

2 型糖尿病患者绝经期骨密度与甲状旁腺素、雌激素相关性研究

薛月华 游利 谢匡成 巫协宁 张黎明 徐晓寅

摘要：目的 观察 2 型糖尿病妇女绝经期骨密度与甲状旁腺素、雌激素相关性研究。方法 测定绝经期 2 型糖尿病妇女伴骨质疏松(A 组)及绝经期 2 型糖尿病妇女无骨质疏松(B 组)的左侧髋部股骨颈、大转子、华氏三角区、及腰椎 $L_2 \sim L_4$ 正侧位的骨密度和血清中骨代谢指标,如:骨钙素、碱性磷酸酶、钙、磷、甲状旁腺素、雌二醇、I 型胶原羧基末端终肽(β -CTx)的浓度,对骨密度与多个变量之间的关系进行相关分析,并对(A 组)血清中的甲状旁腺素、雌二醇、骨钙素、 β -CTx 与不同部位的骨密度之间的关系进行多元逐步回归分析。结果 绝经期 2 型糖尿病妇女(B 组)的腰椎、大转子、华氏三角区、股骨颈等骨密度指标明显低于对照组(A 组) ($P < 0.05$);2 型糖尿病绝经期妇女血清中雌二醇水平与腰椎 $L_2 \sim L_4$ 骨密度呈正相关 ($P < 0.032$);甲状旁腺素水平与股骨颈骨密度呈负相关 ($P < 0.034$)。结论 绝经期 2 型糖尿病患者甲状旁腺素和雌激素水平与骨密度密切相关,分别可以用于预测骨质疏松发生的不同部位。

关键词：绝经期 2 型糖尿病;骨密度;甲状旁腺素;雌二醇;骨质疏松

Correlation of menopausal bone mineral density , parathyroid hormone and estradiol in type2 diabetes

XUE Yuehua ,YOU Li ,XIE Kuangcheng ,et al. Shanghai First People's Hospital ,Shanghai Jiaotong University , Shanghai 200080 ,China

Abstract : **Objective** To observe the relationship between menopausal bone marrow density(BMD) and parathyroid hormone and estradiol in type 2 diabetic women. **Methods** Postmenopausal women with type 2 diabetes were divided into group A (with osteoporosis) and group B (without osteoporosis). BMD of proximal femur neck , trochanter , Ward's triangle and lumbar spine (L_2 - L_4) and several bone metabolic parameters , such as serum bone glaprotein (BGP) , alkaline phosphatase (ALP) , calcium (Ca) , phosphorus (P) , β -terminal telopeptide of type I collagen β -CrossLaps/serum(β -CTx) , parathyroid hormone(PTH) , estradiol (E_2) levels were measured and correlation analysis of BMD with multiple variables was performed. Multi-variate regression analysis on the relationship of parathyroid hormone , estradiol and BMD of different bony sites was also done. **Results** The BMD of the lumbar spine ,trochanter ,Ward's triangle and femoral neck of type2 diabetic women with osteoporosis (group B) was lower than those without osteoporosis (group A) ($P < 0.05$); In type2 diabetic menopausal women , the estradiol (E_2) level was positively correlated with the BMD of lumbar spine ($P < 0.05$);The PTH level was negatively correlated with the BMD of femoral neck ($P < 0.05$). **Conclusion** PTH and E_2 levels are closely related to the BMD in menopausal type2 diabetic women , which can be used in predicting the presence of osteoporosis at different bony sites.

Key words : Menopausal type2 diabetes ; Bone mineral density ; Parathyroid hormone ; Estradiol ; Osteoporosis

骨质疏松症(Osteoporosis,OP)在发达国家是最重要的公共健康问题,2 型糖尿病和骨质疏松症皆

为老年疾病,随着我国已步入老龄化社会,骨质疏松症在我们国家也成为日益突出的问题,而绝经期妇女,由于卵巢功能的衰退,雌激素水平降低,骨质疏松更易发生。本研究采用美国 PE 公司的双能 X 线骨密度仪,测定绝经期 2 型糖尿病妇女有骨质疏松组与无骨质疏松组的骨密度(bone mineral density ,

作者单位:上海市第一人民医院中心实验室(薛月华、谢匡成、巫协宁、徐晓寅),骨质疏松科(游利)核医学科(张黎明)

通讯作者:薛月华,Email:Xys5fa@yahoo.com.cn

BMD),同时测定两组患者血清中骨代谢指标,观察其变化规律,以了解绝经期妇女的骨密度和 2 型糖尿病患者的 PTH 和 E₂ 水平两者之间的内在关系,为临床预防治疗提供参考。

1 材料和方法

1.1 研究对象和分组

本研究对象均为我院内分泌科收治的 66 例绝经期为 1 年以上的女性 2 型糖尿病患者,糖尿病诊断符合 2000 年亚太地区糖尿病诊断新标准,口服降糖药物治疗,肝肾功能正常,无甲亢、甲旁亢等其他影响钙磷代谢的疾病,6 个月内无激素使用史。

66 例患者按国际卫生组织(WHO)推荐的骨质疏松标准将绝经期 2 型糖尿病女性分成两组。A 组 2 型糖尿病无骨质疏松患者 26 例,平均年龄(59.15 ± 6.73)岁,BMI 为(24.41 ± 4.72) kg/m²,绝经时间 6.27 ± 5.18 年;B 组为年龄匹配的 2 型糖尿病合并骨质疏松患者 40 例,平均年龄(60.22 ± 5.16)岁,BMI 为(25.34 ± 3.29) kg/m²,绝经时间(7.12 ± 4.32)年。

1.2 方法

1.2.1 骨密度(BMD)测定:采用美国 PE 公司的双能 X 线骨密度仪,对每位研究对象分别进行骨密度测量分析,测定部位包括:左侧髋部股骨颈(N)、大转子(T)、华氏三角区(W)及腰椎 L₂ ~ L₄ 正侧位的

BMD 结果均以 g/cm² 表示。BMD 测量分析的精确性以变异系数(CV < 1%)表示。

1.2.2 临床血清中骨代谢相关指标检测:抽取上述研究对象空腹静脉血 5 ml 左右,静置半小时后离心留血清于 EP 管内,用拜耳公司全自动生化分析仪和罗氏公司 E 170 全自动电化学免疫分析仪及相应试剂检测血清中钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)和甲状旁腺素(PTH)、雌二醇(E₂)、骨钙素(BGP)、I 型胶原羧基末端肽(β-CTx 或称 ICTP)的浓度。空腹血糖(FPG)用氧化酶法测定。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 统计软件处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,在 2 型糖尿病合并骨质疏松组血清中骨代谢各相关指标间采用直线相关分析;并以与骨密度显著相关的指标为应变变量(如 PTH、E₂ 等),BMD(N、L、W、T 部位)为自变量,进行多元逐步回归分析。以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间临床参数和骨代谢相关指标比较

A 组血清中 BGP、E₂ 浓度高于 B 组,而 FPG、PTH 浓度低于 B 组,两者差异显著($P < 0.05$);但 B 组的 β-CTx 比 A 组高($P < 0.05$);A、B 两组的 P、Ca、ALP 浓度间差异不显著,无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组间临床参数和骨代谢相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空腹 FPG(mmol/L)	血 P(mmol/l)	血 Ca(mmol/l)	血 β-CTx(ng/ml)
A 组	26	7.253 ± 2.130	1.423 ± 0.164	2.143 ± 0.324	4.615 ± 3.011
B 组	40	8.730 ± 4.451	1.435 ± 0.251	2.131 ± 0.293	8.501 ± 2.153
组别	例数	E ₂ (pg/ml)	PTH(pg/ml)	BGP(ng/ml)	ALP(U/L)
A 组	26	11.851 ± 5.124	32.510 ± 15.232	7.352 ± 2.691	60.234 ± 8.652
B 组	40	7.110 ± 3.550	44.104 ± 19.432	5.282 ± 2.970	63.142 ± 9.335

2.2 各组骨密度 BMD 比较

B 组的腰椎、股骨颈的 BMD 比 A 组明显降低

($P < 0.01$);A、B 两组其他部位间的 BMD 则无显著差异($P > 0.05$)。

表 2 各组骨密度的比较($\bar{x} \pm s$, g/cm²)

组别	n	腰椎 L ₂ ~ L ₄	股骨干	大转子	Ward's 三角	股骨颈(N)
A 组	26	0.729 ± 0.132	0.701 ± 0.05	0.693 ± 0.123	0.748 ± 0.098	0.786 ± 0.09
B 组	40	0.519 ± 0.160	0.691 ± 0.07	0.648 ± 0.093	0.689 ± 0.131	0.531 ± 0.110

2.3 BMD 和其他参数的直线相关性分析

骨密度与年龄、绝经时间及血中 FPG、PTH、E₂、β-CTx 和 BGP 显著相关($P < 0.05$)。与 BMI 和 Ca 相关不显著($P > 0.05$)。

表 3 骨密度与其他参数相关性分析

变量	年龄	体质指数	绝经时间	骨钙素	雌二醇	甲状旁腺素	I 型胶原羧基末端肽	空腹血糖
	Age	BMI	YSM	BGP	E ₂	PTH	β-CTx	FPG
r 值	-0.485	-0.541	-0.441	-0.457	-0.426	-0.455	-0.480	-0.472
P 值	0.050	0.052	0.047	0.050	0.048	0.050	0.050	0.050

2.4 B 组腰椎及股骨颈 BMD 与相关指标的多元逐步回归分析

在多元逐步回归分析中 ,校正年龄、BMI、BGP 其他变量后的研究证实 ,B 组妇女血清中雌二醇水平与腰椎 L₂ ~ L₄ 骨密度呈正相关($P < 0.032$);甲状旁腺素水平与股骨颈骨密度呈负相关($P < 0.034$);而 β-CTx、绝经时间和年龄对这两部位的骨密度则影响不显著($P > 0.05$)。

表 4 B 组腰椎及股骨颈骨密度与相关指标的多元逐步回归分析

变量	年龄	绝经时间	甲状旁腺素	雌二醇	I 型胶原羧基末端肽
腰椎骨密度	t 值 -2.024	-2.170	2.210	2.020	2.516
	P 值 0.055	0.053	0.051	0.032*	0.069
股骨颈骨密度	t 值 1.987	2.432	-2.014	1.947	2.233
	P 值 0.056	0.057	0.034*	0.054	0.074

3 讨论

目前临床上对 2 型糖尿病患者 OP 的诊断主要依赖于 BMD 的测定 ,而 BMD 又多采用检测骨代谢生化指标的方法^[1]。本实验中 ,2 型糖尿病绝经期妇女合并骨质疏松时 ,其血清中与骨形成有关的 BGP、ALP、E₂、及与骨矿化有关的 Ca、P 和反映骨吸收和骨胶原降解的直接指标血清 I 型胶原羧基末端肽(β-CTx)的浓度 ,与大多数的研究结果基本一致^[2,3](见表 1、2) ,但对这些妇女的 OP 与体内 PTH 与 E₂ 水平及 BMD 发生部位的关系 ,国内还鲜有报道。

本研究表明 ,2 型糖尿病绝经期妇女不同部位的 BMD 降幅存在差异 ,随着年龄、绝经期延长、雌二醇的降低、甲状旁腺素的升高 ,其腰椎和股骨颈骨密度则比其他部位的骨密度降低显著、不同部位的骨对雌激素减少和甲状旁腺素升高的反应也不尽一致

(表 3) ,这说明 ,2 型糖尿病绝经期妇女合并骨质疏松时 ,椎骨和髌骨的 BMD 比无骨质疏松 2 型糖尿病绝经期妇女要低。

2 型糖尿病绝经期妇女 ,因更年期卵巢功能开始减退、高血糖又会使卵巢受损 ,致雌激素分泌水平下降 ,这进一步影响了骨代谢 ,使骨骼中的钙结合力降低 ,刺激了甲状旁腺素分泌 ,使 PTH 继发性升高 ,促进骨质吸收增加 ;2 型糖尿病绝经期妇女若胰岛素缺乏或不足 ,而使胶原组织 ,尤其是骨胶原组织代谢加速 ,血中 β-CTx 亦升高 ,也使骨丢失加快 ;随着糖尿病病程的发展和绝经时间的延长 ,成骨细胞对胰岛素抵抗加重 ,影响骨基质和骨矿化物代谢的钙镁及代表骨形成的碱性磷酸酶(ALP)活性会降低^[4,5] ,造成成骨细胞和破骨细胞活性显著降低 ,成骨过程由活跃逐渐减弱 ,此时 ,骨吸收的速度高于成骨速度 ,骨密度降低 ,骨转换率增加 ,骨质疏松就形成。此外 ,不同的骨代谢指标反映骨转换的某个特定方面 ,而特定的骨骼部位因松质骨和皮质骨含量不同导致骨转换率存在差异^[6] ,有研究报道也认为^[7,8] ,绝经后妇女随着年龄的增长 ,不同骨骼部位骨质丢失的方式和丢失率存在差异 ,造成每个部位骨转换率和骨丢失程度也不尽相同 ,OP 性骨折主要发生在以骨松质为主(腰椎)和以皮质骨为主(股骨颈)的骨骼部位 ,有调查也提示^[9,10] ,腰椎是老年妇女骨质疏松性骨折的高发部位 ,股骨颈更可作为预测髌部骨折的重要指标 ,Miguel 等^[11]也有这方面的报道 ,妇女的高骨转换水平和骨丢失相关 ,高骨转换不同部位的骨由于微环境和结构的差异 ,又会对 E₂ 和 PTH 产生不同的反应 ,从而产生不同的结果。我们的研究进一步说明 ,绝经后妇女腰椎₂ 及股骨颈的骨密度与 E₂ 及 PTH 之间有一定的相关性(表 4) ,是造成 2 型糖尿病绝经后妇女高骨转换状况继而发生 OP 的危险因素^[6]。

鉴于目前糖尿病骨质疏松症在糖尿病患者并发症中有较高的发病率,而对 2 型糖尿病绝经期妇女来说,PTH 和 E_2 是我们目前掌握的导致 2 型糖尿病绝经期妇女高骨转换状况的一个重要原因,可作为预示骨质疏松的一个预警信号,腰椎和股骨颈骨密度标记物亦可作为传统和客观的早期判断骨质疏松症的评价指标,用于预防骨折风险和预后。这要求我们在对 2 型糖尿病绝经期妇女积极有效地控制血糖的同时,还应及时采取必要的防治骨质疏松的措施。比如,在医生的指导下适量的补充钙、镁、磷等矿物质、活性维生素 D3 和雌激素,以减少 2 型糖尿病绝经期妇女骨质疏松的发生和发展,提高她们晚年生活的质量,这对于预防老年疾病的发生,提高老年妇女的健康水平具有重要意义。

【参 考 文 献】

[1] Ishida H , Scino Y , Takeshita N , et al . Effect of pancreas transplantation on decreased Levels of circulating bone R-carboxyglutamic acid , containing protein and osteopenia in rats with streptozotocin-induced diabetes . Acta Endocrinol ,1992 ,127 :81 .
[2] Ahlborg HG , Johnell O , Nilsson BE , et al . Bone loss in relation to menopause : a prospective study during 16 years . Bone ,2001 ,28 :

[3] Bauer DC , Sklarin PM , Stone KL ,et al . Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women : the study of osteoporotic fractures . J Bone Miner Res ,1999 ,1404-1410 .
[4] 冯玉欣 ,董砚虎 ,逢力南 ,等 . 2 型糖尿病对骨代谢及相关激素的影响 . 中国糖尿病杂志 ,1999 ,7 :273-275 .
[5] Raisz KG . Local and systemic factors in the pathogenesis of porosis . New Engl J Med ,1988 ,13 :818-828 .
[6] Reginster JY ,Henvotin Y ,Chrisbiansen C ,et al . Bone resorption in post-menopausal womon with normal and low BMD assessed with biochemical marker specific for telopeptide derived degradation of collagen type I . Calcif Tissue ,2001 ,69 :130-137 .
[7] Wallach S . Effect of magnesium on skeletal metabolism . Mag Trace Elements ,1990 ,9 :1-14 .
[8] Sigurdsson G , Franzson L , Steingrimsdottir L , et al . The association between parathyroid hormone , vitamin D and bone mineral density in 70-year-old Icelandic women . Osteoporosis Int ,2000 ,11 : 1031-1035 .
[9] 廖二元 ,伍贤平 ,邓小戈 ,等 . 对中国长沙地区女性骨密度情况的调查 . 中华内分泌代谢杂志 ,2000 ,16 :203-207 .
[10] Cummings SR , Black DM , Nevitt MC ,et al . Bone density at various sites for hip fractures . Lancet ,1993 ,341 :72-75 .
[11] Garcia-Perez MK , Moreno-Mercer J . Tarin JJ ,et al . The European Menopause J . Umal , Maturitas ,2003 ,45 :67-74 .

(收稿日期 :2005-08-01)