

不同治疗方法对2型糖尿病患者骨密度的影响

薛云,胡继红,成金罗,杨科春

(南京医科大学附属常州市第二人民医院内分泌科,江苏 常州 213003)

[摘要] 目的:比较胰岛素治疗和口服降糖药物治疗对2型糖尿病患者骨代谢生化指标及骨密度的影响。方法:101例2型糖尿病患者,分为A、B两组,A组(56例)每日皮下注射胰岛素,B组(45例)口服降糖药物,两组患者已维持各自降糖方案时间 ≥ 3 年。比较两种治疗方法对2型糖尿病患者骨代谢生化指标及骨密度的影响。结果:胰岛素治疗组I型前胶原氨基端延长肽(TP1NP)低于口服药物组($P < 0.05$);转子内区(inter)、Ward三角以及髌部总体(TH)的骨密度值高于口服药物组($P < 0.05$)。结论:胰岛素治疗可以改善骨代谢,保护2型糖尿病患者的骨密度。

[关键词] 2型糖尿病;胰岛素治疗;骨密度

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)11-1594-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20131127

骨质疏松症(OP)和2型糖尿病是两种常见的老年性疾病,糖尿病与OP的关系日益受到临床工作者的关注。本研究通过对不同治疗方案的2型糖尿病患者骨密度及相关代谢指标的观察,了解不同治疗方案对2型糖尿病患者骨密度的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2010年1月~2012年6月在本院内分泌科门诊就诊的101例2型糖尿病患者进行回顾性分析,根据既往治疗方案分为胰岛素治疗组(A组)和口服药物组(B组)。A组每日胰岛素皮下注射(含联合口服降糖药),共56例(男29例、女27例),平均年龄(63.00 ± 9.88)岁,病程(9.95 ± 4.72)年;B组每日单纯口服降糖药物,未有使用胰岛素病史,共45例(男24例、女21例),平均年龄(64.60 ± 10.82)岁,病程(10.78 ± 4.16)年。

入选标准:根据1999年WHO糖尿病诊断标准确定的2型糖尿病患者。临床症状加随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或OGTT中2h血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L;如果临床症状不典型的患者,则需要再次进行OGTT证实。入选患者糖尿病病史 ≥ 5 年,两组患者已维持各自降糖方案时间 ≥ 3 年。

排除标准:妊娠糖尿病、1型糖尿病及其他特殊类型糖尿病;糖尿病急性并发症;可引起继发性骨质疏松症的疾病。

1.2 方法

1.2.1 骨密度值的测定

骨密度值的测定采用美国HOLOGIC公司生产的EXPLORER双能X线吸收测定仪,每日由专职人员进行质控。对101例患者分别测定腰椎(L1~L4)、股骨颈(neck)、股骨大转子(troch)、转子内区(inter)、Ward三角以及髌部总体(TH)的骨密度值,骨密度值以 g/cm^2 为单位。

1.2.2 生化指标检测

①糖化血红蛋白采用G7糖化血红蛋白测定仪高压液相法进行测定;②血糖、血钙磷、血碱性磷酸酶采用OLYMPUS AU5431全自动生化分析仪检测,血糖测定为葡萄糖氧化酶法;血钙磷采用CPC法;血碱性磷酸酶采用IFCC法;③血清C肽采用美国RocheCOBAS6000电化学发光法进行测量;④血清I型前胶原氨基端延长肽(TP1NP)、I型胶原羧基末端肽(β -Crosslaps)采用美国Roche2010化学发光免疫检测仪监测。

1.3 统计学方法

所有数据处理应用SPSS13.0软件进行处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间数据比较采用 t 检验; $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征比较

两组患者在性别、年龄、糖尿病病程、体质指数(BMI)、空腹血糖、糖化血红蛋白各指标比较,差别

均无统计学意义($P > 0.05$);空腹 C 肽在胰岛素治疗组高于口服药物组($P < 0.05$,表 1)。

表 1 患者的临床特征比较

一般资料	A 组 (n=56)	B 组 (n=45)	P 值
女性(%)	48.21	46.67	> 0.05
年龄(岁)	63.00 ± 9.88	64.60 ± 10.82	> 0.05
糖尿病病程(年)	9.95 ± 4.72	10.78 ± 4.16	> 0.05
BMI(kg/m ²)	25.65 ± 3.42	25.41 ± 2.94	> 0.05
空腹血糖 (mmol/L)	9.90 ± 3.49	9.72 ± 2.98	> 0.05
糖化血红蛋白 (%)	9.10 ± 2.05	8.54 ± 1.84	> 0.05
空腹 C 肽(ng/ml)	2.45 ± 1.01	1.90 ± 1.17	< 0.05

2.2 两组患者骨代谢生化指标比较

两组患者血碱性磷酸酶、血钙、血磷、血 β-Crosslaps、甲状旁腺激素(PTH)各指标比较,差别均无统计学意义($P > 0.05$),血 TP1NP 胰岛素治疗组低于口服药物组($P < 0.05$,表 2)。

表 2 患者的骨代谢生化指标比较

骨生化指标	A 组 (n=56)	B 组 (n=45)	P 值
血碱性磷酸酶(U/L)	51.21 ± 14.88	53.62 ± 18.70	> 0.05
血钙 (mmol/L)	2.46 ± 0.18	2.45 ± 0.16	> 0.05
血磷 (mmol/L)	1.30 ± 0.20	1.26 ± 0.19	> 0.05
PTH(ng/L)	34.70 ± 11.51	33.14 ± 12.68	> 0.05
β-Crosslaps(pg/ml)	302.50 ± 147.96	297.60 ± 158.09	> 0.05
TP1NP(ng/ml)	39.86 ± 15.92	49.08 ± 26.12	< 0.05

2.3 两组患者骨密度值比较

两组患者比较,糖尿病治疗组骨密度值均高于口服药物组,但只有转子内区(inter)、Ward 三角以及髌部总体(TH)的骨密度值有统计学差异,其余部位两组之间差别均无统计学意义(表 3)。

3 讨论

糖尿病是一种有多种并发症的代谢性疾病,糖

表 3 两组骨密度值比较

组别	n	L1	L2	L3	L4	L1~4
A 组	56	0.823 ± 0.186	0.864 ± 0.192	0.890 ± 0.185	0.925 ± 0.212	0.878 ± 0.186
B 组	45	0.758 ± 0.141	0.812 ± 0.155	0.846 ± 0.170	0.849 ± 0.168	0.819 ± 0.150

组别	troch	inter	neck	Wards 三角	TH
A 组	0.658 ± 0.135	1.080 ± 0.165	0.814 ± 0.122	0.590 ± 0.151	0.923 ± 0.142
B 组	0.605 ± 0.140	0.989 ± 0.172**	0.771 ± 0.139	0.506 ± 0.152**	0.848 ± 0.153*

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

尿病性骨病也是其中的一种,成为长期严重疼痛和功能障碍的主要原因,严重影响糖尿病患者的生活质量。2 型糖尿病并发骨质疏松的机制和影响因素非常复杂,关于 T2DM 患者骨密度改变机制有如下几种原因:①与胰岛素不足或其敏感性降低有关^[1];②高血糖导致糖基化终末产物增加,刺激破骨细胞的骨吸收因子 IL-6 的形成^[2];③高血糖引起渗透性利尿从而尿钙增多,使机体呈负钙平衡,导致骨量减少,骨吸收加速;④糖尿病患者胰岛素样生长因子(IGF-1)合成减少,IGF-1 能刺激成骨细胞的复制和骨基质的合成;⑤糖尿病肾病患者肾脏合成活性维生素 D 减少,血钙降低刺激 PTH 分泌增加,引起继发性甲状旁腺功能亢进导致骨质疏松;⑥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,毛细血管周围基底膜增厚,影响骨重建,使微血管并发症患者骨量进一步丢失。

目前,医学界普遍认为 OP 是 1 型糖尿病的常见并发症,这提示胰岛素不足或作用减弱可能是糖尿病性 OP 发生的重要原因。胰岛素在 2 型糖尿病 OP 中的作用,目前报道不一^[3-4]。胰岛素通过多途

径参与骨质代谢,高血糖对骨髓源基质细胞衍生的成骨细胞分化和增殖的毒性因胰岛素的缺乏而明显^[5]。胰岛素在 2 型糖尿病骨量减低的发生、发展中的作用机制可能有:①胰岛素缺乏时,骨细胞内氨基酸蓄积、骨胶原合成的作用减弱,成骨细胞数目减少、活性降低,可导致骨基质成熟和转换下降,骨基质分解,钙盐丢失,引起 OP;②胰岛素不足时,大量氨基酸和蛋白质被消耗,骨组织内糖蛋白和 I 型胶原合成减少,分解增多,使骨基质减少,骨吸收增强;③骨钙素是由非增殖期成骨细胞合成分泌的非胶原蛋白,主要沉积于骨基质中,参与调节骨转换过程,维持骨的矿化速率。胰岛素可以促进 1,25-(OH)₂D₃ 的合成,而 1,25-(OH)₂D₃ 能促进成骨细胞合成及分泌骨钙素,糖尿病患者胰岛素缺乏,1,25-(OH)₂D₃ 合成减少,就会导致骨钙素下降,因而使骨吸收大于骨形成,骨更新率下降。杜雪梅等^[6]认为血胰岛素水平不足或胰岛素敏感性降低是糖尿病骨质疏松发生的主要原因。徐覃莎等^[7]认为早期、持续应用胰岛素治疗对 2 型糖尿病并发骨质疏松的预防与控制优于口服药物组。

本研究结果显示,2型糖尿病患者胰岛素治疗组空腹C肽高于口服药物组,骨密度值高于口服药物组。股骨转子内区、Ward三角以及髌部总体两组之间有统计学意义;而腰椎(L1~4)、股骨颈、股骨大转子两组差别无统计学意义。本研究提示,胰岛素治疗组的骨密度较口服药物组高,体内胰岛素水平影响了2型糖尿病患者骨密度的变化,胰岛素治疗对骨密度可能起到了保护作用。

骨转换生化标志物反映了骨的整体代谢状况,敏感性高于骨密度的变化,可提供骨形成和骨吸收的动态信息,能反映全身骨代谢的快速变化。新一代骨代谢生化指标血清TP1NP、 β -Crosslaps^[8]较骨密度、血清钙、磷和碱性磷酸酶等变化敏感。骨基质的有机成分中,I型胶原的含量超过90%。纤维母细胞和成骨细胞先合成I型前胶原,后者继而形成I型胶原。TP1NP在血循环中的含量主要反映I型胶原的合成速率,升高提示I型胶原合成速率加快,骨转换活跃^[9],骨代谢呈高转换状态。Cummings等^[10]通过研究发现TP1NP水平降低的实验组3年后骨折的发生率要比对照组降低28%,表示骨转换率的增加导致骨质流失的加剧,BMD与TP1NP之间呈负相关。 β -Crosslaps是I型胶原降解释放出的含有8个氨基酸序列的小肽片段,只存在于I型胶原C末端肽,与其他胶原无交叉反应,是特异性骨吸收指标。当人体内骨吸收增强时,大量 β -Crosslaps入血,浓度明显升高。本研究结果显示,2型糖尿病患者血TP1NP胰岛素治疗组低于口服药物组,未显示不同治疗方案的2型糖尿病患者血 β -Crosslaps浓度差别有统计学意义。

总之,2型糖尿病患者骨密度变化的影响因素较多,其中胰岛素对骨密度起到了保护作用,早期胰岛素治疗可能改善了骨代谢,有助于缓解骨量的丢

失,可以保护2型糖尿病患者的骨密度,其更多机制尚有待进一步探索。

[参考文献]

- [1] 王君,舒仪琼. 2型糖尿病骨质疏松症发病机制研究进展[J]. 中医药临床杂志,2012,24(2):183-184
- [2] 刘中浩,高红伟,邢德国. 糖尿病性骨质疏松模型雌激素、一氧化氮及转化生长因子 β 1的变化[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(11):1953-1956
- [3] 周连华,周湘兰,施晓红. 糖尿病患者合并骨质疏松症的多因素分析[J]. 中国临床康复,2004,8(24):5074-5075
- [4] 费朝霞,张作仕. 糖尿病患者骨密度与胰岛素、糖化血红蛋白、体质量指数的相关性分析[J]. 中国临床康复,2004,8(15):2898-2899
- [5] 孙衍. 胰岛素强化治疗对2型糖尿病 β 细胞功能的影响[J]. 实用糖尿病杂志,2011,7(1):63-64
- [6] 杜雪梅,张延军,李键,等. 老年2型糖尿病患者骨密度及临床相关因素分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2006,12(2):185-186
- [7] 徐覃莎,张海涛,郁明姬,等. 胰岛素及降糖药物治疗对2型糖尿病骨密度的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2012,18(10):937-939
- [8] 苏燕,范光磊,赵骏,等. 骨代谢生化指标在评价绝经后女性骨质疏松治疗中的应用[J]. 放射免疫学杂志,2011,24(4):422-424
- [9] Recker RR,Matin F,Ish-Shalom S,et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis [J]. J Bone Miner Res,2009,24(8):1358-1368
- [10] Cummings SR,Karpp DB,Harrins F,et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs [J]. Am J Med,2002,112:281-289

[收稿日期] 2013-04-03