

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00424

· 研究快报 ·

老年女性 2 型糖尿病患者高血压与骨质疏松的关系

张秀珍, 王博*, 宣森, 杨军, 宋利格

同济大学附属同济医院内分泌科, 上海 200065

[摘要] **目的:**探讨老年女性 2 型糖尿病患者高血压与骨质疏松(osteoporosis, OP)、骨密度(bone mineral density, BMD)的关系。**方法:**将 179 例老年女性 T2DM 患者分为 2 组, 高血压组 124 例, 非高血压组 55 例。测量腰椎和髋部的 BMD。 χ^2 检验比较 2 组总 OP、腰椎 OP、髋部 OP 的患病率, 协方差分析各部位 BMD 的差别, 并用二元 logistic 逐步回归方法分析 OP 与相关危险因素之间的相关性。**结果:**非高血压组总 OP、腰椎 OP、髋部 OP 的患病率均高于高血压组(P 值分别为 $P_{总}=0.037$ 、 $P_{腰}=0.042$ 、 $P_{髋}=0.051$)。2 组 BMD 比较, 高血压组各部位的 BMD 均高于非高血压组, 其中 L_3 、 L_4 BMD 差异有统计学意义(P 值分别为 $P_3=0.040$ 、 $P_4=0.021$)。但在校正体质量指数(body mass index, BMI)后 P 值均明显增大, 2 组 BMD 均无统计学差异, 在校正 C 肽后 P 值也变大, 但无校正 BMI 后 P 值变化明显。应用二元 Logistic 回归方法进行分析, 年龄、BMI、骨钙素与 OP 有关, 而高血压与 OP 无明显的相关。**结论:**OP 与年龄、BMI、骨钙素有关, 而高血压与 OP 之间没有必然的联系。

[关键词] 2 型糖尿病; 骨质疏松; 体质量指数; 高血压; 老年人; 女性**[中图分类号]** R 587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)04-0424-04

Relationship between hypertension and osteoporosis in elderly female with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Xiu-zhen, WANG Bo*, XUAN Miao, YANG Jun, SONG Li-ge

Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the relationship of hypertension with osteoporosis(OP) and bone mineral density(BMD) in elderly type 2 diabetic women. **Methods:** A total of 179 elderly type 2 diabetic women were categorized into hypertension group($n=124$) and non-hypertension group($n=55$). Lumbar and hip BMD were measured by dual-energy X-ray absorptiometry. Prevalences of osteoporosis were compared between the two groups using Chi-square test, and BMD was compared using covariance analysis. The correlation between the osteoporosis and risk factors was analyzed using binary logistic regression method. **Results:** The prevalences of osteoporosis(total OP, lumbar OP and hip OP) in non-hypertension group were higher than that of the hypertension group($P_t=0.037$, $P_l=0.042$ and $P_h=0.051$, respectively). Lumbar and hip BMD in the hypertension group was higher than that in the non-hypertension group, and there were significant differences in L_3 and L_4 BMDs between the two groups ($P_3=0.040$, $P_4=0.021$); however, the difference disappeared after adjustment for body mass index(BMI). After adjustment for C peptide, the P value also increased, but not as obvious as after adjustment for BMI. Binary logistic regression analysis showed that OP was associated with age, BMI and osteocalcin, but not with hypertension. **Conclusion:** OP is associated with the age, BMI, and osteocalcin, but not with hypertension in elderly type 2 diabetic women.

[KEY WORDS] type 2 diabetes mellitus; osteoporosis; body mass index; hypertension; aged; female

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(4):424-427]

高血压、糖尿病和骨质疏松(osteoporosis, OP)是老年人的常见病和多发病, 研究表明 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者大多合并心血管疾病, 并且会出现骨密度(bone mineral density, BMD)的改变并有较高的骨折风险, OP 患者还可能出现心血管疾病危险因素的增加^[1-4]。本研究考察

老年女性 T2DM 患者高血压与 OP、BMD 的关系, 哪些因素会影响 OP, 影响程度如何。

1 对象和方法

1.1 对象和诊断标准 本院 2004 年 5 月至 2007 年 11 月住院老年女性 T2DM 患者 179 例。符合下列标准:

[收稿日期] 2008-09-05 [接受日期] 2009-02-21

[作者简介] 张秀珍, 主任医师, 博士生导师。

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-66111063, E-mail:bowang13241@163.com

(1)糖尿病诊断符合1999年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)诊断标准;(2)OP的诊断标准参照刘忠厚的中国人骨质疏松症推荐诊断标准,即BMD低于同性别峰值BMD平均值2.5个标准差值($T \leq -2.5$)诊断为OP。(3)高血压的诊断标准及分级标准采用2005年中国高血压防治指南推荐标准^[5],并排除继发性高血压。以上研究对象半年内未服用糖皮质激素等影响BMD的药物,排除肾脏、垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺和性腺原发性疾患,及激素替代治疗(hormone replace treatment, HRT)史。

调查对象均测量身高、体质量,计算BMI。测量血压,患者安静、平卧10 min,测右上臂血压,2次收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)2次舒张压 ≥ 90 mmHg或既往有高血压病史、正在服用降压药者,诊断为高血压。

1.2 方法 所有患者均于上午6:00~7:30采血。空腹血糖(FBG)采用葡萄糖氧化酶法。糖化血红蛋白(HbA1c)应用高效液相法测定。C肽采用光化学法。血脂谱测定:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)采用酶法(GPO-PAP法和COP-PAP法);高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)采用匀相测定法,骨钙素采用定量夹心酶联免疫法(ELISA)。

BMD测定采用美国Lunar公司生产的DEXA

BMD测量仪,测定非优势侧股骨近端股骨颈(Femur Neck)、大转子(Troch)、Ward三角和L₁~L₄的BMD。每次测量前均行体模测试,BMD测量的变异系数(CV)在腰椎正位为0.24%~0.69%。

1.3 统计学处理 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 13.0统计软件,组间均数差异符合正态分布用Student's *t*检验,偏态分布用秩和检验,构成比的差异用 χ^2 检验,BMD值的比较采用协方差分析,OP的发生与其影响因子间关系用二元Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 高血压与非高血压组OP构成比 老年女性T2DM患者中高血压患者124例(69.3%),非高血压组的总OP患病构成比[35(63.6%) vs 58(46.8%), $P_{\text{总}} = 0.037$]、腰椎OP的患病构成比均高于高血压组[27(49.1%) vs 41(33.1%), $P_{\text{腰}} = 0.042$]、髌部OP 2组构成比无统计学差异[29(52.7%) vs 46(37.1%)]

2.2 一般临床资料比较 见表1。非高血压组与高血压组患者相比,非高血压组患者体质量较轻、BMI较小(均 $P = 0.001$),其他指标(年龄、心率、身高、糖尿病史、绝经年限等)差异无统计学意义。

表1 老年女性T2DM患者各组一般临床资料比较

Tab 1 General data of elderly diabetic women in non-hypertension and hypertension groups

Index	Non-hypertension (n=55)	Hypertension (n=124)	F-value	P value ($\bar{x} \pm s$)
Age(year)	66.36±12.27	69.20±10.27	6.853	0.138
Height l/cm	155.55±6.30	156.11±5.73	1.367	0.566
Weight m/kg	57.31±9.36	62.75±10.74	0.267	0.001
BMI (kg·m ⁻²)	23.60±3.23	25.72±4.02	1.684	0.001
Pulse f/min ⁻¹	78.35±6.66	80.30±9.00	2.089	0.060
History (year)	8.77±7.45	8.53±6.88	-	0.920
Postmenopause (year)	19.91±9.91	21.17±10.16	0.002	0.491

2.3 实验室数据比较 见表2,高血压组C肽水平明显高于非高血压组($P = 0.006$),其他指标2组间差别无统计学意义。

2.4 骨密度比较 见表3。老年女性T2DM患者腰椎BMD从L₁~L₄是逐渐增大的,Wards三角区BMD最低,高血压与非高血压组相似。高血压组L₃、L₄BMD高于非高血压组(P 值分别为0.040和0.021)。在校正BMI后2组间各部位 P 值均明显变大,在校正C肽后 P 值变大,但无校正BMI后明显。

2.5 OP与各影响因子相关性 二元Logistic回归

分析显示,年龄[OR=1.120(1.025,1.223), $P = 0.012$]、骨钙素[OR=1.220(1.076,1.382), $P = 0.002$]、BMI[OR=0.773(0.611,0.977), $P = 0.031$]与OP的发生有关,而OP的发生与C肽、血清钙和磷、HDL、高血压等无关。

3 讨论

T2DM常伴有各种心血管系统疾病,最常见的是高血压,临床研究也发现原发性肺动脉高压患者63%有股骨颈BMD降低,72%有腰椎BMD降低^[6]。

表 2 老年女性 T2DM 患者实验室数据

Tab 2 Laboratory data of elderly type 2 diabetic women in two groups

($\bar{x} \pm s$)

Item	Non-hypertension (n=55)	Hypertension (n=124)	F-value	P-value
FBG c_B /(mmol · L ⁻¹)	8.02 ± 3.78	8.57 ± 3.16	0.122	0.323
FA c_B /(μmol · L ⁻¹)	314.14 ± 95.35	324.82 ± 78.90	0.335	0.444
HbA1c(%)	8.16 ± 2.26	8.71 ± 2.20	0.007	0.132
C-peptide ρ_B /(ng · L ⁻¹)	1.20 ± 0.83	1.68 ± 1.09	1.564	0.006
OT ρ_B /(μg · L ⁻¹)	22.07 ± 9.89	19.68 ± 8.79	1.694	0.272
ALP z_B /(U · L ⁻¹)	78.00 ± 37.43	76.77 ± 27.05	0.379	0.668
Serum Ca c_B /(mmol · L ⁻¹)	2.34 ± 0.14	2.35 ± 0.25	0.505	0.785
Serum P c_B /(mmol · L ⁻¹)	1.37 ± 0.21	1.35 ± 0.25	0.546	0.560
Serum Mg c_B /(mmol · L ⁻¹)	0.91 ± 0.25	0.87 ± 0.13	3.893	0.186
Serum Fe c_B /(μmol · L ⁻¹)	24.41 ± 11.23	22.83 ± 9.17	3.456	0.359
TC c_B /(mmol · L ⁻¹)	4.56 ± 1.12	4.85 ± 1.09	0.054	0.112
TG c_B /(mmol · L ⁻¹)	1.54 ± 1.19	1.76 ± 1.06	0.241	0.229
HDL-C c_B /(mmol · L ⁻¹)	1.24 ± 0.32	1.20 ± 0.36	0.294	0.448
LDL-C c_B /(mmol · L ⁻¹)	2.81 ± 0.88	3.06 ± 0.98	0.643	0.122
ALT z_B /(U · L ⁻¹)	16.64 ± 13.90	20.46 ± 21.95	-	0.352
AST z_B /(U · L ⁻¹)	17.55 ± 12.73	22.13 ± 26.09	-	0.300
UA c_B /(μmol · L ⁻¹)	281.20 ± 111.61	302.97 ± 113.43	0.587	0.256
BUN c_B /(mmol · L ⁻¹)	5.56 ± 2.97	6.14 ± 4.15	0.312	0.377
Cr c_B /(μmol · L ⁻¹)	56.07 ± 20.65	60.56 ± 24.07	0.621	0.247

FBG:Fasting blood glucose; FA:Fructosamine; OT:Osteocalcin; ALP:Alkaline phosphatase; ALT:Alanine aminotransferase; AST:Aspartate transferase; UA:Uric acid; BUN:Blood urea nitrogen; Cr:Creatinine

表 3 老年女性 T2DM 患者各部位骨密度

Tab 3 Bone mineral density in different parts of elderly type 2 diabetic women

($\bar{x} \pm s, g \cdot cm^{-2}$)

Index	Non-hypertension (n=55)	Hypertension (n=124)	P1	P2	P3
L ₁	0.852 ± 0.164	0.905 ± 0.213	0.070	0.771	0.234
L ₂	0.915 ± 0.183	0.965 ± 0.200	0.115	0.636	0.400
L ₃	0.957 ± 0.185	1.025 ± 0.209	0.040	0.224	0.195
L ₄	0.977 ± 0.185	1.060 ± 0.232	0.021	0.134	0.123
Neck	0.725 ± 0.189	0.761 ± 0.159	0.193	0.938	0.870
Wards	0.639 ± 0.185	0.639 ± 0.185	0.283	0.647	0.757
Troch	0.642 ± 0.144	0.675 ± 0.181	0.243	0.918	0.621

P1 for unadjusted, P2 for adjusted BMI, P3 for adjusted C protein

高血压与 OP、BMD 相关联的机制有如下几方面:(1)肾素-血管紧张素-醛固酮系统参与血压的调节,其调节因子血管紧张素 I 与 II 同时是调节破骨细胞骨吸收的因素之一^[7]。血管紧张素 II 可调节骨重建中毛细血管增殖与成骨细胞的骨形成,动物实验表明血管紧张素 II 能刺激新生鼠头盖骨成骨细胞增殖^[8]。(2)高血压患者尿钙排出增多,血清离子钙水平降低,甲状旁腺素继发增高,1,25(OH)₂-Vit D 增高,肠钙吸收增多^[9],甲状旁腺素继发增高还可促进骨钙入血,细胞外钙进入细胞内,加重细胞内钙负荷,促使血管平滑肌舒缩功能障碍,外周阻力增加,血压升高^[10]。(3)常用的降压药如血管紧张素转化酶抑制剂类、噻嗪类利尿剂、钙通道拮抗剂、β受体阻滞剂能通过抑制肾素-血管紧张素系统,减少尿钙的排泄,

抑制交感神经、从而抑制骨细胞膜上的瘦素受体调节的骨质的破坏和再吸收,以及直接通过影响成骨细胞和破骨细胞功能来保持骨量,防止骨质疏松症的发生^[11-14]。(4)高血压患者往往有血脂的异常,而他汀类降脂药不仅可以降低血脂、减轻动脉硬化,还可以促进骨形成,降低骨质疏松行骨折的发病率^[15]。

本研究结果显示非高血压组总 OP、髌部 OP、腰椎 OP 的发生比例均大于高血压组,且 BMD 低于高血压组,这与非 T2DM 患者的结果不一致^[16]。分析原因主要有以下几点:(1)T2DM 患者的钙磷代谢与正常人不同^[17],长期的高血糖所致的渗透性利尿,使大量的骨成分如钙、磷、镁从尿中排出,从而诱发甲状旁腺功能亢进,刺激破骨细胞,促进钙磷动员。(2)长期的高糖刺激还能导致过多的糖基化终末产

物产生,这些产物不仅能促进 IL-6 的产生增多,从而刺激破骨细胞的骨吸收作用增强,而且还增加破骨细胞前体细胞向破骨细胞转化。而且高糖本身对成骨细胞有抑制作用。(3) T2DM 患者早期存在高胰岛素血症,晚期胰岛素不足,而胰岛素能通过增加成骨细胞对胶原的合成、促进 $1,25(\text{OH})_2\text{-Vit D}_3$ 的合成等作用,从而对骨代谢有明显的促进作用。(4) 各种降糖药物对骨代谢也有一定的影响,如二甲双胍对骨形成有促进作用^[18],而胰岛素增敏剂则起反作用^[19-20]。(5) 糖尿病患者往往有大血管和微血管的病变,使高血压的发病率明显高于非糖尿病患者群。(6) T2DM 患者一般体胖,BMI 较高,而高 BMI 往往对应较高的 BMD。所以,T2DM 患者本身的骨代谢情况与一般人不同,这可能掩盖了高血压与 BMD 的关系,从而造成结果的不一致。我们看出,T2DM 患者高血压组与非高血压组相比体质量及 BMI 均较大,而在校正 BMI 之后两组 BMD 无统计学差异,可见 BMD 的差异主要是 BMI 所造成的。因为 2 组之间除 C 肽外,其他均无统计学差异,而在校正 C 肽后 P 值的变化不如校正 BMI 的变化大,说明血糖虽然对 BMD 有一定的影响,但不如 BMI 对其影响大。这与文献^[21]的报道一致。二元 Logistic 回归分析也显示 OP 的发生与年龄、BMI、骨钙素有关,而与高血压等无关。

本研究样本例数与时间均有限,而且存在一些偏倚因素,如降糖药和降压药物确实会影响 BMD,但是这些慢性病在病程中是进展的,如糖尿病患者在病情的发展中会根据血糖水平做出调整,药物种类也会更换,无法确切分析降糖药对 BMD 的影响。许多患者的联合用药也增加了分析的难度。

[参考文献]

[1] Sennerby U, Farahmand B, Ahlborn A, Ljunghall S, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women[J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18:1355-1362.

[2] Tekin O G, Kekilli E, Yagmur J, Uckan A, Yagmur C, Aksoy Y, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors and bone mineral density in postmenopausal women undergoing coronary angiography[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 131:66-69.

[3] Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Kumakura H, Takayama Y, et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Maturitas*, 2006, 55:212-218.

[4] Sinnott B, Syed I, Sevrakov A, Barengolts E. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging[J]. *Calcif Tissue Int*, 2006, 78:195-202.

[5] 李立明, 饶可勤, 孔灵芝, 姚崇华, 向红丁, 翟凤英. 中国居民

2002 年营养与健康状况调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26: 478-483.

[6] Tschopp O, Schmid C, Speich R, Seifert B, Russi E W, Boehler A. Pretransplantation bone disease in patients with primary pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2006, 129:1002-1008.

[7] Hatton R, Stinpel M, Chambers T J. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption *in vitro*[J]. *J Endocrinol*, 1997, 152:5-10.

[8] 孙宇, 崔燎. 心血管疾病与骨质疏松[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2007, 13: 520-523.

[9] Young E W, Morris C D, Holcomb S, McMillan G, McCarron D A. Regulation of parathyroid hormone and vitamin D in essential hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1995, 8(10 Pt 1): 957-964.

[10] Antonios T F, MacGregor G A. Deleterious effects of salt intake other than effects on blood pressure[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1995, 22:180-184.

[11] Dvorak M M, De Jousseineau C, Carter D H, Pisitkun T, Knepper M A, Gamba G, et al. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18:2509-2516.

[12] Garcia-Testal A, Monzó A, Rabanaque G, González A, Romeu A. [Evolution of the bone mass of hypertensive menopausal women in treatment with fosinopril] [J]. *Med Clin (Barc)*, 2006, 127: 692-694.

[13] Pierroz D D, Boussein M L, Rizzoli R, Ferrari S L. Combined treatment with a β -blocker and intermittent PTH improves bone mass and microarchitecture in ovariectomized mice[J]. *Bone*, 2006, 39: 260-267.

[14] 毛惠南, 高聪. 长效钙拮抗剂对老年高血压患者骨密度的影响研究[J]. *海南医学*, 2005, 16:62-63.

[15] Schlienger R G, Meier C R. HMG-CoA reductase inhibitors in osteoporosis: do they reduce the risk of fracture[J]? *Drugs Aging*, 2003, 20: 321-336.

[16] Afghani A, Johnson C A. Resting blood pressure and bone mineral content are inversely related in overweight and obese Hispanic women[J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19:286-292.

[17] 曾祥琴, 胡肇衡. 糖尿病与骨质疏松的关系[J]. *中华临床医学研究杂志*, 2006, 12: 1394-1395.

[18] Cortizo A M, Sedlinsky C, McCarthy A D, Blanco A, Schurman L. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 536:38-46.

[19] Schwartz A V, Sellmeyer D E, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold K R, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 3349-3354.

[20] Lazarenko P O, Rzonca S O, Hogue W R, Swain F L, Suva L J, Lecka-Czernik B. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone[J]. *Endocrinology*, 2007, 148: 2669-2680.

[21] Anaforglu I, Nar-Demirer A, Bascil-Tutuncu N, Ertorer M. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Complicat*, 2009, 23:12-17.