

降糖药对糖尿病患者骨代谢的影响

王博 张秀珍

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)07-0525-04

摘要: 糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组常见的以血浆葡萄糖水平增高为特征的代谢内分泌疾病,无论是1型还是2型糖都可存在不同程度的骨量改变。影响糖尿病骨量的原因有很多,如遗传、环境因素、生活方式、年龄、绝经、药物等。其中降糖药除发挥降糖及心血管保护等有益作用外,还影响着骨的代谢。

关键词: 糖尿病;骨量;药物

Effects of antidiabetic medicine on bone metabolism in diabetic patients WANG Bo, ZHANG Xiuzhen.

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

Abstract: Diabetes mellitus (DM) comprises a group of common metabolic disorders that share the phenotype of hyperglycemia. Both type 1 and type 2 diabetes have been associated with a higher risk of lower bone mass. Distinct types of DM are caused by a complex interaction of genetics, environmental factors, age, menopause, medicine, life-style choices and so on. Among these, antidiabetic medicine has a critical effect on serum glucose and the cardiovascular protection, besides it also affects bone metabolism.

Key words: Diabetes mellitus; Bone mass; Medicine

糖尿病患者往往合并骨代谢障碍,表现为单位体积内骨量减少,骨组织微结构改变,骨强度减低、脆性增加且易发生骨折。随DM患病率的逐年增加,与其有关的骨的代谢并发症也明显增多,并成为DM患者致死、致残的重要原因,严重影响患者的生活质量,给家庭和社会都带来沉重的经济负担。近年来,随着人们对糖尿病骨代谢和降糖药物作用机理的深入的研究,发现降糖药对糖尿病骨代谢有一定的影响,现将近年来的研究进行综述。

1 胰岛素对骨的影响

胰岛素是强有力的骨生长刺激因子,有利于提高骨矿含量。动物研究证实胰岛素注射能使成骨细胞数、骨钙素及骨矿化正常化^[1]。其引起骨矿含量增加的机制有:①胰岛素可与成骨细胞(OB)表面胰岛素受体结合,促进OB骨基质骨胶原主要是I型胶原的合成。胰岛素不足可导致直接刺激作用减弱,OB数目减少、活性降低,引起糖尿病骨质疏松^[2]。胰岛素其作用机制可能是通过改变受体后

MAPK信号通路的活化状态而对成骨细胞的生长、增殖发挥作用^[3];②胰岛素协同PTH调节 1α -羟化酶活性,还可以兴奋25-羟化酶,促进 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 合成,从而影响肠Ca、P的吸收;胰岛素缺乏导致体内 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平下降,影响骨形成。此外,胰岛素缺乏状态下,机体对 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的利用效应下降,也会导致骨形成减少;③胰岛素具有刺激肠钙吸收,可抑制腺苷酸环化酶和环磷腺苷(cAMP)合成的作用。cAMP刺激骨吸收,可使骨氨基酸减少,骨盐沉积减少,当胰岛素降低时,cAMP生成增加,促进骨吸收;④胰岛素能在转录水平增加骨钙素(BPG)基因的拷贝数^[4],促进成骨细胞分化,其量效呈线性关系。胰岛素缺乏时抑制成骨细胞合成骨钙素,BPG是一种由非增殖期成骨细胞合成分泌的非胶原蛋白,主要参与调节骨转换过程,维持骨的矿化速率。BCP水平降低使骨吸收大于骨形成,骨更新率下降;⑤胰岛素可以抑制高血糖对骨髓源基质细胞衍生的成骨细胞分化和增殖的毒性作用^[5]。当胰岛素分泌减少而血糖又很高时,这种毒性作用由于缺乏了胰岛素的抑制而尤为明显,从而引起了成骨细胞的分化和增殖减弱。⑥补充胰岛素可以使糖、脂肪、蛋白质3大物质代谢障碍得到改善,体内储存的

蛋白质和氨基酸分解消耗减少,骨基质的消耗也明显减少,骨基质的形成增多,而骨矿物质在骨基质沉积是骨形成的必要条件。

但也有研究表明,长期胰岛素刺激可引起胰岛素受体底物-1(IRS-1)的蛋白水平和磷酸化下降^[6]。成骨细胞表达 IRS-1 动物试验证明,IRS-1 基因缺失的老鼠出现严重的骨质疏松和骨转换降低。成骨细胞 IRS-1 缺乏会损害成骨细胞的增殖和分化,刺激破骨细胞导致骨量减少^[7]。

2 磺脲类对骨的影响

丹麦一涉及 50 万人的大型流行病学调查显示^[8],糖尿病患者无论是 1 型还是 2 型与对照组相比其骨折的发生率都明显增加,而应用口服降糖药组其总的骨折发生率是下降的,其中,磺脲类降糖药组其髌部骨折的发生率明显下降,在校正各种影响因素后,即使是最低剂量的磺脲类药物其髌部骨折的发生率仍是下降的。而在其他部位(脊柱和前臂)没有得到一致的结论。磺脲类通过 ATP 敏感 K^+ 通道发挥作用,对骨的影响机制研究较少,可能是通过促进胰岛素的分泌引起的,因为胰岛素缺乏可引起骨量的丢失,补充胰岛素后这种作用就减弱了。但也有报道糖尿病患者骨钙量的丢失,与口服磺脲类降糖药有关,认为口服磺脲类降糖药,可以通过增加 CAMP 干扰磷酸酯酶催化剂的降解,竞争性抑制酶的活性,继而增加了骨钙盐的丢失,导致骨质疏松^[9]。

3 双胍类对骨的影响

Vestergaard 等^[8]的调查显示二甲双胍组与对照组相比其骨折的发生率下降,校正多种影响因素后 OR 值为 0.81 和 0.87。二甲双胍对骨的作用主要表现在其对成骨细胞的影响。细胞实验证明^[10],二甲双胍与两种成骨样细胞(UMR106 和 MC3T3E1)一起培养,出现了剂量依赖性细胞增殖。而且,二甲双胍也促进成骨样细胞的分化,它增加了成骨样细胞 I 型胶原的产生并且增加 MC3T3E1 细胞碱性磷酸酶的活性。此外,它还显著增加了成骨样细胞矿化结节的产生。二甲双胍对成骨样细胞增殖和分化的影响可能涉及以下几点:①二甲双胍能刺激一氧化氮合酶(NOS)的增加。一氧化氮(NO)是骨代谢的重要调节因子^[11],它能增加骨组织细胞对性激素、机械张力、促炎症细胞因子的反应。NO 由 NOS 催化产生,成骨细胞表达的两种亚型内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和可诱导型一氧化氮合酶(iNOS)均出现二

甲双胍剂量依赖性增加。②二甲双胍能迅速使细胞外信号调节激酶(ERK)激活和重新分布。ERK-1/2 磷酸化和细胞内再分布介导骨细胞的多种转导机制,如双磷酸盐、雌激素、甲状旁腺激素和机械刺激等对骨细胞的调节^[12,13]。而二甲双胍能促进成骨样细胞 ERK-1/2 磷酸化,而且,二甲双胍还能使磷酸化细胞外信号调节激酶(P-ERK)的核转录增强。临床实验还表明^[14]二甲双胍能增加血浆胰升血糖素样肽-1(GLP-1)水平,这可能是通过减少二肽基肽酶(DPP-IV)实现的,而 GLP-1 对骨代谢有一定作用(详见下文),所以二甲双胍可能通过此途径间接作用于骨。

4 胰岛素增敏剂对骨的影响

胰岛素增敏剂能增加糖尿病患者的体重,从而提高体重指数,而糖尿病患者高体重、体重指数往往对应高骨密度,但是实际情况却相反。一涉及 3075 人持续 4 年的前瞻性队列研究表明噻唑烷二酮类能增加老年糖尿病患者的骨丢失^[15],动物实验也证明罗格列酮能明显增加骨的丢失。骨微 CT 显示应用罗格列酮后大鼠出现骨容积、骨小梁厚度和数量的减少、小梁间隙的增宽。组织形态学测定分析表明大鼠出现成骨速率下降和骨髓脂肪含量的增加^[16]。胰岛素增敏剂对骨的影响主要与他激动过氧化物酶体增植物激活受体(γ PPAR- γ)有关。PPAR- γ 除了增加胰岛素敏感性外,还调节间充质骨髓祖细胞向成骨细胞和脂肪细胞的分化。体外实验证明 PPAR- γ 激活后能减少成骨细胞数目,增加骨髓脂肪细胞数目,抑制骨髓成骨源细胞并使骨髓间充质干细胞向脂肪细胞转化^[17,18]。此外,随着形态和结构的变化,成骨细胞特异性基因 Runx2/Cbfa1、Dlx5 和 $\alpha 1(I)$ 胶原的表达减少了,这对骨形成是不利的。细胞干预和临床研究证明^[19]罗格列酮能通过 PPAR- γ 抑制骨 IGF-I、II、IGFBP-4 和 I 型 II 型 IGF 受体的表达,而 IGF-1 能刺激成骨细胞的增殖和分化、促进骨钙素的产生,从这一方面罗格列酮也间接抑制成骨细胞功能的发挥。

5 GLP-1 对骨的影响

GLP-1 是肠道胰升血糖素前体翻译后修饰的产物。由肠道内分泌细胞分泌,并在餐后释放入血,主要通过增加胰岛素的生物合成及葡萄糖依赖性促胰岛素分泌,刺激 β 细胞增生和再生,抑制 β 细胞凋亡,抑制胰高血糖素的分泌等发挥降糖作用。骨密

度测定显示, GLP-1 受体基因敲除的老鼠出现皮质骨量减少和骨的脆性增加;骨组织计量学表明^[20] GLP-1 受体基因敲除的老鼠破骨细胞数目增加,骨吸收活性增加。虽然, GLP-1 对破骨细胞和成骨细胞无直接的作用,但 GLP-1 受体基因敲除的老鼠却出现高水平的尿脱氧吡啶啉(骨吸收标记物)和甲状腺降钙素 mRNA 转录水平的降低。此外,降钙素治疗能明显抑制 GLP-1 受体基因敲除大鼠尿脱氧吡啶啉水平,而且,野生型老鼠 GLP-1 受体激动剂 exendin-4 能明显增加甲状腺降钙素基因表达。正常和 2 型糖尿病大鼠模型研究也表明^[21] GLP-1 能直接调节骨转换,轻微升高抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)和显著升高降钙素 mRNA 水平,而且,它还能促进正常和 2 型糖尿病状态下骨吸收和骨功能解耦联。这说明 GLP-1 及其受体信号对骨吸收的调节可能是通过降钙素依赖途径起作用的。Henriksen 等^[22]的研究得出 GLP-2 对骨转换过程有重要意义,能减少 I 型胶原 C 端肽(CTX)水平,但否认 GLP-1 有此类作用。

6 胰淀素及其类似物对骨的影响

胰淀素(Amylin)又称胰岛淀粉样多肽(IAPP),是降钙素基因相关肽(CGRP)家族成员之一,与 CGRP 和人降钙素有较高的同源性,所以生物学性质有相近性,由胰岛 B 细胞分泌,加工成熟后的胰淀素与胰岛素一起贮存于胰岛 B 细胞的分泌颗粒中,在葡萄糖的刺激下,与胰岛素按 1:100 的比例呈现高频脉冲式协同分泌。它可通过抑制餐后胰高血糖素分泌高峰、延缓胃排空、控制进食、产生饱食效应等发挥降糖作用。动物实验证明^[23] Amylin 能促进成骨细胞增生、抑制破骨细胞的骨吸收、促进软骨细胞增生,从而增加骨量、延长骨长度。其作用机制主要有以下两点:①促进骨形成: Amylin 可激活蛋白激酶 C(PKC),而 PKC 的活化对于成骨细胞增殖有重要作用^[24],这种作用即是 CGRP 对骨合成代谢的作用。②抑制骨吸收: Amylin 可通过破骨细胞膜上的降钙素受体来刺激 cAMP 的生成,阻止破骨细胞前体细胞相互融合成成熟的多核巨细胞,从而达到抑制骨吸收的作用^[25]。2005 年 3 月 Amylin 类似物普兰林肽已获得美国 FDA 批准,并用于糖尿病和骨质疏松的治疗。

7 其他降糖药对骨的影响

格列奈类降糖药作用于 ATP 敏感 K^+ 通道,促

进胰岛 β 细胞分泌胰岛素。大多数研究认为胰岛素能促进骨的形成,格列奈类降糖药可能会通过此途径间接影响骨的形成, Exendin-4 是一种胰 GLP-1 受体的长效激动剂,具有促进葡萄糖依赖性的胰岛素分泌、促进细胞增殖、减慢胃排空、抑制食物摄取和减轻体重等作用,可能通过 GLP-1 间接的作用于骨。但至今尚未见流行病学和体内外动物及细胞实验证实这两种药对骨的直接影响。 α -糖苷酶抑制剂国外应用较少,国内也未见其对骨代谢的相关报道。其他一些降糖药如 AMP 活化的蛋白激酶(AMPK) 铬制剂、P-700(博特力) 咪唑啉衍生物等未大规模应用于临床,其对骨的影响还未得到证实。

总之,降低血糖是各种降糖药物的共同作用,而血糖的降低可以使机体的高渗状态得到改善,高渗性利尿减少,尿 Ca、P、Mg 等骨形成的原料丢失减少。血糖的降低使微血管的病变减少,微循环缺血状态得到改善,促进骨的营养和物质代谢。同时血糖降低后,糖基化终末产物(AGEs)减少,而 AGEs 能够通过增强破骨细胞诱导的骨吸收等多种机制损害骨重建。但是,影响糖尿病患者骨代谢的因素很多,我们无法将其他因素隔列开,单独看降糖药对骨的影响,所以有些研究做出了不一致甚至相反的结论,这些结论还需要我们在动物实验和大规模的流行病学调查中进一步研究证实。

【 参 考 文 献 】

- [1] Angela M, Inzerillo E, Solomon E. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Endocrine & Metabolic Disorders*, 2004, 5(2): 261-268.
- [2] Schwartz AV. Diabetes mellitus: does it affect bone. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73(6): 515-519.
- [3] LIYANG Liang, DU Minlian, MENG Zhe, et al. Effects of Insulin on Osteoblast Proliferation and Post-receptor P^{44/42} MAP Kinase Activity. *Journal of Sun Yat-Sen University Medical Sciences*, 2005, 26(3): 268-272(in chinese).
- [4] Yanfen Ma, Wanggen Li, Shu Chen. The effects of Insulin and IGF-I on expression of bone gla protein of human osteoblast-like cell line MG63. *Chinese Journal Of Osteoporosis*, 2007, 13(6): 389-401(in chinese).
- [5] Gopalakrishnan V, Vigneeh RC, Arunakaran J, et al. Effects of glucose and its modulation by insulin and estradiol on BMSC differentiation into osteoblastic lineages. *Biochem Cell Biol*, 2006, 84(1): 93-101.
- [6] Zhande R, Mitchel JJ, Wu J, et al. Molecular mechanism of insulin-induced degradation of insulin receptor substrate 1. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(4): 1016-1026.
- [7] Naoshi O, Daichi C, Naoto K, et al. Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *Clin Invest*,

- 2000, 10(5):935-943.
- [8] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*, 2005, 48: 1292-1299.
- [9] ZENG Xiangqin, HU Zhaozheng. The relationship between diabetes and osteoporosis. *Chinese Magazine of Clinical Medicinal Professional Research*, 2006, 12(10): 1394-1396 (in chinese).
- [10] Ana MC, Claudia S, Antonio DM, et al. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *European Journal of Pharmacology* 2006, 536: 38-46.
- [11] Rubin J, Murphy T, Zhu L, et al. Mechanical strain differentially regulates endothelial nitric oxide synthase and receptor activator of nuclear κ B ligand expression via ERK 1/2 MAPK. *J Biol Chem*, 2003, 278: 34018-34025.
- [12] Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, et al. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem*, 2005, 280, 7317-7325.
- [13] Plotkin LI, Mathov I, Aguirre JI, et al. Mechanical stimulation prevents osteocyte apoptosis: requirement of integrins, Src kinases, and ERKs. *Am J Physiol: Cell Physiol* 2005, 289: C633-C643.
- [14] Sinha RR, Bergeron R, Zhu L. Metformin is a GLP-1 secretagogue, not a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetologia*, 2007, 50: s284.
- [15] Ann VS, Deborah ES, Eric V, et al. Thiazolidinedione (TZD) use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9): 3349-3354.
- [16] Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, et al. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology*, 2004, 145(1): 401-406.
- [17] Lazarenko OP, Rzonca SO, Suva LJ, et al. Netoglitazone is a PPAR- γ ligand with selective effects on bone and fat. *Bone*, 2006, 38: 74-84.
- [18] Oxana PL, Sylwia OR, William RH, et al. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology*, 2007, 148(6): 2669-2680.
- [19] Lecka CB, Ackert BC, Adamo ML, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system *in vitro* and *in vivo*. *Endocrinology* 2007, 148(2): 903-911.
- [20] Chizumi Y, Yuichiro Y, Katsushi T, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology*, 2007, 149(2): 574-579.
- [21] Nuche BB, Sancho V, Cancelas J, et al. Participation of GLP-1 in the bone remodeling process in normal and type 2 diabetic state. *Diabetologia*, 2007, 50: s243-s244.
- [22] Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(12): 2180-2189.
- [23] Davey RA, Moore AJ, Chiu MWS, et al. Effects of amylin deficiency on trabecular bone in young mice are sex-dependent. *Calcif Tissue Int*, 2006, 78: 398-403.
- [24] Villa L, Dal FC, Maestroni A, et al. Human osteoblast-like cell proliferation induced by calcitonin-related peptides involves PKC activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(3): 627-633.
- [25] Dacquin R, Davey RA, Laplace C, et al. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation *in vivo*. *Cell Biol*, 2004, 164(4): 509-514.