

度拉糖肽联合骨化三醇治疗2型糖尿病患者合并骨质疏松症患者的效果及对骨代谢指标的影响

赵丹青, 王苏, 张婧婧, 胡斌, 魏晨敏, 左志华

南京市江宁医院内分泌科, 南京 211100

[摘要] **目的** 探讨度拉糖肽联合骨化三醇治疗2型糖尿病(T2DM)合并骨质疏松症患者的效果。**方法** 选取2019年8月至2021年8月南京市江宁医院门诊T2DM合并骨质疏松症女性患者120例,按照随机数字表法分为对照组、研究组,各60例。2组均给予基础治疗干预,对照组采用二甲双胍联合骨化三醇治疗,研究组采用度拉糖肽联合二甲双胍及骨化三醇治疗。比较2组治疗1年后疗效,对比治疗前、治疗1年后血糖水平[空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、体重指数(BMI)]、骨密度(股骨颈、L₁₋₄、全髋)及骨代谢指标[碱性磷酸酶(ALP)、 β -1型胶原羧基末端肽(β -CTX)],统计治疗期间不良反应。**结果** 研究组总有效率(98.33%)高于对照组(85.00%), $P < 0.05$;治疗1年后2组FBG、2hPG、HbA1c、BMI水平低于治疗前,且研究组低于对照组($P < 0.05$);2组骨密度治疗1年后与治疗前相比均升高,且对照组低于研究组($P < 0.05$);2组治疗1年后ALP高于治疗前, β -CTX低于治疗前,且研究组ALP高于对照组, β -CTX低于对照组($P < 0.05$);2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 度拉糖肽联合骨化三醇治疗T2DM合并骨质疏松症疗效显著,能降低血糖水平,改善骨密度与骨代谢指标。

[关键词] 糖尿病,2型;骨质疏松;骨化三醇;二甲双胍;骨密度

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.06.012

Effect of dulaglutide combined with calcitriol on curative effect on bone metabolism in patients with T2DM complicated with osteoporosis

Zhao Danqing, Wang Su, Zhang Jingjing, Hu Bin, Wei Chenmin, Zuo Zhihua

Department of Endocrinology, Nanjing Jiangning Hospital, Nanjing 211100, China

Corresponding author: Zuo Zhihua, Email: zuozhihua20051294@126.com

[Abstract] **Objective** To explore the effect of dulaglutide combined with ossified three alcohol on patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with osteoporosis. **Methods** A total of 120 female patients with T2DM complicated with osteoporosis were selected from the outpatient department of Nanjing Jiangning Hospital from August 2019 to August 2021, and were divided into the reference group and the experimental group according to random number table method, with 60 cases in each group. Both groups were given basic treatment intervention, and the control group was treated with metformin combined with calcitriol, and the study group was treated with dulaglutide combined with metformin and calcitriol. The curative effects of the two groups after 1 year of treatment were compared. After 1 year of treatment, blood glucose levels [fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), Body mass index (BMI)], bone mineral density (femoral neck, L₁₋₄, total hip) and bone metabolism indexes [alkaline phosphatase (ALP), β -Carboxy terminal peptide of type 1 collagen (β -CTX)] were recorded, and adverse reactions during treatment were counted. **Results** The total effective rate (98.33%) of the experimental group was higher than that of the reference group (85.00%), $P < 0.05$. After 1 year of treatment, the levels of FBG, 2 hPG, HbA1c and BMI in the two groups were lower than those before treatment, and those in the experimental group were lower than those in the reference group ($P < 0.05$). BMD in both groups increased after 1 year of treatment compared with before treatment, and the reference group was lower than the experimental group ($P < 0.05$). After 1 year of treatment,

基金项目:江苏省中医药管理局科技项目(JD2019SZXYB08)

作者简介:赵丹青,副主任医师,Email:andyzdq1984@126.com

通信作者:左志华,副主任医师,Email:zuozhihua20051294@126.com

ALP was higher than that before treatment, β -CTX was lower than that before treatment, and ALP in the experimental group was higher than that in the reference group, β -CTX was lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Dulaglutide combined with calcitriol is effective in the treatment of T2DM complicated with osteoporosis. It can reduce blood glucose level, improve bone mineral density and bone metabolism.

[**Keywords**] Diabetes mellitus, type 2; Osteoporosis; Calcitriol; Metformin; Bone density

2 型糖尿病 (T2DM) 是临床常见代谢性疾病,且近年来患病率呈逐渐升高趋势,骨质疏松症是 T2DM 常见合并症,易被其他症状掩盖,导致骨折发生率高,同时治疗难度大,会严重影响患者生活质量^[1-2]。目前,临床多给予患者常规健康教育、降糖、补钙干预,同时积极采用药物治疗,其中骨化三醇能促进钙剂的吸收,是治疗骨质疏松症的临床常用药物^[3-4]。度拉糖肽是新型人胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂,能促进胰岛素分泌、减轻体重,并通过多种途径影响骨代谢,因此度拉糖肽能在控制血糖的同时缓解由 T2DM 引起的骨质疏松^[5-6]。度拉糖肽联合骨化三醇应用于临床的相关研究较少,基于此本研究选取 T2DM 合并骨质疏松症患者作为研究对象,探讨度拉糖肽联合骨化三醇的治疗效果。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 8 月至 2021 年 8 月南京市江宁医院门诊 T2DM 合并骨质疏松症患者 120 例,按照随机数字表法分为对照组与研究组,各 60 例。其中研究组 60 例,年龄 54 ~ 73 (63.2 ± 3.6) 岁, T2DM 病程 3 ~ 10 (6.23 ± 2.18) 年, 体重指数 23.6 ~ 29.9 (26.15 ± 2.10) kg/m²; 对照组 60 例, 年龄 56 ~ 73 (63.5 ± 3.5) 岁, T2DM 病程 3 ~ 11 (6.55 ± 2.24) 年, 体重指数 23.1 ~ 30.1 (26.22 ± 2.07) kg/m²。2 组基线资料差异无统计学意义,具有可比性 ($P > 0.05$)。本研究方案经南京市江宁医院医学伦理委员会同意 (编号: NJJNYLS201906013), 所有患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: 均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[7] 中 T2DM 诊断标准; 均符合《中国人骨质疏松症诊断标准专家共识 (第三稿·2014 版)》^[8] 中骨质疏松症诊断标准; 治疗依从性良好; 完全停止月经来潮。排除标准: 合并糖尿病急慢性并发症; 1 型糖尿病; 严重心、肝、肾、肺等重要脏器功能障碍; 近 1 个月服用过激素等对骨代谢有影响的药物; 合并恶性肿瘤; 精神异常无法配合治疗检查; 严重过敏性疾病或对本研究药物过

敏; 有高脂血症或胰腺炎病史者。

1.3 研究方法 常规给予糖尿病健康教育, 并制定科学膳食计划, 对患者进行运动及饮食指导; 均衡膳食, 食用富含钙及适量蛋白质类食物, 避免酗酒、吸烟并慎用骨代谢药物, 采取防止跌倒措施; 另外控制血糖水平, 口服钙剂与维生素维持骨健康。患者和医生共同建立患者监测系统, 由医生制定治疗计划, 对患者的运动、饮食, 是否吸烟或使用骨代谢药物、防止跌倒措施和是否按时口服钙剂与维生素进行监测, 患者则需定时更新监测记录, 医生根据监测记录了解患者情况, 对患者的治疗效果进行评估, 并及时调整治疗计划和药物剂量。2 组均连续治疗 1 年。

1.3.1 对照组 采用二甲双胍 (亚宝药业太原制药有限公司) 联合骨化三醇 [正大制药 (青岛) 有限公司] 治疗, 二甲双胍口服, 0.25 g/次, 若血糖改善效果不明显可改为 0.5 g/次, 2 次/d; 骨化三醇口服, 0.25 μ g/次, 1 次/d。

1.3.2 研究组 采用度拉糖肽 (Eli Lilly Nederland B. V., 美国) 联合二甲双胍及骨化三醇治疗, 用法用量同对照组, 度拉糖肽皮下注射, 0.75 mg/次, 1 次/周; 若血糖改善效果不明显可改为 1.50 mg/周。2 组均连续治疗 1 年。

1.4 观察指标 (1) 疗效判定。治疗 1 年后评估, 其中血糖指标恢复正常空腹血糖 (FBG, 3.9 ~ 6.1 mmol/L)、餐后 2 h 血糖 (2 hPG, ≤ 7.8 mmol/L)、糖化血红蛋白 (HbA1c, 4% ~ 6%), 骨密度 (股骨颈) 增加为显效; 血糖指标与骨密度明显改善为有效; 未达到上述标准为无效^[9]。显效、有效计入总有效。显效: FBG < 6.1 mmol/L, 2 hPG < 8.3 mmol/L, HbA1c 下降至 6.2% 以下, 骨密度 T 值 ≥ -1.0 SD; 有效: FBG > 3.9 mmol/L, 2 hPG < 10.0 mmol/L, HbA1c 下降至 10% 以下, 骨密度 -2.5 SD < T 值 < -1.0 SD; 无效: 治疗后症状无明显改善, FBG、2 hPG、HbA1c 无下降或未达到上述标准, 骨密度无提高或未达到上述标准。(2) 血糖水平 (FBG、2 hPG、HbA1c)。治疗前、治疗 1 年后在患

者空腹、餐后2 h时采集静脉检测血糖,用美国伟伦血糖检测仪(型号:ABPM6100)检测FBG、2 hPG水平,采用上海涵医医疗器械有限公司糖化血红蛋白分析仪(型号:CS2000)检测HbA1c。(3)骨密度。治疗前、治疗1年后采用Excel双能X线骨密度仪(美国NORLAND公司)测定L₁₋₄、股骨颈、全髌关节骨密度。(4)骨代谢指标[碱性磷酸酶(ALP)、β-1型胶原羧基末端肽(β-CTX)]。采集空腹静脉血3 mL,离心分离得到血清(3 000 r/min,5 min),采用ELISA法测定,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。(5)治疗期间不良反应。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计数资料以例数与百分比表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内行配对 t 检验,组间行独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 研究组总有效率(98.33%)高于对照组(85.00%), $P < 0.05$ 。见表1。

表1 2组2型糖尿病合并骨质疏松症患者治疗效果比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
研究组	60	31(51.67)	28(46.67)	1(1.67)	59(98.33)
对照组	60	27(45.00)	24(40.00)	9(15.00)	51(85.00)

注:2组总有效率比较, $\chi^2 = 1.788, P = 0.019$ 。

表2 2组2型糖尿病合并骨质疏松症患者治疗前后血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG (mmol/L)		2 hPG (mmol/L)		HbA1c (%)		BMI (kg/m ²)	
		治疗前	治疗1年后	治疗前	治疗1年后	治疗前	治疗1年后	治疗前	治疗后
研究组	60	11.82 ± 2.10	5.31 ± 0.85 ^a	15.47 ± 3.52	7.29 ± 1.08 ^a	10.12 ± 1.85	6.48 ± 1.17 ^a	26.15 ± 2.10	20.23 ± 1.26
对照组	60	11.93 ± 2.13	7.29 ± 1.09 ^a	14.71 ± 3.50	9.87 ± 1.67 ^a	10.07 ± 1.79	8.41 ± 1.29 ^a	26.22 ± 2.07	23.37 ± 1.52
t 值		0.285	11.096	1.186	10.049	0.150	8.584	0.184	12.319
P 值		0.776	<0.001	0.238	<0.001	0.881	<0.001	0.854	<0.001

注:FBG为空腹血糖;2 hPG为餐后2 h血糖;HbA1c为糖化血红蛋白;BMI为体重指数;与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 2组2型糖尿病合并骨质疏松症患者治疗前后骨密度比较($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

组别	例数	股骨颈		L ₁₋₄		全髌	
		治疗前	治疗1年后	治疗前	治疗1年后	治疗前	治疗1年后
研究组	60	0.60 ± 0.16	0.74 ± 0.18 ^a	0.67 ± 0.11	0.77 ± 0.12 ^a	0.75 ± 0.10	0.82 ± 0.12 ^a
对照组	60	0.61 ± 0.17	0.63 ± 0.17 ^a	0.68 ± 0.12	0.70 ± 0.11 ^a	0.74 ± 0.11	0.76 ± 0.11 ^a
t 值		0.332	3.441	0.476	3.331	0.521	2.855
P 值		0.741	0.001	0.635	0.001	0.603	0.005

注:与同组内治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 血糖水平 2组治疗1年后FBG、2 hPG、HbA1c、BMI水平低于治疗前,且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 骨密度 2组骨密度(股骨颈、L₁₋₄、全髌关节)治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗1年后与治疗前相比均升高,差异有统计学意义,且对照组低于研究组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 骨代谢指标 2组治疗1年后ALP高于治疗前,β-CTX低于治疗前,且研究组ALP高于对照组,β-CTX低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.5 不良反应 研究组发生不良反应(恶心呕吐、低血糖、腹泻)6例(10%),对照组发生不良反应9例(15%),组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

T2DM导致骨质疏松症的原因包括:一是T2DM患者代谢功能异常,机体血糖升高,会增加成骨细胞中活性氧表达,降低ALP活性,骨生成减少^[10];二是胰岛素刺激成骨细胞表面受体,促进其氨基酸蓄积及骨胶原合成,有助于骨成形,而T2DM患者因胰岛素敏感性降低或分泌不足,从而导致骨质疏松症的发生^[11]。临床治疗多以控制血糖水平、补钙、补充维生素为主,并在此基础上给予药物治疗,其中骨化三醇能从多方面促进骨的吸收,一方面能促进肾脏对钙磷的吸收,提高血液中钙、磷浓度,为骨质改善提供基础^[12-13];另一方面还能刺激原有破骨细胞

表 4 2 组 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者治疗前后骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALP(U/L)		β -CTX($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗 1 年后	治疗前	治疗 1 年后
研究组	60	95.89 \pm 9.26	112.15 \pm 11.05 ^a	1.32 \pm 0.24	0.69 \pm 0.15 ^a
对照组	60	96.21 \pm 9.89	103.74 \pm 10.08 ^a	1.28 \pm 0.22	0.92 \pm 0.18 ^a
<i>t</i> 值		0.183	4.355	0.952	7.604
<i>P</i> 值		0.855	<0.001	0.343	<0.001

注:ALP 为碱性磷酸酶; β -CTX 为 β -1 型胶原羧基末端肽;与同组治疗前比较,^a*P* < 0.05。

的活性,并加速新的破骨细胞的形成,促进骨的吸收^[14-15]。有研究^[16]显示,GLP-1 受体激动剂能通过多种途径影响骨代谢过程,而度拉糖肽属于一种 GLP-1 类似物,具有相同作用。本研究采用度拉糖肽联合骨化三醇治疗 T2DM 合并骨质疏松症,结果显示研究组总有效率(98.33%)高于对照组(85.00%),治疗 1 年后 2 组 FBG、2 hPG、HbA1c、BMI 水平低于治疗前,且研究组低于对照组(*P* < 0.05),提示度拉糖肽联合骨化三醇治疗 T2DM 合并骨质疏松症疗效显著,能降低血糖水平。分析其原因为,度拉糖肽能促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素的分泌及肝糖的输出,加强外周细胞利用葡萄糖,从而改善胰岛素抵抗作用,降低血糖水平^[17];同时能减少因高糖引发的渗透压利尿所致的镁钙丢失,降低破骨细胞活性;还能通过核因子 κ B 受体配体活化因子途径影响骨质代谢^[18]。2 组骨密度治疗 1 年后与治疗前比较均升高,且对照组低于研究组(*P* < 0.05),表明该治疗方案在改善 T2DM 合并骨质疏松症患者的骨密度方面具有显著的疗效。也表明该治疗方案有助于减轻患者骨质疏松症相关的症状和并发症,提高患者的生活质量。同时,也为临床治疗提供了一种新的治疗方案。

ALP 是反映成骨细胞活性的重要骨代谢指标,而 β -CTX 是骨吸收及破骨细胞活性的标志物,骨质疏松症患者中 ALP 会出现一定程度降低,但 β -CTX 呈升高趋势^[19-20]。本研究对上述指标治疗前后的水平进行分析,结果显示 2 组治疗 1 年后 ALP 高于治疗前, β -CTX 低于治疗前,且研究组 ALP 高于对照组, β -CTX 低于对照组(*P* < 0.05),提示度拉糖肽联合骨化三醇能发挥协同作用,共同促进成骨细胞代谢,增加骨密度,并抑制破骨细胞活性,从而改善骨密度,有助于骨的形成^[21]。而 2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),表明度拉糖肽安全性较高。

综上所述,度拉糖肽联合骨化三醇治疗 T2DM 合并骨质疏松症疗效显著,能降低血糖水平,改善骨密度与骨代谢指标,安全性高。

参 考 文 献

- [1] PASCHOU S A, VRYONIDOU A. Diabetes mellitus and osteoporosis[J]. *Minerva Endocrinol*, 2020, 44(4):333-335.
- [2] MA H, WANG X, ZHANG W, et al. Melatonin suppresses ferroptosis induced by high glucose via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in type 2 diabetic osteoporosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 4(15):1-18.
- [3] VIETH R. Vitamin D supplementation; cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2020, 74(11):1493-1497.
- [4] 卢广民, 周生艳, 徐剡. 降钙素联合骨化三醇胶丸对糖尿病合并骨质疏松症的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(1):103-106.
- [5] 姚虎, 邹俊杰. 度拉糖肽对 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者糖代谢、骨代谢的影响[J]. *中国临床医学*, 2020, 27(5):801-805.
- [6] 范晓琳, 杨小华, 刘华, 等. 度拉糖肽联合密盖息鼻喷剂治疗 2 型糖尿病合并骨质疏松患者的疗效及对炎症和脂肪因子影响的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(2):108-112.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
- [8] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9):1007-1010.
- [9] 林兰. 糖尿病中西医结合诊疗规范[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2010:89-90.
- [10] SI Y H, WANG C Y, GUO Y, et al. Prevalence of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the chinese mainland: a systematic review and meta-analysis[J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(7):1203-1214.
- [11] FANG P, SHE Y, HAN L, et al. A promising biomarker of elevated galanin level in hypothalamus for osteoporosis risk in type 2 diabetes mellitus[J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 194:111427.
- [12] 于龙, 王亮. 老年骨质疏松症现状及进展[J]. *中国临床保健杂志*, 2022, 25(1):6-11.
- [13] 刘君英, 阎德文, 柴杰, 等. 唑来膦酸联合骨化三醇对骨质疏松症患者骨代谢及骨密度的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 31(15):1-4.