

糖尿病与骨质疏松的相关性研究进展

应大文¹, 刘芳²

(1、南华大学, 2、岳阳市二人民医院骨科)

摘要: 糖尿病性骨质疏松症是糖尿病在骨骼系统出现的慢性并发症。高血糖所致的渗透性利尿、晚期糖基化终末产物积聚、胰岛素样生长因子作用不足, 以及胰岛素缺乏、糖尿病其他并发症的影响、部分降糖药物的副作用等, 都可能是引起糖尿病性骨质疏松症的重要因素。因其发病率较高, 后果严重, 须引起临床医师及患者的共同关注。

关键词: 糖尿病; 骨质疏松; 相关性; 研究进展

The association study of diabetic mellitus and osteoporosis

Ying Dawen, LIU Fang. Department of orthopedic surgery, Yueyang Second People's Hospital, South China University, Yueyang 414000, China

Diabetes Osteoporosis (DOP) is chronic complication of diabetes mellitus (DM) in skeletal system, which may be caused by many possible factors, including osmotic diuresis, accumulation of advanced glycosylation end products (AGEs), shortage of insulin, low effect of the insulin-like

作者单位: 1.南华大学医学院 (湖南省衡阳市 421000);
2.湖南省岳阳市二人民医院

基金项目: 湖南省科技厅资助项目 (2012FJ3117)

作者简介: 应大文 (1990-), 男, 硕士研究生, 主要从事骨质疏松相关性研究; E-mail:361384485@qq.com 电话: 15673050868。

通讯作者: 刘芳, 硕士生导师, 主任医师。

growth factor -1 (IGF-1), impacts of other diabetic complications, and side effects of anti-diabetic drugs. Because of the high morbidity and serious consequences, clinicians and patients should pay more attention to DOP.

key words: diabetic mellitus; osteoporosis; association study; research progress

骨质疏松症(OP)是一种需要治疗的疾病，中国大陆地区 40 岁以上人群 OP 发病率为 19.74%^[1],其严重后果是骨折。老年人如因骨质疏松发生髌骨骨折，极易并发各种疾病，12 个月内死亡者超过 2 成，半数以上存活者留有残疾。糖尿病（DM）可并发 OP 已成为不争的事实，并称之为糖尿病性骨质疏松症(DOP)，但其相关性研究尚未得到广泛共识。本文从发病情况、发病机制及防治要点等方面综述近年来的研究进展。

1.糖尿病与骨质疏松及骨折的发病情况

据 2013 年的一项数据表明，中国成人 DM 患病率为 11.6%^[2]。在 DM 患者中,约 1/2~2/3 伴有骨密度降低，其中有近 1/3 的患者可以诊断为 OP。

有关 1 型糖尿病（T1DM）患者骨量减少的观点基本一致，而且认为病程越长减少越严重。相关统计表明：T1DM 患者骨量减少和 OP 的患病率高达 48%~72%；绝经前 T1DM 女性患者的骨折发生率较对照组人群明显增高(37%对 24%)；绝经后妇女 T1DM 患者髌部骨折风险是没有 DM 人群的 12.25 倍。

而 T2DM 与骨密度（BMD）之间的关系目前仍无统一认识，研究结果有升高、减低，也有变化不明显。Abdulameer 等^[3]分析了 47 篇有关 T2DM 和 BMD 的相关性文献，26 篇认为增加，13 篇降低，另外有 8 篇显示正常或与对照组无明显变化。但大量研究表明,即使部分 T2DM 患者拥有相对较高的 BMD，其骨折风险仍是增加的^[4, 5]。血糖控制较差者骨折风险较非 DM 患者及血糖控制良好者增高 47%~62%^[6]。

对于 T2DM 的这种 BMD 增高而骨折风险反而增加的矛盾现象,解释也不尽相同。Melton 等^[7]通过定量计算体层摄影发现，DM 患者的 BMD 增高主要集中在小梁骨部位，皮质影响不大。另有研究发现，DM 患者远端胫骨、桡骨的小梁骨 BMD 含量增高的同时伴有桡骨骨皮质多孔性的增高^[8]。而 Dennison 认为^[9]，T2DM 患者因体内胰岛素抵抗，大量胰岛素通过受体作用于成骨细胞（OB），有利于骨的形成和密度增加。但后期由于胰岛素完全缺乏，使之骨的吸收大于形成，最终 BMD 减低，引起 OP。

关于 DOP 引起骨折的高风险部位，国内相关研究表明，BMD 平均值最低的部位是股骨近端，且在各部位中阳性率最高，其次是腰椎。可能与这些部位的松质骨比例较高，其骨代谢率也较高，对糖尿病环境的影响较为敏感有关，Koh 等^[10]研究表明，T2DM 患者脊椎和髌部骨折发生率明显高于正常人 1.7~2.2 倍，且与病程长短有关，≥15 年者风险增加 2.0~3.4 倍。

2.DOP 发病机制的相关性因素

[在此处键入]

2.1 高血糖毒性

2.1.1 渗透性利尿 高血糖引起的渗透性利尿是 DM 的主要症状之一，促使大量的钙、磷、镁等从尿液中排出，导致血清钙、磷浓度降低，电解质紊乱。随病程的延长而发生骨质脱钙，BMD 下降,引起 OP。

2.1.2 晚期糖基化终末产物(AGEs)增多 AGEs 是过量的糖和蛋白质结合的产物。长期高血糖使 AGEs 在体内大量蓄积^[11]，并且通过多种途径促使 OP 发生：①大量的 AGEs 沉积于骨胶原表明，阻碍生长因子的粘附，影响骨的形成。②调节细胞外信号^[12]、诱导活性氧(ROS)形成^[13, 14]、及抑制间充质干细胞增殖^[15]等多种方式阻止 OB 增殖分化。③通过受体（RAGE）与多种细胞结合加速形成骨吸收因子，有利于破骨细胞（OC）分化成熟及活性增加。⑤增加肾小球基底膜的通透性，尿钙磷丢失加重。⑥改变骨结构的，使其强度的下降^[16]。

有研究表明，糖尿病小鼠的骨密度及强度随体内 AGEs 水平的升高而降低。Dong 等^[17]通过自体荧光强度测定发现，当骨骼标本中的 AGEs 积聚到一定强度时，骨表面的吸收小孔密度即显著增高，提示 OC 的骨吸收活动受到 AGEs 浓度的影响。

2.1.3 胰岛素样生长因子(IGF)作用不足 IGF 因其结构与胰岛素类似而得名，也被称为“生长激素介质”。现在已知的包括 IGF-1 和 IGF-2 两种。IGF-1 可促进 OB 增殖、分化、成熟。高血糖状态下，IG

F 合成和释放减少，骨形成减少，导致 OP。IGF-2 的作用机制不甚清楚，但有实验发现其水平与 OP 患者的 BMD 存在正相关。

2.2 胰岛素缺乏

胰岛素缺乏对 DOP 的影响主要在于：①蛋白质、糖和脂肪代谢障碍，影响骨胶原蛋白合成。②影响 OB 核酸合成，导致 OB 数目减少^[18]。④骨钙素(BGP)的合成减少，骨转换受阻，矿化速率下降。研究表明，不论 T1DM 还是 T2DM 患者均处于低骨转换率状态。⑤肾小管重吸收下降，尿中钙、磷丢失增加。⑥1,25-(OH)2D3 合成减少，钙、磷不能被肠道充分吸收。

有研究发现相同浓度葡萄糖培养基中加入胰岛素干预后，OB 数量明显增加，提示胰岛素可促进骨髓间充质干细胞（BMSC）向 OB 分化，并改善高糖对 BMSC 向 OB 分化的抑制作用。

2.3 糖尿病其他并发症

糖尿病肾病和肝病是其常见的并发症，极易引起 1,25-(OH)2D3 合成减少。1,25-(OH)2D3 不仅能够调控钙、磷代谢，而且可诱导胰腺细胞的自噬,同时诱导淋巴细胞凋亡,从而减轻 T1DM 症状。

糖尿病合并神经血管病变时，加重骨的营养障碍，引起骨代谢异常。研究发现,DM 患者腰椎、髌部各部位 BMD 随下肢血管病变严重程度的加剧而下降。据蓝山眼科研究中表述, DM 视网膜病变均与骨折相关。

2.4 降糖药物

2.4.1 噻唑烷二酮类(TZDs) 这类药物的影响主要在于抑制骨髓间充质干细胞 (BMSC) 向成骨细胞分化, 减少骨的形成。特别是女DM患者, 使用时其骨折风险更大。数据显示, 在老年绝经后女性中, 服用 TZDs 患者骨量较未服用者以每年 0.61% 的速率丢失, 并伴有血清骨钙素水平下降。因此, 有人认为女性 T2DM 患者尤其是绝经后女性应避免使用 TZDs^[19]。

动物研究证明: 给予罗格列酮治疗的小鼠在 8 周时出现骨密度、骨量明显下降以及骨骼微结构的改变。

2.4.2 磺脲类药物 有研究表明, 中、高浓度的磺脲类药物可诱导 OB 发生自噬和凋亡, 降低 OB 分化功能。UK. DPRD 数据显示, 服用磺脲类药物患者骨折风险明显增加。

2.4.3 双胍类 双胍类药物对 OP 的影响与 TZDs 完全相反, 主要在于促使 BMSC 向成骨细胞分化而不是向脂肪细胞分化, 有效防止或延缓 DOP 发生。

2.5 其他相关因素对 DOP 的影响

2.5.1 肥胖与瘦素 Greco 等^[20]认为肥胖是骨质疏松的危险因素。全球妇女骨质疏松症纵向研究(GLOW)在 2011 年将肥胖列为骨折的一项危险因子。M6ndez 等^[21]发现, DM 患者中发病率较高的肥胖因素对 BMD 存在积极影响。

瘦素(LP)是肥胖基因(ob)的编码产物, 常见于肥胖及 DM 个体, 伴随着胰岛素抵抗而出现瘦素水平升高。对骨代谢的调节可通过 R

ANKL/RANK/OPG 系统抑制破骨细胞功能，起到抑制骨吸收的作用。

2.5.2 氧化应激(OS) OS 是由于机体过量产生氧自由基，导致氧化大于抗氧化的一种严重失衡状态，可引发一系列疾病并加速衰老。糖尿病患者代谢紊乱，其内环境极易发生 OS。DM 慢性并发症发病机制的氧化应激(OS)学说始于 2004 年，由 Brownlee 等^[22]提出，此后不断得到验证。有研究发现，OS 状态能够通过多种途径抑制骨髓中 OB 的分化，同时刺激 OC 分化，促进 DOP 的发生和发展。

2.5.3 遗传因素 目前研究认为，某些基因与 DOP 有关，其研究主要集中在一些激素受体及细胞因子基因等。目前，甲状旁腺素、维生素 D 受体、雌激素受体、转化生长因子- β 1-509 (TGF- β 1-509) 以及骨保护素(OPG)等基因多态性与 DOP 的相关性均有报道。

3.DOP 的预防与治疗

DOP 和其他 DM 并发症一样，关键在于早重视、早预防、早治疗。因此，DM 患者早期控制好血糖、合理使用胰岛素、避免使用可能引起 OP 的药物等，是控制或延缓 DOP 发生、降低骨折风险的重要因素；王晓华等^[23]对长沙地区体检人群骨密测量及相关因素研究表明，吸烟与饮酒均是引起骨密度降低的单独危险因素，因此，DM 病人务必戒烟控酒；此外，保持规律生活、适当增加户外运动、以及补充足够的钙剂和维生素 D3 同样不可忽视。

关于 DOP 的治疗，国外学者将抗骨质疏松治疗的峰值骨量临界值定为-2.5SD，即凡小于-2.5SD 的患者均需进行药物干预^[24]。中国

老年学会骨质疏松委员会在 2009 年~2014 年多次提出国内骨质疏松症诊断标准^[25]采用峰值骨量下降-2SD，而不是采用-2.5SD。原因在于中国黄色人种峰值骨量一般较白人女性峰值骨量低 10~15%左右，临床工作中也常发现骨密度尚未下降到-2.5SD 时就出现了很多骨折病例。

在治疗药物方面，双膦酸盐是国际临床骨密度学会（ISCD）推荐的治疗骨质疏松、降低骨折风险的一线药物。在肾功能正常的前提下，同样适应于 DOP 患者^[26]。其中，唑来膦酸疗效肯定^[27]，阿仑膦酸钠低剂量服用可靠实惠^[28]。利噻膦酸钠 150mg 每月 1 次治疗绝经后妇女骨质疏松安全有效^[29]。

综上所述，DOP 发病率高，发生骨折的风险大。目前对其发病机制尚无统一认识，给预防和治疗带来了较大的困难，须引起临床医师和患者共同关注。

参考文献

- [1] 张智海, 刘忠厚, 石少辉, 等. 中国大陆地区以-2.5SD 为诊断的骨质疏松症发病率文献回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015,(01):1-7+24.
 - [2] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013,310(9):948-959.
 - [3] Abdulameer SA, Sulaiman SA, Hassali MA, et al. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know, and what we can do?[J]. Patient Preference Adherence, 2012,6:435-448.
 - [4] Jackuliak P, Payer J, et al. Osteoporosis, fractures, and diabetes[J]. Int J
- [在此处键入]

Endocrinol, 2014,2014:820615.

- [5] Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies[J]. Eur J Epidemiol, 2012,27(5):319-332.
- [6] Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study[J]. Diabetes Care, 2013,36(6):1619-1628.
- [7] Melton LJ 3rd, Riggs BL, Leibson CL, et al. A bone structural basis for fracture risk in diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008,93(12):4804-4809.
- [8] Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010,95(11):5045-5055.
- [9] Dennison EM, Syddall HE, Aihie SA, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance?[J]. Diabetologia, 2004,47(11):1963-1968.
- [10] Koh WP, Wang R, Ang LW, et al. Diabetes and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study[J]. Diabetes Care, 2010,33(8):1766-1770.
- [11] Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus[J]. Osteoporos Int, 2010,21(2):195-214.

- [12] Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, et al. Pentosidine effects on human osteoblasts in vitro[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008,1126:166-172.
- [13] Stolzing A, Sellers D, Llewelyn O, et al. Diabetes induced changes in rat mesenchymal stem cells[J]. *Cells Tissues Organs*, 2010,191(6):453-465.
- [14] Yang K, Wang XQ, He YS, et al. Advanced glycation end products induce chemokine/cytokine production via activation of p38 pathway and inhibit proliferation and migration of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010,9:66.
- [15] Okazaki K, Yamaguchi T, Tanaka K, et al. Advanced glycation end products (AGEs), but not high glucose, inhibit the osteoblastic differentiation of mouse stromal ST2 cells through the suppression of osterix expression, and inhibit cell growth and increasing cell apoptosis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2012,91(4):286-296.
- [16] Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus[J]. *Osteoporos Int*, 2010,21(2):195-214.
- [17] Dong XN, Qin A, Xu J, et al. In situ accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) in bone matrix and its correlation with osteoclastic bone resorption[J]. *Bone*, 2011,49(2):174-183.
- [18] Sealand R, Razavi C, Adler RA. Diabetes mellitus and osteoporosis[J]. *Curr Diab Rep*, 2013,13(3):411-418.
- [19] S Kurra ES. Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and

- osteoporosis-associated fractures[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011,27(5):430-435.
- [20] Greco EA, Fornari R, Rossi F, et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index[J]. Int J Clin Pract, 2010,64(6):817-820.
- [21] PF Shan XPW, H Zhang XZC, Gu W. Bone mineral density and its relationship with body mass index in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus in mainland China[J]. J Bone Miner Metab, 2009,27(2):190-197.
- [22] JM Li AMS. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004,287(5): R1014-30.
- [23] 王晓华. 长沙地区健康体检人群跟骨骨密度测量结果及影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2014, 21(10): 1272-1274.
- [24] Pollycove R, Simon JA. Osteoporosis: screening and treatment in women[J]. Clin Obstet Gynecol, 2012,55(3):681-691.
- [25] 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,(09):1007-1010.
- [26] Kurra S, Fink DA, Siris ES. Osteoporosis-associated fracture and diabetes[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014,43(1):233-243.
- [27] Zhang J, Wang R, Zhao YL, et al. Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis: a meta-analysis[J]. Asian Pac J

Trop Med, 2012,5(9):743-748.

- [28] Li M, Zhang ZL, Liao EY, et al. Effect of low-dose alendronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers in Chinese postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis[J]. Menopause, 2013,20(1):72-78.
- [29] McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, et al. Efficacy and safety of risedronate 150-mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis: 2-year data[J]. Osteoporos Int, 2013,24(1):293-299.