

## 女性 2 型糖尿病患者血糖控制与骨密度关系的分析

郭 颖, 丁鹤林, 傅祖植

( 中山大学附属第二医院内分泌科, 广东 广州 510120 )

**摘 要:** 【目的】研究女性 2 型糖尿病患者血糖水平与骨密度的关系。【方法】以 73 名女性 2 型糖尿病患者作为研究对象, 根据血糖控制情况分为血糖控制良好组 32 例和血糖控制不佳组 41 例, 采用双能 X 线骨密度仪测定所有患者腰椎及股骨近端的骨密度, 并与年龄和绝经年限相匹配的女性健康对照 30 例进行比较。【结果】血糖控制良好的糖尿病组和对照组各部位的骨密度值均比血糖控制不佳的糖尿病组高, 差别有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。血糖控制良好的糖尿病组和对照组比较, 各部位的骨密度值差别无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。【结论】女性 2 型糖尿病患者血糖水平与骨密度值呈负相关关系。

关键词: 血糖; 骨密度; 糖尿病

中图分类号: R589.1

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)02-0184-04

### Relationship between Bone Mineral Density and Blood Glucose Level in Female Type 2 Diabetes Mellitus Patients

GUO Ying, DING He-lin, FU Zu-zhi

( Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China )

**Abstract:** 【Objective】To investigate the relationship between bone mineral density (BMD) and blood glucose level in female type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. 【Methods】Seventy-three T2DM female patients were chosen. Among these patients, 32 had an acceptable glycemic control, 41 had poor glycemic control. The bone mineral density at lumbar spines and proximal femurs were measured with dual energy X-ray absorptiometry in all patients. The results were compared with those of the control group which contained 30 healthy females and was matched in age and year of postmenopause. 【Results】The BMD of the patients in the T2DM group with poor glycemic control was significantly lower than that in the acceptable glycemic control T2DM group and in the control group ( $P < 0.05$ ). The difference in BMD between the latter two groups was not significant ( $P > 0.05$ ). 【Conclusion】Negative correlation was found between blood glucose level and BMD.

Key words: blood glucose; bone mineral density; diabetes mellitus

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(2):184-187]

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是常见的老年性疾病, 我国是世界上骨质疏松症患者最多的国家。骨质疏松症不仅严重影响患者的生活质量, 其所引发的胸廓畸形和病理性骨折更可威胁患者的生命<sup>[1,2]</sup>。2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者骨质疏松症的患病率是 52.1%, 女性患者超过 60%, 且病情发展更快, 但上述结论及其

机制尚存在争议<sup>[3,4]</sup>。骨质疏松症发病机理复杂, 研究提示 2 型糖尿病患者骨质疏松症的发病率与非糖尿病人群比较明显增加, 但目前对患者血糖水平与骨密度 (bone mineral density, BMD) 关系的研究甚少。我们通过用双能 X 线骨密度仪 (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) 测量 T2DM 患者腰椎和股骨近端的骨密度, 对 2 型糖尿病患者

收稿日期: 2006-09-08

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(5001707)

作者简介: 郭 颖 (1978-), 女, 河南商丘人, 博士生, 住院医师; 丁鹤林, 教授, 博士生导师, 通讯作者 E-mail: helinding@tom.com

血糖水平与骨质疏松症的关系进行研究, 为 2 型糖尿病患者骨质疏松症的防治提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

按 1999 年 WHO 的诊断标准确诊为 2 型糖尿病的绝经后女性患者 73 名, 患者来源于中山大学第一及第二附属医院 1995 年 1 月至 2005 年 12 月期间门诊及住院病人, 所有患者的尿素氮、血肌酐、血钙、血磷、血碱性磷酸酶均在正常范围内。根据患者使用口服降糖药物或胰岛素后血糖控制情况分为以下两组: A 组, 血糖控制良好患者 32 名, 近一年多测空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 均值 7.0 mmol/L、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, GHbA<sub>1c</sub>) 均值 7.5%; B 组, 血糖控制不佳组 41 名, FBG 均值 >7.0 mmol/L、GHbA<sub>1c</sub> 均值 >7.5%。同时设立对照 C 组, 为绝经后女性健康体检者 30 人。所有入选者的体质指数 (body mass index, BMI) 均在亚洲成年人 BMI 正常范围内 (18.5 ~22.9 kg/m<sup>2</sup>, 2000 年国际肥胖特别工作组), 并排除肝病、甲状腺机能亢进、甲状旁腺机能亢进、高泌乳素血症闭经、卵巢切除术后、风湿性关节炎、强直性脊柱炎、吸收不良综合症、癌症、服用类固醇、抗癫痫药、氟化物、利尿剂、雌激素、长期卧床等影响骨矿盐代谢的情况。

### 1.2 方法

采用美国 Hologic-2000 型双能骨密度仪 (变

异系数 < 1%) 分别对受试对象进行腰椎 (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) 后前位平均骨矿密度、股骨颈 (femoral neck)、Ward's 三角区 (Ward's area)、大转子 (trochanter major) 骨矿密度的测定。用氧化酶法测定空腹血糖, 用高效液相色谱法测定 GHbA<sub>1c</sub>。

### 1.3 数据处理

全部资料输入计算机; 用 SPSS11.0 统计软件包进行统计学处理。结果以均值 ± 标准差表示。多组间均数的比较采用方差分析, 多组间均数的两两比较用 Student-Newman-Keuls 检验 (SNK-q), 分析骨密度影响因素采用多重相关分析。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

各组的年龄、BMI、绝经年限及血糖控制的相关指标见表 1。3 组间年龄、BMI 及绝经年限行方差分析, 结果显示差别无统计学意义 (年龄:  $F=0.062, P=0.940$ ; 绝经年限  $F=0.074, P=0.928$ , BMI  $F=0.067, P=0.936$ )。3 组的空腹血糖及糖化血红蛋白数值的均数比较用方差分析, 3 组间均数用 SNK-q 检验行两两比较, 结果显示: 3 组间空腹血糖和糖化血红蛋白数值总体均数间的差别有统计学意义 (FBG:  $F=121.469, P=0.000$ ; GHbA<sub>1c</sub>:  $F=41.040, P=0.000$ ); B 组的空腹血糖及糖化血红蛋白数值均较 A 组和 C 组明显升高, 差别有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而 A 组与 C 组间上述指标间的差别均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 三组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics among the three groups

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Age (years)	Postmenopause (years)	FBG (mmol/L)	GHbA <sub>1c</sub> (%)
Group A(n=32) <sup>1)</sup>	20.87 ± 0.98	61.4 ± 5.3	11.2 ± 4.0	6.00 ± 3.27	6.10 ± 0.29
Group B (n=41) <sup>2)</sup>	20.72 ± 1.34	60.2 ± 6.1	10.2 ± 3.7	11.17 ± 1.52	10.29 ± 1.27
Group C(n=30) <sup>3)</sup>	20.89 ± 1.22	60.9 ± 6.7	10.8 ± 7.2	5.30 ± 0.27	-

1) Group A: 32 patients with acceptable glycemic control; 2) Group B: 41 patients with poor glycemic control; 3) Group C: Control group (30 healthy females matched in age and year of post menopause)

### 2.2 骨密度在 3 组间比较

各组骨密度测量结果见表 2。3 组间均数的比较用方差分析, 3 组间均数用 SNK-q 检验行两两比较, 结果显示: 3 组间总体均数的差别有统计学意义 (腰椎:  $F=8.195, P=0.002$ ; 股骨颈:  $F=6.532,$

$P=0.005$ ; 大转子:  $F=5.665, P=0.009$ ; Ward's 三角区:  $F=5.347, P=0.011$ ); A 组和 C 组各部位的骨密度值均明显较 B 组高, 差别有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), A 组各部位的骨密度值与 C 组相比, 差别无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 2 三组骨密度比较  
Table 2 Comparison of BMD among the three groups ( $\bar{x} \pm s, \text{g/cm}^2$ )

	L <sub>2</sub> ~L <sub>4</sub>	Femoral neck	Trochanter major	Ward s area
Group A(n=32) <sup>1)</sup>	0.9338 $\pm$ 0.1879	0.8130 $\pm$ 0.1456	0.7908 $\pm$ 0.1236	0.6830 $\pm$ 0.0943
Group B(n=41) <sup>2)</sup>	0.7418 $\pm$ 0.1366	0.6434 $\pm$ 0.1279	0.5923 $\pm$ 0.1149	0.5133 $\pm$ 0.1209
Group C(n=30) <sup>3)</sup>	0.9573 $\pm$ 0.1369	0.8094 $\pm$ 0.1210	0.7191 $\pm$ 0.1286	0.6585 $\pm$ 0.1390

The data in the form is BMD

### 2.3 骨密度相关影响因素分析结果

表 3 为控制了年龄、绝经年限等可能影响骨密度的因素后,空腹血糖及糖化血红蛋白数值分别与各部位骨密度值进行相关分析得到的偏相关

系数,结果显示上述指标均与各部位的骨密度值呈负相关关系,对各总体偏相关系数是否为 0 进行检验,P 值均小于 0.05,即总体偏相关系数均不为 0。

表 3 各影响因素与各部位骨密度值的偏相关系数  
Table 3 Partial correlation coefficient between factors studied and BMD of different locus

	L <sub>2</sub> ~L <sub>4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	Femoral neck(g/cm <sup>2</sup> )	Trochanter major(g/cm <sup>2</sup> )	Ward s area(g/cm <sup>2</sup> )
FBG(mmol/L)	-0.652 (P=0.001)	-0.648 (P=0.003)	-0.718 (P=0.000)	-0.658 (P=0.004)
GHbA1c(%)	-0.650 (P=0.009)	-0.684 (P=0.006)	-0.763 (P=0.000)	-0.669 (P=0.009)

The data in the form is partial correlation coefficient.

## 3 讨 论

目前 2 型糖尿病患者血糖水平对骨密度变化的影响尚无统一的认识,以往研究中骨密度的测量值有不变、下降等不同的结果,但大多数学者认为 2 型糖尿病患者血糖水平与骨质疏松症有内在联系<sup>[5,6]</sup>。

2 型糖尿病血糖水平对骨密度变化的影响机制是复杂的,研究结果提示其可能机制包括:高血糖可引起渗透性利尿,使尿钙、磷排泄增加,血钙浓度降低,长期低钙血症刺激甲状旁腺激素分泌,同时,甲状旁腺激素水平增高导致降钙素分泌减少,均可增加溶骨作用<sup>[7]</sup>;成骨细胞膜上存在胰岛素受体,胰岛素可通过直接刺激成骨细胞,促进成骨,而长期血糖控制不良的 2 型糖尿病患者,存在体内葡萄糖毒性以及胰岛细胞功能的逐渐衰退,胰岛素分泌减少,成骨细胞生成骨钙素减少,而加速骨胶原组织的代谢,使骨吸收大于骨形成引起骨量下降<sup>[8]</sup>;长期高血糖促进 2 型糖尿病各种并发症的发生发展,其中糖尿病微血管病变可引起骨的毛细血管通透性增加,毛细血管周围基底膜增厚,影响骨的重建<sup>[9]</sup>;长期高血糖导致终末糖基化产物(advanced glycation end products,

AGEs)生成增加,同时刺激多种细胞因子的分泌,大量的 AGEs 在骨胶原蛋白上堆积,影响了成骨细胞在胶原蛋白上黏附的作用,进而改变了成骨细胞的功能及其分化、增殖,细胞因子促进破骨细胞的分化、成熟,同时增加破骨细胞活性,使骨吸收增加,骨形成和骨吸收严重不平衡,最终引起 BMD 下降<sup>[8,9]</sup>;多项研究发现 2 型糖尿病患者血糖水平对骨密度的影响存在性别差异,提示糖代谢紊乱可能通过性激素的作用干扰骨代谢<sup>[3]</sup>。

Dennison 等<sup>[10]</sup>的研究显示 2 型糖尿病患者骨密度变化与血糖水平无关,而与血浆胰岛素水平呈正相关关系。该研究中的 2 型糖尿病患者均为新发病例,空腹血浆胰岛素水平明显升高。胰岛素对骨密度有保护作用<sup>[9]</sup>,而根据 UKPDS 资料:早期的 2 型糖尿病患者由于存在胰岛素抵抗,血浆胰岛素水平较正常人群升高,但胰岛细胞功能仅存 50%,以后逐渐衰退<sup>[11]</sup>。因此 2 型糖尿病患者病程长短不同可导致体内胰岛素水平的波动,而影响骨密度的测量结果,掩盖了血糖水平对患者骨密度变化的作用。同时,糖代谢紊乱对骨代谢及骨密度发生显著影响需要较长时间<sup>[12]</sup>,Dennison 等<sup>[13]</sup>的研究并未对血糖长期控制情况进行观察,也会对结果造成影响。除上述原因外,2 型糖尿病患者的骨密度改变因为所选病例的性别、年龄、BMI 及

分组标准不同、各部位骨密度对各种影响因素的敏感性不同可得到不同的研究结果<sup>[14]</sup>。张秀珍等<sup>[15]</sup>的研究对2型糖尿病患者的病程进行匹配后,结果就显示BMI正常的2型糖尿病患者骨密度较正常人群明显下降,而肥胖的患者骨密度无改变。

我们的研究中各组间的年龄及绝经年限差异无统计学意义,BMI均在正常范围内,避免了这些骨代谢影响因素对骨密度测量结果的干扰,并排除了其他影响骨代谢的疾病,结果显示:2型糖尿病患者及正常人群各部位的骨密度值均与年龄和绝经年限呈负相关关系,在校正了年龄、绝经年限等影响因素后,血糖和糖化血红蛋白水平与各部位的骨密度值均呈负相关关系;同时,血糖控制良好的2型糖尿病患者与正常人群相比较,其骨密度值间的差异无统计学意义,而与血糖控制不佳的2型糖尿病患者比较,其骨密度值则明显高于后者,差别有统计学意义,提示2型糖尿病患者血糖水平可能影响骨密度的变化。

目前骨质疏松症尚无确实有效的治疗方法,控制发病相关因素延缓病情发展是重要的手段之一。2型糖尿病糖代谢紊乱影响骨代谢的具体机制虽然还需进一步研究加以明确,但其与骨密度降低密切相关,早期严格控制血糖、纠正糖代谢紊乱,可减缓患者的骨质吸收,对于绝经后女性患者骨质疏松症的防治可发挥重要的作用。

#### 参考文献:

- [1] SAMBROOK P, COOPER C. Osteoporosis[J]. Lancet, 2006, 367(9527): 2010- 2018.
- [2] 陈党生,林芸,杨艳红,等.广州地区绝经后骨质疏松的骨密度诊断标准探讨[J].中山大学学报:医学科学版,2005,26(3S):259- 261.
- [3] LEIDIG B G, ZIEGLER R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis[J]? Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109(Supple2):S493- 514.
- [4] 谢锭,程桦,Carlos MI. 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体基因敲除小鼠不同部位骨密度的动态改变[J].中山大学学报:医学科学版,2005,26(4):361- 365.
- [5] INABA M, NISHIZAWA Y, MITA K, et al. Poor glycemic control impairs the response of biochemical parameters of bone formation and resorption to exogenous 1,25- dihydroxyvitamin D3 in patients with type 2 diabetes[J]. Osteoporos Int, 1999, 9(6):525- 531.
- [6] TUOMINEN JT, PUUKLA P, IMPIVAARA O, et al. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 1999, 22(7):1196- 2000.
- [7] 张菱,文世林,梁秋蓉.糖尿病人胰岛素分泌功能差异对骨密度的影响[J].中国骨质疏松杂志,2002,6(3): 47- 50.
- [8] HORCAJADA - MOLTENI M N, CHANTERANNE B, LEBECQUE P, et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin- induced diabetic rats [J]. J Bone Miner Res, 2001, 16(5): 958- 965.
- [9] SAHIN G, POLAT G, BAGIS S, et al. Study of axial bone mineral density in postmenopausal women with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis related to type 2 diabetes mellitus[J]. J Womens Health, 2002, 11 (9): 801- 804.
- [10] DENNISON EM, SYDDALL HE, AIHIE SAYER A, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance[J]? Diabetologia, 2004, 47 (11):1963- 1968.
- [11] UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with T2DM sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment area risk of complication in patients with Type 2 diabetes (UKPDS33)[J]. Lancet, 1998, 352(9131):837- 853.
- [12] KRAKAUER J C, MCKENNA M J, BUDERER NF, et al. Bone loss and bone turnover in diabetes [J]. Diabetes, 1995, 44(7):775- 782.
- [13] BARRETT - CONNOR E, HOLBROOK TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non insulin- dependent diabetes mellitus[J]. JAMA, 1992, 268(23): 3333- 3337.
- [14] McCLUNG M R, LEWIECKI E M, COHEN S B, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density[J]. N Engl J Med, 2006, 354(8):821- 831.
- [15] 张秀珍,韩峻峰,赵家胜,等.2型糖尿病患者绝经期的骨密度变化及其相关因素分析[J].中华糖尿病杂志, 2004,12(2):109- 113.

(编辑 张恩健)