过糖尿病并发症来实现^[18-19]。

胰岛素是调节钙、磷等骨矿盐代谢的重要全身性因子,胰岛素通过作用于成骨细胞膜表面的胰岛素受体,促进骨细胞内氨基酸蓄积,刺激骨胶原蛋白合成和核苷酸形成,其对维持正常骨量具有不可替代的作用^[2]。绝经后 T2DM 患者骨密度是否与胰岛 β 细胞功能存在相关性是一个值得探讨的问题。本研究显示,绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度与空腹胰岛素 (I0)、糖负荷后 2 h 胰岛素 (I120)、糖负荷后峰值胰岛素 (Imax)、HOMA- β 及 HOMA-IR 均无明显相关性。这与针对整体 T2DM 人群^[2-3,8-9]和男性 T2DM 人群^[10]的相关研究结论不一致。考虑可能的原因:绝经后 T2DM 患者糖尿病病程较长(本研究中患者平均病程 7~9 年),残存的胰岛 β 细胞功能较差,机体分泌的较少量的内源性胰岛素对骨代谢的影响已不显著。

胰岛素治疗可能对 T2DM 患者的骨密度有保护作用^[4-5]。本研究显示,绝经后 T2DM 患者腰椎骨密度与外源性胰岛素的使用呈正相关,使用外源性胰岛素的患者腰椎骨密度是未使用外源性胰岛素患者的 2.4 倍。已有研究证实外源性胰岛素的使用可以改善 T2DM 患者胰岛 β 细胞基础分泌,对糖负荷后胰岛素分泌影响不显著^[20-21]。本研究中 3 组患者外源性胰岛素的使用率有明显差异,但各组空腹胰岛素、糖负荷后 2 h 胰岛素及糖负荷后峰值胰岛素均无显著差异,考虑可能是由于各组中非初治患者糖尿病病程较长,外源性胰岛素治疗对这些患者胰

岛功能的改善不明显。这也表明外源性胰岛素可能通过不同于内源性胰岛素的作用机制来改善绝经后T2DM患者的骨代谢及骨密度。陈海翎等^[22]的研究也认为内、外源性胰岛素对T2DM患者骨代谢的影响存在差异。胰岛β细胞分泌的内源性胰岛素通过门脉系统先进入肝脏,然后再进入血液循环;而外源性胰岛素注射后直接进入血液循环作用于成骨细胞上的胰岛素受体从而促进成骨细胞增殖^[23]。

女性在绝经后骨质疏松发病率明显升高最重要的原因是体内雌激素水平骤然跌落。雌激素水平的变化会对骨代谢产生显著影响^[24]。雌激素水平发生显著变化的妊娠、分娩等生命早期事件对骨代谢的影响是否有远期记忆效应,即与绝经后女性骨密度降低是否具有相关性是一个值得探讨的问题。本研究考察了结婚年龄、妊娠次数、分娩次数对绝经后T2DM患者骨密度的影响,结果显示绝经后T2DM患者腰椎骨密度与结婚年龄、妊娠次数、分娩次数均无显著相关性。考虑可能的原因为:骨及其骨髓具有强大的再生能力,当机体微环境改善后(妊娠或分娩后体内雌激素水平恢复正常),新生的健康骨质可以在较短时间内完全替换掉之前受损伤的骨质而不遗留痕迹。

年龄和BMI作为骨质疏松发生较确切的影响因素在本研究中再次得到印证。本研究显示,年龄是绝经后T2DM患者腰椎骨密度的危险因素,BMI是绝经后T2DM患者腰椎骨密度的保护因素。

综上所述,绝经后T2DM患者腰椎骨密度与血糖水平、胰岛β细胞功能无显著相关性;绝经后T2DM患者腰椎骨密度与妊娠次数、分娩次数无显著相关性;外源性胰岛素对绝经后T2DM患者腰椎骨密度的增加有益,其对骨密度的保护作用机制可能与内源性胰岛素不同。外源性胰岛素对骨密度影响的作用机制有待进一步研究;此外鉴于外源性胰岛素对骨密度的有益影响,临床医师在针对特殊糖尿病人群(骨质疏松合并T2DM或绝经后T2DM)制定降糖方案时是否应该优先考虑外源性胰岛素治疗是值得进一步讨论的问题。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2019,12(4):317-318.
- [2] 王萍,姜国良.老年2型糖尿病患者血清胰岛素与骨密度及骨代谢指标的相关性分析[J].山东医药,2017,57(14):71-73.
- [3] 王玉楠,许琳,吴瑶强,等.2型糖尿病患者合并骨量减少及骨质疏松症相关影响因素分析[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(8):1045-1048.
- [4] 薛云,胡继红,成金罗,等.不同治疗方法对2型糖尿病患者骨密度的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版),2013,33(11):1594-1596.
- [5] 徐蓉,丘凌,汪思阳,等.外源性胰岛素在老年2型糖尿病患者骨质疏松治疗中的作用[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(8):1002-1006,1016.
- [6] 廖世波,吴敏,黄淑玉,等.2型糖尿病患者葡萄糖负荷后胰岛素分泌达峰时间的影响因素研究[J].中国全科医学,2019,22(7):822-829.
- [7] Murray CE, Coleman CM. Impact of diabetes mellitus on bone health[J]. Int J Molecul Sci, 2019, 20(19):4873.
- [8] 张华芬,李成江.老年糖尿病患者骨密度变化与空腹胰岛素水平的相关性[J].中国老年学杂志,2015,35(16):4541-4543.
- [9] 李新英.空腹胰岛素水平对2型糖尿病患者骨密度的影响[J].河北医药,2016,38(13):2004-2006.
- [10] 孟健,葛军,张克勤,等.男性2型糖尿病患者骨密度与C肽水平的关系[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(1):47-50.
- [11] 王凯亮,张军,韩咏,等.Ⅱ型糖尿病患者骨质疏松的发生率及因素分析[J].哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2014,30(2):172-175.
- [12] Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2007, 18(4):427-444.
- [13] 易公平,张思伟,潘虹.老年2型糖尿病骨质疏松相关因素分析[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(1):59-61,111.
- [14] 郝雅斌,洪旭.绝经后女性2型糖尿病患者血糖控制与骨密度关系的观察[J].中国骨质疏松杂志,2009,15(7):487-489,500.
- [15] Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes[J]. World J Diabetes, 2019, 10(8):421-445.
- [16] Picke AK, Campbell G, Napoli N, et al. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties[J]. Endocr Connect, 2019, 8(3):R55-R70.
- [17] Conte C, Bouillon R, Napoli N. Diabetes and bone [M]// Principles of Bone Biology. Academic Press, 2020:941-969.
- [18] Lee RH, Sloane R, Pieper C, et al. Clinical fractures among older men with diabetes are mediated by diabetic complications[J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2017, 103(1):281-287.
- [19] Beeve AT, Brazill JM, Scheller EL. Peripheral neuropathy as a component of skeletal disease in diabetes[J]. Curr Osteoporos Rep, 2019,17(5):256-269.
- [20] 廖世波,黄淑玉,吴敏,等.外源性胰岛素与2型糖尿病患者空腹胰岛素水平的相关性研究[J].中国全科医学,2018,21(23):2790-2794.
- [21] 廖世波,吴敏,黄淑玉,等.2型糖尿病患者空腹血糖与葡萄糖负荷后胰岛素峰值的相关性研究[J].中国全科医学,2018,21(23):2795-2801.
- [22] 陈海翎,李菊芬,王倩,等.老年2型糖尿病女性骨质疏松状况及其影响因素[J].中华糖尿病杂志,2016,8(8):493-498.
- [23] Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease[J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10(10):811-823.
- [24] 郑莎,马慧杰.围绝经期妇女雌激素水平与骨质疏松的关系研究[J].中国妇幼保健,2018,33(8):1806-1808.

(收稿日期:2019-10-19;修回日期:2019-11-20)