

• 临床研究 •

他汀类对 2 型糖尿病合并骨质疏松骨密度的影响

邹继红 李洁 李荣娟

【摘要】 目的 探讨他汀类药物对 2 型糖尿病(T2DM)合并骨质疏松(OP)患者骨密度的影响。方法 86 例 T2DM 合并 OP 患者随机分为两组,T2DM 1 组 46 例,男性 30 例,女性 16 例;T2DM 2 组 40 例,男性 26 例,女性 14 例,均给予标准治疗控制血糖、血压等,T2DM 2 组另外加服他汀类药物,疗程 12 个月,比较两组治疗前后在骨密度(BMD),空腹血糖(FBG)、餐后 2h 血糖(2h-PBG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和甘油三酯(TG),糖化血红蛋白(HbA_{1c})方面的变化。结果 治疗后 T2DM 2 组 TC 和 LDL-C 水平均有所下降,分别为 $(3.98 \pm 1.21/4.68 \pm 1.29)$ mmol/L, $(2.29 \pm 0.42/2.58 \pm 0.52)$ mmol/L,BMD 增加 $(-2.26 \pm 0.27/-2.69 \pm 0.17)$ g/cm²,与治疗前比较有显著性差异($P < 0.05$);治疗后 T2DM 2 组 TC、LDL-C 和 BMD 与 T2DM 1 组比较分别为 $(3.98 \pm 1.21/5.02 \pm 1.19)$ mmol/L, $(2.29 \pm 0.42/3.52 \pm 0.47)$ mmol/L, $(-2.26 \pm 0.27/-3.53 \pm 0.43)$ g/cm²($P < 0.05$)。结论 他汀类药物在发挥其积极有效调脂作用的同时,能够使糖尿病患者的骨密度得到提高,可能为糖尿病合并骨质疏松的治疗提供新的手段。

【关键词】 2 型糖尿病;骨质疏松;他汀类

Effects of statins on bone mineral density in type 2 diabetic patients with osteoporosis

ZOU Jihong, LI Jie, LI Yingjuan

Department of Gerontology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China

【Abstract】 Objective To observe the effects of statins on bone mineral density(BMD) in type 2 diabetes mellitus patients with osteoporosis. Methods Eighty-six type 2 diabetes mellitus(DM) patients with osteoporosis were divided into two groups: DM1 group had 46 patients, including 30 males and 16 females, DM2 group had 40 patients, including 26 males and 14 females. The patients were treated with standard treatment for control of blood glucose and blood pressure, and the patients of DM2 group were given statins for 12 months in addition. The changes of the two groups were compared for BMD,FBG, 2h-postprandial blood glucose(PBG),TC, LDL-C, HDL-C, TG and glycosylated hemoglobin(HbA_{1c}). Results TC and LDL-C of DM2 group significantly decreased [from (4.68 ± 1.29) to (3.98 ± 1.21) mmol/L and from (2.58 ± 0.52) to (2.29 ± 0.42) mmol/L, respectively], and BMD significantly increased [from (-2.69 ± 0.17) to (-2.26 ± 0.27) g/cm²], after treatment. These changes were significant as compared with DM1 group [from (5.02 ± 1.19) to (3.98 ± 1.21) mmol/L, from (3.52 ± 0.47) to (2.29 ± 0.42) mmol/L and from (-3.53 ± 0.43) to (-2.26 ± 0.27) g/cm²]. Conclusion Statins can not only adjust blood lipid but also increase bone mineral density in type 2 diabetes mellitus with osteoporosis. It may be a new choice of treatment for type 2 diabetes mellitus with osteoporosis.

【Key words】 statins; type-2 diabetes mellitus; osteoporosis

骨质疏松(osteoporosis, OP)是老年人的一种常见疾病,糖尿病合并 OP 近来日益得到重视。他汀类药物,即羟甲基戊二酰辅酶 A(hydroxyl-meth-

yl-glutaryl coenzyme A, HMGCoA)还原酶的抑制剂,临床已广泛用于降低血总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),从而防治动脉粥样硬化,降低心血管事件的发生率。除降脂以外,有关其抑制平滑肌细胞增殖与迁移、抑制肿瘤细胞生长及抗炎活性的研究也正在不断深入。同时有研究表

收稿日期:2006-07-05

作者单位:210009 南京市,东南大学附属中大医院老年科

作者简介:邹继红,女,1962 年 6 月生,江西省南昌市人,医学学士,副主任医师。Tel:13382006201, E-mail:zjh-64@163.com

明,他汀类药物能促进啮齿类动物的骨形成,并能提高骨密度^[1],这一发现引起了人们对他汀类药物在影响骨代谢及防治骨质疏松症研究方面的关注。本研究通过观察他汀类药物对 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并 OP 患者骨密度的影响,以探讨其在此方面的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 对象 收集 T2DM 合并 OP 患者共 86 例,男性 56 例,平均年龄(77.6±8.2)岁;女性 30 例,平均年龄(75.5±9.5)岁。所有患者符合 1997 年美国糖尿病协会(ADA)糖尿病诊断标准,同时符合 1994 年 WHO 骨质疏松症的诊断标准^[2]:男性腰椎骨密度(bone mineral density, BMD) < 2.002g/cm²;女性腰椎 BMD < 1.908g/cm²。随机分为两组, T2DM 1 组 46 例,其中男性 30 例,女性 16 例; T2DM 2 组 40 例,男性 26 例,女性 14 例,均给予标准治疗控制血糖、血压等, T2DM 2 组在 T2DM 1 组同样治疗的基础上加服他汀类药物,其中辛伐他汀 20 例(20mg/d),普伐他汀 8 例(20mg/d),阿托伐他汀 6 例(10mg/d),氟伐他汀 6 例(40mg/d),疗程 12 个月。对照组 44 例,为年龄、体重匹配的正常查体老年人,无糖尿病及重大心、脑、肝、肾等疾病史,三组一般临床资料比较见表 1。

1.2 方法 (1)所有受检者禁食 12h,于次晨空腹抽取肘静脉血,用日本 Hitachi7500 型全自动生化仪测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后 2h 血糖(2h postchallenge blood glucose, 2h-

PBG)、TC、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和甘油三酯(triglyceride, TG),糖化血红蛋白(HbA_{1c})采用亲和层析微柱法检测。(2)定量 CT(QCT)采用美国 GE 公司 HISPEEDCT/I 扫描腰椎(L₂₋₄),应用计算机软件计算得出 BMD, QCT 是目前临床上惟一可以在三维空间分布测量松质骨和密质骨骨密度体积的方法,其应用正日益被接受。

1.3 统计学处理 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用配对 *t* 检验。

2 结果

治疗后 T2DM 2 组 TC、LDL-C 和 TG 水平均有所下降, BMD 提高, TC、LDL-C 和 BMD 与治疗前和 T2DM 1 组比较有显著性差异(*P* < 0.05); TG 虽有下降,但无统计学意义。T2DM 1 和 T2DM 2 组 HbA_{1c} 水平高于对照组,而 BMD 低于对照组(*P* < 0.05)。各组治疗后血脂、HbA_{1c} 及 BMD 变化见表 2。

3 讨论

糖尿病性骨质疏松是由于糖尿病患者胰岛素绝对或相对缺乏引起机体糖、蛋白质、脂肪代谢紊乱,钙、磷、镁等微量元素代谢障碍导致的骨矿物质含量减少,甚至出现病理性骨折的代谢性骨病。此外,增龄、活动少、性激素水平降低、遗传等亦参与作用,使老年糖尿病患者更易发生骨质疏松。目前,应用在临床上的治疗药物主要有雌激素、选择性雌激素受体调节剂、二膦酸盐和降钙素等,最近,一些基础

表 1 各组对象一般临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	FBG(mmol/L)	2h-PBG(mmol/L)	HbA _{1c}
DM1 组	46	(30/16)	76.28±8.42	12.36±5.78	7.13±2.14*	10.22±2.31*	7.01±1.28*
DM2 组	40	(26/14)	75.99±9.01	11.97±6.12	7.67±2.48*	11.01±2.19*	6.78±1.80*
对照组	44	(30/14)	75.46±9.23		5.12±1.54	7.88±1.56	5.30±1.05
组别	BMI(kg/m ²)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)	BMD(g/cm ²)	
DM1 组	26.16±2.84	4.82±1.78	2.89±0.48	1.19±0.31	1.75±0.23	-2.78±0.13*	
DM2 组	25.98±3.07	4.68±1.29	2.58±0.52	1.21±0.28	1.82±0.35	-2.69±0.17*	
对照组	25.12±3.08	4.89±1.02	2.14±0.36	1.24±0.26	1.84±0.11	-1.35±0.22	

注: BMI 为体重指数。与对照组比较, * *P* < 0.05

表 2 治疗后各组血脂、HbA_{1c} 及 BMD 变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	HbA _{1c} (%)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)	BMD(g/cm ²)
DM1 组	46	6.91±1.66 [#]	5.02±1.19	3.52±0.47	1.14±0.33	1.75±0.21	-3.53±0.43 [#]
DM2 组	40	6.86±1.53 [#]	3.98±1.21*	2.29±0.42*	1.17±0.38	1.48±0.25	-2.26±0.27* [#]
对照组	44	5.84±1.26	4.76±1.12	2.94±0.49	1.28±0.29	1.78±0.18	-1.87±0.34

注: 与治疗前和 DM1 组比较, * *P* < 0.05, 与对照组比较, [#] *P* < 0.05

及临床研究表明,治疗高胆固醇血症的他汀类药物具有促进新骨形成和抑制骨吸收的作用。Mundy 等^[1]研究表明,他汀类药物具有促进骨形态形成蛋白 2 (bone morphogenic protein 2, BMP2) 基因表达的作用,该作用可能与其对 HMGCoA 还原酶的抑制有关;Maeda 等^[3]在成骨细胞系(MC3T3E1)和鼠骨髓细胞研究中发现,辛伐他汀可以剂量时间依赖性的方式增强碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性和骨质矿化,增加 MC3T3E1 细胞 BMP2 和 ALP mRNA 的表达,提示他汀类可通过促进成骨细胞分化影响骨的形成。叶伟胜等^[4]和于顺禄等^[5]在对去卵巢大鼠术后给予辛伐他汀的研究中发现,辛伐他汀组骨矿含量和 BMD 均明显增高,认为其是通过促进骨组织形成与加快骨转换而实现的。他汀类药物可通过抑制 HMGCoA 还原酶,减少甲羟戊酸的合成,可能影响了牛儿基二磷酸与焦磷酸法尼酯的合成而干扰破骨细胞活性,导致破骨细胞凋亡。Woo 等^[6]的研究表明,美伐他汀可抑制破骨细胞的分化,具有抗骨吸收的作用。Montagnani 等^[7]对 30 例伴高胆固醇血症的绝经后妇女和 30 例对照者进行了一项纵向研究,发现辛伐他汀(40mg/d)治疗 1 年后腰椎与股骨颈 BMD 差异有显著性,提示口服他汀类药可能具有促进骨形成的作用。此外,Chan 等^[8]对 1994—1997 年间美国 6 个保健机构 60 岁以上妇女进行的病例对照研究发现,在控制了年龄、住院次数、疾病及应用影响骨代谢药物等多种影响因素后,服用他汀类药物的 928 例患者中,应用时间超过 2 年者发生非病理性骨折的危险较配对对照组(2747 例)降低 50%,而非他汀类降脂药与骨折危险性无关。Wang 等^[9]对 6110 例 >65 岁的老年人作了类似研究,在控制多种可能的影响因素后,应用他汀类药物 6 个月至 3 年即可明显降低髋部骨折的危险(OR=0.48),而非他汀类降脂药物无此效应。

本研究表明,T2DM2 组在服用常规调脂剂量的他汀类药物 12 个月后,TC 由(4.68±1.29) mmol/L 降至(3.98±1.21) mmol/L、LDL-C 由(2.58±0.52) mmol/L 降至(2.29±0.42) mmol/L 和 TG 由(1.82±0.35) mmol/L 降至(1.48±0.25) mmol/L, BMD 由(-2.69±0.17) g/cm² 提高到(-2.26±0.27) g/cm²,与自身治疗前比较亦有显著性差异($P<0.05$)。

与未服用他汀类的 T2DM1 组比较,TC 由(5.02±1.19) mmol/L 降至(3.98±1.21) mmol/L, LDL-C 由(3.52±0.47) mmol/L 降至(2.29±0.42) mmol/L, BMD 由(-3.53±0.43) g/cm² 升到(-2.26±0.27) g/cm² ($P<0.05$);而 T2DM1 组和对照组的 BMD 呈自然下降,前者更为明显。TG 虽有下降,但未达统计学意义。因此,糖尿病患者骨密度下降的速度远远快于非糖尿病患者,对糖尿病进行骨密度的干预治疗显得十分重要。他汀类药物在发挥其积极有效调脂作用的同时,还能使糖尿病患者的骨密度得到提高。这为糖尿病合并骨质疏松的治疗提供了新的手段,但最佳治疗剂量及疗程尚需进一步探讨。

参考文献

- 1 Mundy G, Garrett K, Harris S, et al. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. Science, 1999, 286:1946-1949.
- 2 Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res, 1994, 9:1137-1139.
- 3 Maeda T, Matsunuma A, Kawane T, et al. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 280:874-877.
- 4 叶伟胜, 于顺禄, 王宝通, 等. 辛伐他汀间断给药对去卵巢大鼠成骨作用的初步实验观察. 中华骨科杂志, 2001, 21: 428-432.
- 5 于顺禄, 叶伟胜, 孔德诚, 等. 他汀与二磷酸盐对去卵巢大鼠股骨作用的比较. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8:243-247.
- 6 Woo J, Kasai S, Stern P, et al. Compactin suppresses bone resorption by inhibiting the fusion of pre-fusion osteoclasts and disrupting the actin ring in osteoclasts. J Bone Miner Res, 2000, 15:650-652.
- 7 Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic post menopausal women: a year longitudinal study. Bone, 2003, 32:427-433.
- 8 Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. Inhibitors of hydroxyl-methylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. Lancet, 2000, 355:2185-2188.
- 9 Wang PS, Solomon DH, Mogun H, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. JAMA, 2000, 283:3211-3216.