

· 药物与临床 ·

## 1 例 2 型糖尿病伴骨质疏松患者的药学监护

骆锦前, 陆松伟, 田 涇, 虞慧华 (海军军医大学第一附属医院药学部, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 探讨糖尿病合并骨质疏松患者的疾病特点及药学监护要点, 为临床合理有效用药提供参考。方法 临床药师通过参与 1 例 2 型糖尿病伴骨质疏松患者的用药分析, 结合患者疾病特点及病理特征, 并提出药学建议, 协助治疗方案的优化。结果 治疗方案重整及药学监护后, 患者的治疗效果得到明显改善。结论 糖尿病性骨质疏松发病机制复杂, 当前的治疗以降血糖联合抗骨质疏松药物为主, 通过慢病用药管理、药学监护, 可以促进合理用药。

**[关键词]** 糖尿病; 骨质疏松; 糖尿病性骨质疏松; 慢病用药管理; 药学监护

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-2024(2022)05-0473-04

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202110024

## Pharmaceutical care of a patient with type 2 diabetes and osteoporosis

LUO Jinqian, LU Songwei, TIAN Jing, YU Huihua (Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the disease characteristics and key factors of pharmaceutical care in patients with diabetes and osteoporosis, and provide references for clinical rational and effective medication. **Methods** Clinical pharmacist participated in the drug analysis of a patient with type 2 diabetes and osteoporosis. The pharmaceutical recommendations were proposed to assist physicians in optimizing the treatment plan, combined with the patient's disease characteristics and pathological characteristics. **Results** After the reorganization of the treatment plan and pharmaceutical care, the patient's treatment effect had been significantly improved. **Conclusion** The pathogenesis of diabetic osteoporosis is complex. The current treatment is based on hypoglycemic combined with anti-osteoporosis drugs. Through chronic disease drug management and pharmaceutical monitoring, rational drug use could be promoted.

**[Key words]** diabetes; osteoporosis; diabetic osteoporosis; chronic disease medication management; pharmaceutical care

随着当代社会老龄化发展与生活方式的改变, 2 型糖尿病 (T2DM) 和骨质疏松 (OP) 的发病率均呈增长趋势, 是常见的两大慢性疾病, 严重影响患者的生活质量和预期寿命<sup>[1]</sup>。大量临床研究表明 2 型糖尿病患者的骨折风险明显增加, 而且 T2DM 患者病程越长, 骨质疏松的风险越高, 糖尿病患者若血糖控制不佳, 长期处于高血糖状态会引起骨代谢紊乱, 最终导致糖尿病性骨质疏松 (DOP), 是糖尿病患者常见的严重并发症之一<sup>[2-3]</sup>。DOP 主要表现为骨密度 (BMD) 低、骨脆性增加、骨质量下降和骨折风险增加等, 但它的发病机制目前尚不明确, 可能与高血糖、氧化应激、晚期糖基化产物及微血管病变等有关<sup>[4-5]</sup>。虽然在临床中糖尿病和骨质疏松常被认为是两个相互独立的疾病, 但它们之间存在着相互关系, 笔者通过分析、探讨 1 例糖尿病伴

骨质疏松患者的药物治疗方案, 以期为临床积极防治 DOP 提供治疗参考。

### 1 病例资料

患者, 女性, 77 岁, 身高 155 cm, 体重 55 kg, BMI 22.89 kg/m<sup>2</sup>。患者于 20 多年前无明显诱因出现易饥、多食, 多饮、多尿、多汗、消瘦, 心慌、手抖等症状, 未予重视, 后出现头晕、视物旋转, 至当地医院就诊, 诊断“2 型糖尿病”, 口服降糖药治疗, 具体不详, 血糖得到控制。2010 年患者因血糖控制不佳改为精蛋白锌重组人胰岛素降糖治疗, 并根据血糖变化调整用量, 血糖维持在餐后 12 ~ 13 mmol/L。但患者 2 年前开始出现四肢肢端麻木, 呈持续性症状; 并于 1 年前出现腰部酸痛, 伴左下肢放射痛, 右侧偶有累及。外院 MRI 检查示: 腰椎退行性改变, 腰骶椎间盘膨出, 部分椎体压缩, 骨质疏松; 未予以重视, 近半个月来加重, 行走困难。遂于 2020 年 10 月 20 日入长海医院内分泌科就

**[作者简介]** 骆锦前, 药师, Email: jinqianluo1990@163.com

**[通信作者]** 陆松伟, 主管药师, 研究方向: 药剂学, Email: chinalsw2000@sina.com

诊,入院后完善相关检验检查,X线片检查示:胸腰段椎体多发陈旧性压缩骨折改变,骨密度:T=-4.0;糖化血红蛋白:11.0%;尿常规检查(2020-10-21):尿葡萄糖(+++);尿蛋白质(+);总胆红素35.00  $\mu\text{mol/L}$ ;直接胆红素16.00  $\mu\text{mol/L}$ ;天门冬氨酸氨基转移酶89U/L; $\gamma$ -谷氨酰基转移酶250 U/L,肌酐:76  $\mu\text{mol/L}$ 。既往史:自诉腰椎有外伤后压缩骨折病史,具体不详;心脏偶有不适,5年前曾于外院诊断为“冠心病”,自服麝香救心丸后可缓解;病史:自述患有“慢性胃炎”8年;20年前曾因“胆囊结石、胆囊炎”于外院行胆囊切除术。初始诊断:①2型糖尿病;②骨质疏松;③腰椎管病理性骨折,腰椎管狭窄;④冠状动脉粥样硬化心脏病;⑤慢性胃炎;⑥胆囊切除术后。

## 2 治疗经过

患者入院后,给予精蛋白锌重组人胰岛素降血糖治疗,血糖依旧偏高,调整胰岛素剂量,同时加用口服降糖药阿卡波糖片50 mg, tid和二甲双胍片0.425 g, bid,血糖控制良好;患者骨质疏松严重,胸腰椎多发压缩性改变,考虑患者目前骨质情况较差,手术风险较大,建议先行保守治疗,佩戴支具,药物治疗,使用唑来膦酸盐注射液5 mg, ivgtt抗骨质疏松治疗,并给予阿法骨化醇软胶囊0.25  $\mu\text{g}$  po bid及氨基酸钙片600 mg po bid补钙;腺苷钴胺注射液(福欣康林)3 mg ivgtt qd,前列地尔注射液10  $\mu\text{g}$  ivgtt qd,改善血管病变;使用奥美拉唑肠溶胶囊20 mg po bid护胃;使用注射用还原型谷胱甘肽1.2 g ivgtt qd,进行保肝等辅助治疗。经过12 d治疗,患者血糖控制良好,腰痛较前有缓解,予以出院。

## 3 药学监护

本病例患者是一位老年女性,BMD评分为-4.0,糖尿病病史20余年,既往有骨折病史,提示严重骨质疏松,具有骨折高危风险,使用唑来膦酸盐注射液静脉滴注治疗符合患者的用药需求。临床药师对唑来膦酸盐(密固达)进行重点监护:①使用前评估肾功能情况,不推荐严重肾功能不全患者使用(肌酐清除率 $<35$  ml/min),避免加重肾功能损害,对于有肾功能损害,应谨慎同时使用其他对肾功能有害的药物;②因唑来膦酸能快速对骨转换起效,可导致低血钙,所以使用期间需要监测血钙,对于低血钙患者,在使用唑来膦酸时,需要补充足量的钙剂和维生素D;③使用时不能与其他钙剂或其

他二价离子注射剂同时使用,必须通过单独的输液管恒量恒速输注,滴注时间不得少于15 min;④关注可能发生的不良反应,常见的比如发热、肌痛、流感样症状、关节痛、头痛等,绝大多数出现于用药后3d内,所以密切关注患者注射该药3d内的反应;为避免发生以上这些一过性不良反应,短时间服用对乙酰氨基酚或布洛芬,可降低用药后症状的发生率。该患者肾功能正常,根据常规剂量使用,通过药学监护,该患者未发生药物不良反应。

## 4 分析与讨论

### 4.1 糖尿病伴骨质疏松患者特点

骨质疏松治疗常使用BMD评分和骨折作为骨质疏松风险的指标,研究表明BMD评分为-1.6的T2DM老年女性与BMD评分为-2.5的非糖尿病女性的髌部骨折风险相同。研究显示,骨形成与骨微环境均会受到糖尿病的影响而发生整体改变<sup>[6]</sup>。T2DM患者骨密度下降的发生率高达50%~75%,骨折发生率也随之增高<sup>[7-8]</sup>,而且T2DM患者病程越长,骨质疏松风险越高。T2DM患者普遍存在胰岛素抵抗,随病程发展,长期高血糖状态会造成其骨骼肌、脂肪组织的葡萄糖利用减少,改变骨骼结构,并使骨细胞内大量氨基酸堆积,引发钙盐沉积,最终导致骨钙素合成减少,而造成骨质疏松<sup>[9]</sup>。且长期血糖异常升高也可导致维生素D代谢异常,对人体骨代谢过程产生影响<sup>[10]</sup>;另外,2型糖尿病的多饮、多食、多尿及体重减轻和糖尿病肾病会增加钙质从尿液排出,导致低钙血症<sup>[11]</sup>;此外,有研究表明,老年女性DOP骨折的发病率较男性显著升高,这可能与随着年龄增长,炎症因子和氧化应激产物生成增加,以及内源性雌激素减少等有关<sup>[12]</sup>。本病例患者是糖尿病伴骨质疏松患者,并同时存在多个骨质疏松高危因素,比如:高龄、女性患者、既往骨折史等,所以需要更加关注该患者的治疗效果,加强对其血糖的控制,并且合理使用抗骨质疏松药物,及时补充钙剂,减缓病情的进展,从而降低致残率和致死率。

### 4.2 唑来膦酸注射液在糖尿病骨质疏松患者中的应用

目前临床抗骨质疏松的治疗手段从病理机制上主要是抗骨吸收治疗和促合成治疗。双膦酸盐为防治骨质疏松症的一线用药,是焦磷酸盐的类似物,通过与骨骼中羟磷灰石结晶结合,可特异性结合到骨转换活跃的骨表面,抑制破骨细胞的成熟及其功能、促进破骨细胞凋亡,从而抑制骨吸收、减

少骨丢失、使骨量增加,来降低发生骨折的风险<sup>[13]</sup>。阿仑膦酸钠和唑来膦酸盐为目前临床最常用的双膦酸盐,其中阿仑膦酸钠是用于预防和治疗骨质疏松的口服药物,唑来膦酸盐为第三代双膦酸盐类药物,适用于治疗因骨质疏松而产生的骨痛、骨密度下降等情况,尤其是适用于女性绝经后骨质疏松的静脉用药物。Schwartz等<sup>[14]</sup>通过对双膦酸盐在糖尿病中的抗骨折功效研究发现糖尿病妇女接受唑来膦酸每年一次的骨折风险试验(HORIZO N-PFT),对比试验组和安慰剂治疗组,非椎骨骨折的相对风险是0.52(95%CI 0.33~0.80),形态学椎体骨折的相对风险为0.34(95%CI 0.18~0.67),结果表明双膦酸盐对于BMD T评分 $\leq -2.5$ 的糖尿病患者的非椎骨骨折的治疗可以实现明确的降低骨折风险。另有研究表明<sup>[15-16]</sup>,注射唑来膦酸治疗骨质疏松症患者比口服阿仑膦酸盐更有效地增加髌和腰椎部位的BMD,且唑来膦酸给药间隔是每年一次,能使患者顺应性提升,对于提高治疗效果具有重要意义。

#### 4.3 钙剂及维生素D的选择

该患者存在严重的骨质疏松,需要结合患者自身病理特征选择合适的钙剂和维生素D产品,市面上的钙剂种类很多,含钙量及吸收度均不一样。氨基酸钙是一种螯合钙,具有适中的结合常数,结构稳定,通过氨基酸运载系统而被吸收,在血液中形成一种缓冲的流动钙,在需要钙的地方能缓慢的释放钙离子,有效的保证了生物利用度。维生素D3在体内需经肝脏25 $\alpha$ 羟化酶活化后,再经肾脏1 $\alpha$ 羟化酶活化才能发挥作用,阿法骨化醇为已经体外1 $\alpha$ 羟基酶活化的1 $\alpha$ -(OH)-D3,进入体内后,需经肝脏代谢,转化为活性维生素D3。考虑到该患者肝功能异常状态下可能会影响阿法骨化醇在体内的吸收,从而影响患者血钙水平及体内活性维生素D的水平。因此,临床药师建议将阿法骨化醇改为骨化三醇更符合患者的用药需求,因为骨化三醇是活性维生素D,其主要成分为1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3,在体内可直接发挥药理作用,促进钙的吸收和利用,但在补钙期间,注意定期监测血钙水平,临床医生采纳药师建议进行用药方案优化。

#### 5 小结

该患者是一位糖尿病伴有骨质疏松的患者,其糖尿病病史较长,且长期血糖控制不佳,糖尿病性骨质疏松可能性大。患者联合使用长效胰岛素和口服降糖药控制血糖,通过多次胰岛素剂量调整,

患者餐后2h血糖控制在7.0 mmol/L左右;患者使用唑来膦酸抗骨质疏松,唑来膦酸每年静脉滴注一次,其起效时间需要2~3个月,使用期间适当补钙和维生素D有利于促进骨矿化,但需要注意定期监测血钙、骨密度等;另外,该患者是绝经后的老年女性,由于雌激素分泌减少,骨折的发病率也显著增加,建议定期检测雌激素水平。该患者在内分泌科进行药物治疗后,病情得到改善,予以出院,考虑患者需长期治疗糖尿病及骨质疏松,嘱其定期到医院随访。

随着糖尿病患者数量的不断增加,DOP的防治逐渐引起关注,但DOP的发病机制复杂,由于其发病隐匿,临床中容易被忽视,不仅降低患者生活质量,也给社会 and 患者带来经济负担,因此在糖尿病早期加强综合管理有助于预防骨质疏松,这在慢病管理中需要予以重视<sup>[17]</sup>。目前人们对DOP的认识尚有限,有待更深入的探讨DOP的发病机制,对未来积极防治糖尿病性骨折等提供理论基础。当前对DOP的治疗以有效的降血糖药物联合抗骨质疏松药物进行治疗,对于糖尿病病程较长的患者需要加强对血糖的控制,虽然骨质疏松是不可逆的,但是骨质疏松的进程可以通过药物来延缓。除了合理使用药物外,还应加强患者的饮食控制,这对于糖尿病患者来说也是尤为重要的,但不可忽视的是骨质疏松需要补充足够的钙,所以在食物选择上应多摄入富含钙元素的水果和蔬菜,比如虾皮、紫菜、豆制品等,适当的光照有利于钙的吸收<sup>[18]</sup>。DOP当前的治疗方式较单一,更多基因分子水平的治疗和诊断方法亟待发现<sup>[19]</sup>。

#### 【参考文献】

- [1] 胡治勇,崔龙,董晓颖,等.糖尿病患者骨质疏松评估、危险因素及相关机制的研究进展[J]. *重庆医学*, 2020, 49(4): 660-664.
- [2] ALAM, JAFARIRM, DEHPOURAR. Diabetes mellitus and osteoporosis correlation: challenges and hopes[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(9): 984-1001.
- [3] 吕茵,周围,何文娜,等.2型糖尿病合并骨质疏松影响因素研究[J]. *新医学*, 2020, 51(1): 33-36.
- [4] 黄燕霞,梅思.糖尿病性骨质疏松的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(1): 182-187.
- [5] 倪利华.糖尿病性骨质疏松症的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(7): 1897-1901.
- [6] PASCHOU S A, DEDE A D, ANAGNOSTIS P G, et al. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management[J]. *J ClinEndocrinolMetab*, 2017, 102(10): 3621-3634.
- [7] 李弘磊,杨涛,范红旗.2型糖尿病合并骨质疏松的相关因素

- 分析[J]. *中国医药*, 2015, 10(5): 644-648.
- [8] POIANA C. Osteoporosis and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *ActaEndo (Buc)*, 2019, 15(2): 231-236.
- [9] 易云平, 张思伟, 潘虹. 老年2型糖尿病骨质疏松相关因素分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(1): 59-61,111.
- [10] ARDAWI M S M, AKHBAR D H, ALSHAIKH A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes[J]. *Bone*, 2013, 56(2): 355-362.
- [11] 韩栋, 王奔, 卢晓栋, 等. 中老年2型糖尿病患者发生骨质疏松的影响因素[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2020, 28(2): 149-151.
- [12] XU H, WANG Z D, LI X R, et al. Osteoporosis and osteopenia among patients with type 2 diabetes aged  $\geq 50$ : role of sex and clinical characteristics[J]. *J Clin Densitom*, 2020, 23(1): 29-36.
- [13] 郑倩莲, 徐家林. 唑来膦酸注射液在糖尿病骨质疏松患者中的实施意义[J]. *糖尿病新世界*, 2020, 23(16): 78-80.
- [14] SCHWARTZ A V. Efficacy of osteoporosis therapies in diabetic patients[J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(2): 165-173.
- [15] SEALAND R, RAZAVI C, ADLER R A. Diabetes mellitus and osteoporosis[J]. *CurrDiabetes Rep*, 2013, 13(3): 411-418.
- [16] 赵蕾, 王立, 鲁梅花, 等. 唑来膦酸与阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的效果和安全性比较[J]. *中国综合临床*, 2017, 33(12): 1134-1137.
- [17] KURRA S, FINK D A, SIRIS E S. Osteoporosis-associated fracture and diabetes[J]. *EndocrinolMetabClinN Am*, 2014, 43(1): 233-243.
- [18] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(12): 1541-1567.
- [19] 孙军平, 徐向阳, 吕刚. 糖尿病性骨质疏松症的治疗进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(13): 2634-2638.
- [收稿日期] 2021-10-12 [修回日期] 2022-01-21  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 445 页)

### 【参考文献】

- [1] SZEKANECZ Z, KOCH A E. Successes and failures of chemokine-pathway targeting in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 5-13.
- [2] 王海燕, 覃慧林, 张永峰, 等. 木瓜三萜对佐剂性关节炎大鼠关节滑膜组织中Akt, NF- $\kappa$ B和促炎因子的表达影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5): 141-146.
- [3] PETCHI R R, PARASURAMAN S, VIJAYA C, et al. Antiarthritic activity of a polyherbal formulation against Freund's complete adjuvant induced arthritis in Female Wistar rats[J]. *J Basic Clin Pharm*, 2015, 6(3): 77-83.
- [4] 姜丹, 吴坚. 中药自拟方联合抗风湿药治疗活动期类风湿关节炎疗效分析与评价[J]. *现代医药卫生*, 2016, 32(22): 3507-3510.
- [5] 陈娜, 张明, 王一飞. 茵连痛风颗粒治疗间歇期痛风性关节炎临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(7): 883-885.
- [6] 吕邵娃, 苏红, 于风明, 等. 类叶牡丹提取物对大鼠佐剂性关节炎治疗作用及机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(2): 164-171.
- [7] 戴卫波, 吴凤荣, 董鹏鹏, 等. 走马胎对类风湿性关节炎模型大鼠踝关节组织病理学的影响[J]. *中药材*, 2017, 40(5): 1203-1207.
- [8] 刘静, 徐玲玲, 徐熠. 痛风颗粒抗痛风有效部位群研究[J]. *中草药*, 2013, 44(5): 590-594.
- [9] 罗尚文, 王燕燕, 张学农, 等. 复方鹿角霜浸膏对佐剂性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. *中成药*, 2018, 40(6): 1253-1258.
- [10] NEGRI L, MAFTEI D. Targeting the prokineticin system to control chronic pain and inflammation[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(32): 3883-3894.
- [11] FRANCHI S, SACERDOTE P, PANERAI A. The prokineticin system: an interface between neural inflammation and pain[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(suppl 1): 27-30.
- [12] FRANCHI S, GIANNINI E, LATTUADA D, et al. The prokineticin receptor agonist Bv8 decreases IL-10 and IL-4 production in mice splenocytes by activating prokineticin receptor-1[J]. *BMC Immunol*, 2008, 9: 60.
- [收稿日期] 2021-03-02 [修回日期] 2021-06-01  
[本文编辑] 李睿旻