

糖尿病引发骨质疏松症的机制及防治

刘海叶 刘泽 邓伟民

中图分类号: R681.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)07-0529-03

摘要: 近年来,随着生活水平的提高,人们饮食结构的变化,越来越多的人成为糖尿病患者,由糖尿病引发的骨质疏松症亦越来越常见。糖尿病引起的骨质疏松症主要是由于胰岛素的绝对或相对不足,人体 3 大营养物质糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱,钙、磷、镁等微量元素代谢障碍,导致骨组织、骨量减少,甚至出现骨折。笔者从糖尿病引发骨质疏松症的动物实验学依据及临床依据入手,阐述其如何通过影响相关细胞因子而引起骨质疏松症的发生,并从防治方面提出相关建议。

关键词: 糖尿病; 骨质疏松症; 机制; 防治

Mechanism and prevention of osteoporosis caused by diabetes mellitus LIU Haiye, LIU Ze, DENG Weimin.

The Fifth Leading Cadres Sickroom, General Hospital of the Military District, Guangzhou 510010, China

Abstract: In recent years, living standard has been elevated, more and more people become diabetic, and osteoporosis caused by diabetes mellitus are common. Because of the shortage of insulin, there is a metabolic disorder of glucose, fat and protein; Also a metabolic block of calcium, phosphonium, and magnesium, this can cause osteopenia, even fracture. This text explained how cytokine induces osteoporosis. All these are based on animal experiment and clinical investigation. It also gives some suggestion on preventing osteoporosis.

Key words: Diabetes mellitus; Osteoporosis; Mechanism; Prevention and cure

1948 年, Albright 首次报告了长期血糖控制不佳的糖尿病患者易发生骨质疏松症, 此后, 关于糖代谢和骨代谢之间的关系, 逐渐引起人们的重视, 近年来已有多种报道^[1]。随着社会的进步, 人们生活水平的提高以及糖尿病诊断标准的改变, 糖尿病的发病率逐年增加^[2], 由糖尿病引发的骨质疏松症的研究日益被提上日程。糖尿病引起的骨质疏松症主要是由于胰岛素的绝对或相对不足, 人体 3 大营养物质糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱, 钙、磷、镁等微量元素代谢障碍, 导致骨组织、骨量减少, 甚至出现骨折的一种疾病。一般认为, 糖尿病性骨质疏松症多属于低转换型。笔者仅就目前国内外关于糖尿病和骨质疏松症之间的发病关系作一综合论述。

1 糖尿病引发骨质疏松症相关细胞因子的研究

关于糖尿病导致骨质疏松症的细胞学原理, 近

年来有多种研究, 而肿瘤坏死因子等在骨质疏松症发病中的作用逐渐引起人们的重视。国外文献对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL) 护骨素配体(OPGL) 护骨素(OPG) 等在调节破骨细胞的形成和活化方面所起重要作用已有不少报道^[3]。周玮等^[4]观察到高糖环境可能导致成骨细胞中 TRAIL 和 OPGL 表达增多, OPG 的表达减少, 使破骨细胞的活性增加, 骨吸收增强, 骨量丢失, 这可能是糖尿病并发骨质疏松症的重要机制之一。此外, 高血糖抑制胰岛素样生长因子(IGF) 的合成和释放, 使 IGF(分为 IGF- I 和 IGF- II) 减少, 而 Dominguez 等^[5]则已证明 IGF- I 可增加成骨细胞数目, 增强成骨细胞的活性, 调节骨吸收, 抑制骨胶原降解, 对于骨量的维持有一定作用, 李子玲等^[6]通过研究糖尿病合并骨质疏松症患者血中 IGF- II 水平, 证明 IGF- II 的下降参与了骨质疏松的发病。此外, 方颖等^[7]认为, 高糖使成骨细胞葡萄糖载体-1(GLUT1) mRNA 和蛋白的表达增加, 而细胞主要是通过 GLUT1 吸收周围环境的葡萄糖, 故其表达增加可直接影响成骨细胞对葡萄糖的吸收, 阻碍成骨细胞的分化, 胰岛素和胰岛素样生长因子(IGF- I) 可使增加的 GLUT1 mRNA 和蛋白

基金项目: “十一·五”军队中医药研发推广专项课题项目 (2006062005)

作者单位: 510010 广州市, 广州军区广州总医院干部病房
外科

通讯作者: 刘泽, Email: superliuze@163.com

的表达下调,可能是胰岛素及胰岛素样生长因子治疗糖尿病骨质疏松和骨量减少的机制之一。再次,长期高血糖致糖基化终末产物(AGEs)增加,促进白细胞介素1(IL-1)白细胞介素6(IL-6)等细胞因子的形成^[8],而这些细胞因子已被证实可提高破骨细胞活性,加速骨的吸收^[9],导致骨质疏松症的发生。国外已有研究表明,在1型糖尿病大鼠骨折愈合模型中,成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)血小板衍生生长因子(PDGF)等局部生长因子在骨痂组织中降低,成骨细胞的增殖也明显降低,成为糖尿病性骨质疏松症的又一发病机制。

2 糖尿病引发骨质疏松症的动物试验学依据

早有动物试验表明,糖尿病大鼠在病程早期即表现为成骨细胞数下降,破骨细胞数增加,说明骨形成减少,骨吸收相对大于骨形成。盛军利等^[10]通过对模型组(糖尿病模型)和对照组SD大鼠骨质疏松相关指标的测定结果表明,模型组大鼠的骨钙、骨密度、骨重明显低于对照组,这与Amir等^[11]通过测量试验组与对照组大鼠骨密度,发现糖尿病组大鼠的股骨远端和脊椎骨骨密度明显低于对照组是一致的。Santana等^[12]对糖尿病(DM)和非糖尿病小鼠进行标准化颅骨切除,观察DM对颅骨愈合的影响,结果显示,DM小鼠颅骨愈合程度仅为非DM小鼠的40%。Gopalakrishnan等^[13]也通过研究表明,胰岛素能够对糖尿病小鼠破骨细胞的活性产生抑制作用,糖尿病小鼠的胰岛素分泌相对不足,故破骨细胞活性增强,从而使骨折后难以愈合,较正常小鼠亦更易产生骨质疏松症。国内亦有研究^[14],在对大鼠胫骨牵引成骨过程中发现,2型糖尿病大鼠与对照组相比,骨组织的再生与修复能力明显降低,成骨细胞的增殖也明显降低。

3 糖尿病引发骨质疏松症的临床依据

关于糖尿病易引起骨质疏松症的临床研究已屡见不鲜。国外有报道^[15],糖尿病患者与非糖尿病患者相比,骨质疏松性骨折的发病率增加,2型糖尿病女性患者比非糖尿病女性骨质丢失更快,骨折发生率也更高^[16]。张祥捷等^[17]通过对老年男性2型糖尿病患者及非糖尿病患者腰椎和髌部骨密度测定发现,2型糖尿病患者骨密度显著下降,其骨代谢特点是,骨吸收增加,骨形成降低。骨钙素(BGP)是反应成骨细胞活性的敏感指标,尿脱氧吡啶啉(DPD)存

在于骨的I型胶原中,骨溶解时作为破骨细胞降解的副产品释放入血,以原型从尿中排除,是骨吸收的敏感性指标之一;孙胜花等^[18]通过对照,发现糖尿病患者空腹血清骨BGP、晨尿中DPD明显增高,说明糖尿病组骨吸收大于骨形成,导致骨量丢失和骨质疏松。翟木绪等^[19]通过研究发现,糖尿病患者的维生素D受体呈现基因多态性,这与骨质疏松存在相关性,其中,a等位基因与骨质疏松的发生有关,而a等位基因在糖尿病患者中的分布频率呈增高趋势,可能为糖尿病患者易并发骨质疏松的另一种机制。胰淀素是与C肽相似的、与胰岛素一起由胰岛β细胞分泌、反映糖尿病患者残存胰岛功能的一种多肽,Dacquin等^[20]发现胰淀素可抑制单核破骨细胞前体融合成多核破骨细胞,抑制骨吸收,而胰淀素水平在骨质疏松患者空腹血浆中减少亦反过来证明这是一种骨质疏松相关因子,再次为糖尿病患者易发骨质疏松提供了证据。

目前,较为明确的关于糖尿病易诱发骨质疏松症的机制有如下几点:①高血糖时,大量葡萄糖从尿液排出,渗透性利尿作用将大量的钙、磷、镁离子排除体外,使血中浓度降低,引起继发性的甲状旁腺功能亢进,将骨钙动员至血液中,引起骨质疏松症。②胰岛素与成骨细胞膜表面的胰岛素受体相结合,促进骨细胞内氨基酸的蓄积,有利于骨胶原合成和核苷酸的合成,糖尿病患者胰岛素缺乏或功能受损,影响骨代谢,进而影响骨的形成和转换。③慢性高血糖引起肾功能损害时,影响到1-α羟化酶的活性,使1,25-(OH)₂D₃合成减少,影响钙的吸收。④糖尿病微血管病变影响骨的血管分布,进而影响骨的重建。实际上,糖尿病诱发骨质疏松症的过程,与多种因素有关,例如性别、年龄、体重指数、是否绝经、空腹血糖、餐后2h血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、雌激素、甲状旁腺素等。其中,高龄、女性、低体重指数、空腹及餐后高血糖水平、绝经等与糖尿病患者骨质疏松症的发病率呈正相关。总之,糖尿病患者由于胰岛素绝对或相对不足,引起3大营养物质代谢障碍,出现内分泌功能紊乱,从多方面影响骨代谢,导致骨质疏松症的发生发展。

4 糖尿病性骨质疏松症的防治

多年来,糖尿病在心、脑、肾、眼、神经等方面的并发症已受到人们的充分重视,而由糖尿病引发的骨质疏松症则因其起病隐匿,早期无明显症状而被人们忽视,直至出现了严重的疼痛、畸形、甚至骨折,

极大影响糖尿病患者的生活质量,给社会和家庭带来沉重的经济负担。故糖尿病患者应及早防治骨质疏松的发生。

由于该种骨质疏松症主要由糖尿病引发,故应积极、有效地控制原发病,将空腹及餐后血糖、糖化血红蛋白控制达标。对患者进行心理教育,引起患者对糖尿病并发骨质疏松症的认识和重视,可以提高防治的依从性。有研究表明^[21],糖尿病性骨质疏松经控制血糖后,骨密度可以恢复正常。

糖尿病患者既要合理控制饮食,又要保持均衡营养,补充钙剂和维生素 D,维持正常的骨代谢;保持充足的阳光照射有助于钙的吸收。适度运动如慢跑、步行等可强壮骨骼,增加骨量,减少骨质疏松,防止骨折,但老年患者要特别注意,运动中要防止跌倒,引起骨折。同时,摒弃不健康的生活方式,如吸烟、酗酒等,亦不宜大量饮茶及咖啡,因其使尿钙排泄增加,骨钙溶出,骨量降低,发生骨质疏松。最后,如果患者已出现了骨量减少或骨质疏松,应采取药物治疗,目前骨质疏松症的药物治疗已逐渐成熟,钙剂、维生素 D、降钙素、双磷酸盐类等的应用已很广泛。近年来,关于他汀类等药物的抗骨质疏松作用亦在研究中。

上述从糖尿病引发骨质疏松症的相关细胞因子、动物试验学及临床学等方面做了相关阐述,证实糖尿病患者骨质疏松症发病率高于非糖尿病患者。故糖尿病患者应对其引起重视,从平时的日常生活做起,养成良好的生活习惯,共同防治糖尿病性骨质疏松症的发生。

【参 考 文 献】

- [1] Segev Y, Landau D, Davidoff FS, et al. Involvement of the skeletal GH-IGF system in an experimental model of diabetes-induced growth retardation. *Acta Diabetol* 2002, 39(2): 61-67.
- [2] Geiss LS, Pan L, Cadwell B, et al. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997-2003. *Am J Prev Med* 2006, 30(5): 371-377.
- [3] Pritzker LB, Scatena M, Giachelli CM. The role of osteoprotegerin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in human microvascular endothelial cell survival. *Mol Biol cell* 2004, 15(6): 2834-2841.
- [4] ZHOU Wei, JI Qiuhe, ZHANG Nanyan, et al. Effects of different concentrations of glucose on expression of TRAIL in MG63 cells. *Journal of the Fourth Military Medical University* 2006, 27(10): 886-889 (in Chinese).
- [5] Dominguez LJ, Muratore M, Quarta E, et al. Osteoporosis and diabetes. *Reumatismo* 2004, 56(4): 235-241.
- [6] Li Ziling, SHI Yanfu, DU Qun, et al. The variation of IGF-II level of

patients with type 2 diabetes complicated with osteoporosis. *Chinese Journal of Osteoporosis* 2007, 13(1): 37-38 (in Chinese).

- [7] FANG Ying, WANG Zhongyi. Effects of insulin and insulin-like growth factor I on the expression of glucose transporter 1 of osteoblast. *The Journal of Practical Medicine* 2006, 22(4): 375-377 (in Chinese).
- [8] Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, et al. Advanced glycosylation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cell. *J Bone Miner Res* 2003, 19(7): 439-447.
- [9] Bronsky J, Prusa R. Amylin fasting plasma levels are decreased in patients with osteoporosis. *Osteopor Int* 2004, 15(3): 243-247.
- [10] SHENG Junli, SUN Guiju, WANG Shaokang, et al. Changes of the Indexes Related to Osteoporosis in Type 2 Diabetic Model Rats. *Shaanxi Medical Journal* 2006, 35(3): 287-291 (in Chinese).
- [11] Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, et al. Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. *Lab Invest* 2002, 82(10): 1399-1405.
- [12] Santana RB, Xu L, Chase HB, et al. A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes. *Diabetes* 2003, 52(6): 1502-1510.
- [13] Gopalakrishnan V, Vignesh 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.
- [14] LIU Zhendong, ZHANG Chaoyue, ZHAN Ruisen, et al. Effect of type II diabetes mellitus on reformation and repairment of bone. *China Journal of Modern Medicine* 2004, 14(13): 69-71 (in Chinese).
- [15] Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. *Medical Hypotheses* 2005, 65(6): 1013-1015.
- [16] Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, et al. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. *J Bone Miner Res* 2005, 20(4): 596-603.
- [17] ZHANG Xiangjie, LIN Jin. Analysis of bone metabolism of the male-gerontism diabetes mellitus. *Strait Journal of Preventive Medicine* 2004, 10(5): 72-73 (in Chinese).
- [18] SUN Shenghua, YUN Wu, SONG Qinhua, et al. Observation on the bone density and bone metabolism of 43 patients with type 2 diabetes mellitus. *China Tropical Medicine* 2006, 6(9): 1635-1636 (in Chinese).
- [19] ZHAI Muxu, LIANG Liang, YANG Rong, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005, 9(23): 177-179 (in Chinese).
- [20] 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.
- [21] WANG Hongwu, HUANG Ping, ZOU Dehuan. Skeletal density change of aged male type II diabetic. *The Journal of Practical Medicine* 2003, 19(3): 292-293 (in Chinese).

(收稿日期: 2008-04-26)