论著

文章编号:1000-5404(2007)22-2188-03

老年2型糖尿病瘦素、骨密度变化及相关因素的研究

吴 艳[1],王 毅[2],曾绍凡[3],杨刚毅[1],李仁哲[4],谭兴容[2],李 颖[1] (重庆医科大学:[1]第二附属医院内分泌科,重庆 400010,[2]附属北碚医院内分泌科,重庆 400700,[4]医学检验系临床生物化学教研室,重庆 400010;[3]四川省遂宁市人民医院内分泌科,遂宁 629000)

提 要:目的 探讨老年2型糖尿病(T2DM)患者骨密度变化及其与瘦素、性激素及各种骨转换因子的相关关系。**方法** 采用单能定量CT(QCT)对53例2型糖尿病患者及40例健康老年人进行脊柱骨密度(BMD)测定,并分析受试者的骨密度与体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、血清瘦素(leptin)、性激素、骨钙素(BGP)、骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)等指标间的关系。**结果** ①T2DM组脊柱BMD均值显著低于对照组($P<0.05$),T2DM组血浆瘦素浓度较对照组显著升高($P<0.05$)。②相关性研究显示,T2DM组瘦素水平与L_1椎体及脊柱BMD均值呈显著负相关($r=-0.443$, $r=-0.373$, $P<0.05$)。③多元线性回归分析表明,T2DM组中瘦素、E_2、T分别是BMD变化的独立相关因素。**结论** 老年2型糖尿病患者存在不同程度的骨密度下降。瘦素是老年T2DM患者骨量减少的影响因素,但不是直接因素。

关键词:瘦素;单能定量CT;骨密度;糖尿病,2型

中图法分类号:R322.71;R44;R587.1 **文献标识码**:A

Bone density, leptin level and other related factors in elder patients with type 2 diabetes

WU Yan[1], WANG Yi[2], ZENG Shao-fan[3], YANG Gang-yi[1], LI Ren-zhe[4], TAN Xing-rong[2], LI Ying[1] (Chongqing Medical University: [1]Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing 400010, [2]Department of Endocrinology, Affiliated Beibei Hospital, Chongqing 400700, [4]Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Laboratory Medicine, Chongqing 400010; [3]Department of Endocrinology, Suining People's Hospital, Suining 629000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of bone mineral density (BMD) and the relationship of BMD to serum leptin concentrations, body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR), estradiol(E_2), testosterone(T), biochemical markers of bone turnover as well as other factors in the elderly subjects with Type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** BMDs of spine were measured by QCT in patients with T2DM ($n=53$) and health controls ($n=40$). The relationship of BMD with serum leptin concentrations, BMI, WHR, E_2, T, bone Gla protein, bone alkaline phosphatase, tartrate resistant acid phosphatase 5b levels were also analyzed. **Results** The spine BMD values in the T2DM patients were significantly decreased compared with control ($P<0.05$) and the serum leptin levels were significantly higher than controls ($P<0.05$). Serum leptin concentrations was negatively correlated with L_1 BMD and spine mean BMD in the T2DM patients ($r=-0.443$, $r=-0.373$; both $P<0.05$). Multiple regression analysis showed that serum leptin concentrations, E_2 and T were independent related factors influencing BMD in T2DM. **Conclusion** The spine BMD in elderly T2DM patients is lower than that of control group. Serum leptin does not have a significant direct influence on bone mass in elderly T2DM patients.

Key words: leptin; quantitative computed tomography; bone density; type 2 diabetes mellitus

随着社会发展和人口的老龄化,骨质疏松已成为老年人群中一种常见的代谢性骨病。糖尿病患者发生骨质疏松的危险性明显增加,尤其在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)中,骨质疏松是应力性骨折发生的临床相关危险因素[1]。本研究采用单能定量CT(QCT)测定53例60岁以上T2DM患者及40例健

基金项目:重庆市卫生局医学科学技术研究计划项目(03-2-128)
Supported by the Medical Sci & Tech Research Program of Bureau of Public Health of Chongqing (03-2-128)

作者简介:吴 艳(1974-),女,四川省遂宁市人,硕士,主治医师,主要从事糖尿病慢性并发症方面的研究,现在四川省遂宁市人民医院内分泌科。电话:13983750296

通讯作者:王 毅,电话:(023)68867917

收稿日期:2007-05-31;修回日期:2007-06-30

康老年人脊柱（T_{12}～L_3）的骨密度（BMD）、血清瘦素（leptin）、睾酮（T）、雌二醇（E_2）、甲状旁腺素（PTH）、骨钙素（BGP）、骨特异性碱性磷酸酶（B-ALP）、抗酒石酸酸性磷酸酶-5b（TRACP-5b）及血糖、血钙、血磷。通过多因素相关性分析探讨老年2型糖尿病患者骨质疏松的发生机制，为预防糖尿病性骨质疏松及治疗提供理论依据。

1　材料与方法

1.1　研究对象

2型糖尿病组（T2DM）：选择2005年9月至2006年5月在本科治疗的T2DM患者53例，男性33例，女性20例，年龄（66.64±4.89）岁，均符合1999年WHO诊断标准[空腹血糖（FPG）≥7.0 mmol/L，糖负荷后2 h血糖≥11.1 mmol/L]。健康对照组：同期在本院健康体检者40例，男性25例，女性15例，年龄（69.13±6.75）岁，且经口服葡萄糖耐量试验排除糖尿病。各组均排除甲状腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症、Cushing综合征、卵巢切除、胃切除、肝肾疾病及长期卧床等导致骨量改变的疾病。未服用皮质类固醇、抗癫痫药、免疫抑制剂、雌激素、钙剂、维生素D等影响钙磷代谢的药物。

1.2　研究方法

1.2.1　临床资料收集　　详细记录受试者年龄、性别、体质量指数（BMI）、腰臀比（WHR）等一般情况。

1.2.2　生化指标的测定　　隔夜禁食12 h，采集静脉血，离心分离血清2份，一份立即测定血糖、血钙、血磷、糖化血红蛋白（HbA_{1C}）、PTH、E_2、T水平等。另一份冻存于-70 ℃冰箱，用于瘦素、BGP、B-ALP、TRACP-5b水平的测定。对照组口服75 g葡萄糖后120 min，再次采集静脉血测定血糖。血糖、血钙、血磷、HbA_{1C}、PTH、E_2、T均采用Roche全自动生化分析仪测试。瘦素测定采用放射免疫法（RIA），试剂盒购自美国LINCO Research公司，批间及批内变异系数分别小于6.2%，3.4%。BGP、TRACP-5b、B-ALP测定均采用酶联免疫吸附法（ELISA），试剂盒分别购自比利时BioSource Europe S.A公司、英国Immunodiagnostic Systems公司及美国Bionewtrans Pharmaciutical Biotechnology公司，批间及批内变异系数分别小于4.0%、9.2%、10%及1.1%、4.7%、4.5%。

1.2.3　骨密度的测定　　采用日本HITACHI公司W-2000AD型CT机，测量T_{12}及L_1～L_3椎体松质骨CT值，并与标准体模CT值比较后计算出相应骨密度值（以mg/cm^{3}表示）。每天开机后对参考体模进行质控扫描，体外长期精密度变异系数*CV*值为2%～3%，体内短期精密度*CV*值为1.74%。

1.3　统计学分析

数据以$\bar{x}\pm s$表示，采用SPSS 11.5统计软件组间均数比较行独立样本t检验，各指标间关系判定行多元线性回归及偏相关分析。

2　结果

2.1　T2DM组与对照组临床资料及生化指标的比较

T2DM组与对照组的年龄、性别构成、BMI、WHR、E_2、T、血钙、血磷、PTH、BGP相比无显著差异（$P>0.05$）。T2DM组与对照组男性E_2及T水平显著高于同组女性（$P<0.01$）。T2DM组血浆瘦素浓度显著高于对照组（$P<0.05$），其中T2DM组女性瘦素浓度显著高于同组男性及对照组女性（$P<0.01$），两组男性间瘦素浓度无显著差异（$P>0.05$），见表1。

2.2　T2DM组与对照组BMD的比较

T2DM组T_{12}～L_3椎体及脊柱BMD均值均明显低于对照组（$P<0.05$）。T2DM组中男性患者所测椎体BMD明显高于女性患者（$P<0.01$）。见表2。

表1　T2DM组与对照组临床资料及生化指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	性别	n	年龄（岁）	BMI（kg/m^2）	WHR	HbA1c（%）	E_2（pg/ml）	T（ng/dl）	血钙（mmol/L）
T2DM组	男+女	53	66.64±4.89	23.37±3.69	0.90±0.78	8.57±3.28[a]	22.34±14.88	2.34±2.47	2.27±0.19
	男	33	65.76±5.08	23.35±4.17	0.92±0.08	8.81±3.65	33.51±11.58[b]	4.40±1.69[b]	2.26±0.17
	女	20	67.56±4.66	23.40±3.23	0.89±0.07	8.31±2.93	10.47±6.11	0.15±0.07[c]	2.28±0.21
对照组	男+女	40	69.13±6.75	22.61±2.62	0.89±0.61	5.30±0.71	22.99±12.69	3.18±2.69	2.22±0.16
	男	25	68.57±5.21	22.82±2.74	0.91±0.06	5.28±0.60	30.48±10.11[c]	5.07±1.55[c]	2.24±0.13
	女	15	70.11±7.20	22.06±2.71	0.86±0.05	5.31±0.83	11.34±5.13	0.23±0.09	2.20±0.20

组别	性别	n	瘦素（μg/L）	PTH（pg/L）	B-ALP（μg/L）	BGP（μg/L）	TRACP-5b（U/L）	血磷（mmol/L）
T2DM组	男+女	53	8.97±5.45[a]	40.88±12.52	21.59±5.31[a]	4.71±1.02	2.89±0.75[a]	1.15±0.19
	男	33	6.83±4.58[b]	39.80±11.80	21.43±5.76	4.78±0.89	2.99±0.54	1.13±0.18
	女	20	11.51±5.23	42.13±13.69	21.74±4.97[c]	4.62±1.18	2.80±0.90	1.17±0.21
对照组	男+女	40	6.60±2.67	43.30±17.86	23.98±4.61	4.55±1.16	3.30±0.79	1.16±0.19
	男	25	6.19±2.82	35.09±11.04[c]	22.47±4.71[c]	4.40±1.17	3.24±0.63	1.13±0.20
	女	15	7.40±2.51[b]	56.07±19.44	25.81±3.89	4.89±1.14	3.39±0.98	1.20±0.17

a：$P<0.05$，与对照组比较；b：$P<0.01$，与T2DM组女性比较；c：$P<0.05$，与对照组女性比较

表2 T2DM组与对照组BMD比较(mg/cm^3, $\bar{x} \pm s$)

组别	性别	n	T_{12}	L_1	L_2	L_3	脊柱BMD均值
T2DM组	男+女	53	80.06±23.66[a]	75.83±19.61[a]	74.83±24.41[a]	65.36±22.84[a]	74.75±22.70[a]
	男	33	96.72±19.50[b]	92.94±18.33[b]	88.34±18.86[b]	80.73±22.04[b]	90.82±18.19[b]
	女	20	69.32±24.68	67.64±14.72[c]	56.27±18.35[c]	50.00±9.64[c]	62.17±17.40[c]
对照组	男+女	40	97.93±32.24	91.12±26.53	86.83±24.30	83.86±25.84	88.04±28.29
	男	25	105.89±28.08	97.75±22.33	91.91±22.40	92.85±22.97	98.02±24.16[c]
	女	15	89.86±22.31	86.21±26.63	80.55±25.74	73.97±26.27	81.63±23.59

a: $P<0.05$,与对照组比较; b: $P<0.01$,与T2DM组女性比较; c: $P<0.05$, 与对照组女性比较

2.3 相关性分析

T2DM组及对照组脊柱BMD均值与E_2、T均存在显著正相关($r=0.581$, $r=0.549$, $r=0.597$, $r=0.678$, $P<0.05$);瘦素水平仅与T2DM患者L_1椎体及脊柱BMD均值呈负相关($r=-0.443$, $r=-0.373$, $P<0.05$),与对照组BMD无相关性($r=-0.304$, $P>0.05$)。经年龄、BMI、E_2、T校正后瘦素水平与两组患者脊柱BMD均值无相关性($r=-0.105$, $r=0.898$, $P>0.05$)。而控制瘦素水平,E_2、T与脊柱BMD均值变化仍呈显著正相关($r=0.548$, $r=0.544$, $r=0.507$, $r=0.572$, $P<0.01$)。以脊柱BMD均值为因变量,瘦素、E_2、T、PTH、BGP、B-ALP、TRACP-5b、BMI、WHR为自变量进行多元线性回归分析,结果表明:T2DM组中瘦素、E_2、T分别是BMD变化的独立相关因素。

3 讨论

Duarte等[1]研究证实糖尿病状态与骨转换相关,并最终导致骨质疏松。一些大型临床试验研究也明确显示了糖尿病与患骨质疏松风险增加有关[2,3]。本研究结果与此一致:T2DM组$L_1 \sim L_3$各椎体及脊柱BMD均值均显著低于对照组($P<0.05$)。

瘦素是由脂肪组织产生的一种多肽类激素,血浆瘦素浓度的升高常见于肥胖及糖尿病个体[4,5]。本研究表明,T2DM组血瘦素水平显著高于对照组($P<0.05$)。我们同时还观察到,T2DM组瘦素水平与L_1及脊柱BMD均值变化存在负相关($r=-0.443$, $r=-0.373$, $P<0.05$),但二者相关强度较弱,且经年龄、BMI、E_2、T校正后这种相关性消失,但E_2、T与脊柱BMD的显著相关性在控制瘦素后仍然存在。多元回归分析模型也表明,T2DM组中瘦素、E_2、T分别是BMD变化的独立相关因素。因此我们认为,瘦素水平是T2DM患者骨量减少的影响因素之一,但并不是导致其骨量减少的直接因素。瘦素可能在T2DM对BMD的作用中起了部分介导作用。

研究表明,向ob/ob小鼠个体内注入瘦素,伴随着瘦素浓度的增加,相对过剩的瘦素可能对成骨作用不再明显[6]。在瘦素水平较高的成人中也发现瘦素与BMD呈负相关关系[7]。这可解释本实验结果:T2DM患者瘦素水平高于对照组,而其脊柱BMD低于对照组。我们推测T2DM个体内可能存在瘦素抵抗或瘦素功能缺陷,同时局部产生的瘦素也可能在骨代谢中发挥作用。

本实验并未观察到T2DM组瘦素与骨形成生化指标(B-ALP、BGP)及骨吸收生化指标(TRACP-5b)间存在显著相关性($r=0.164$, $r=-0.013$, $r=-0.167$, $P<0.05$),这与Shaarawy等[8]在绝经后骨质疏松女性中的试验结论一致。此外,Takeda等[9]研究发现成骨细胞上的β-肾上腺素能受体能调节其增殖。因此,瘦素与骨量的关系可能以间接为主,瘦素可作为骨组织的局部因子或靶组织发挥作用。

T2DM与骨质疏松是老年人群中的常见疾病,本研究也观察到T2DM伴随着低骨密度的发生。因此,我们应提高对T2DM伴发低骨量或骨质疏松的警惕性,主张早发的T2DM应接受BMD检查,以便对其早期发现,早期防治。

参考文献:

[1] Duarte V M, Ramos A M, Rezende L A, *et al*. Osteopenia: a bone disorder associated with diabetes mellitus[J]. J Bone Miner Metab, 2005, 23(1): 58-68.

[2] Raska I, Jr., Broulik P. The impact of diabetes mellitus on skeletal health: an established phenomenon with inestablished causes? [J]. Prague Med Rep, 2005, 106(2): 137-148.

[3] 王旭东, 张 均. 东菱精纯栓酶治疗23例脑血栓合并2型糖尿病血液流变学的观察[J]. 实用临床医药杂志, 2005, 9(11): 95.

[4] 唐晓君, 卢仙娥, 张素华, 等. LR 3 057位基因多态性与2型DM和肥胖及血脂的关系[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(15): 1596-1598.

[5] 潘云龙, 朱 妍, 施发兴, 等. 2型糖尿病患者血清Leptin浓度的变化及其与胰岛素抵抗、β-细胞功能的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2005, 9(9): 89-91, 94.

[6] Hamrick M W. leptin, bone mass, and the thrifty phenotype[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(10): 1607-1611.

[7] Kontogianni M D, Dafni U G, Routsias J G, *et al*. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(4): 546-551.

[8] Shaarawy M, Abassi A F, Hassan H, *et al*. Relationship between serum leptin concentrations and bone mineral density as well as biochemical markers of bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis[J]. Fertil Steril, 2003, 79(4): 919-924.

[9] Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, *et al*. leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system[J]. Cell, 2002, 111(3): 305-317.

(编辑 薛国文)