

糖尿病与脆性骨折

徐琳 金晖 孙子林

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)05-0382-04

摘要: 糖尿病和骨质疏松症的发病率在世界范围内普遍升高。骨质疏松症的原因是多种多样的。1 型和 2 型糖尿病发生骨质疏松的原因也不尽相同。无论是 1 型还是 2 型糖尿病, 都易导致脆性骨折的发生。尤其在老年 2 型糖尿病患者中, 髌部骨折的发生率最高。使用 PPAR γ 激动剂治疗 2 型糖尿病亦会增加骨折的风险。笔者将从糖尿病引起骨质疏松及骨折的原因及病理生理机制等方面进行阐述。

关键词: 糖尿病; 骨质疏松; 脆性骨折; 胰岛素; IGF-1

Diabetes and fragility fractures XU Lin, JIN Hui, SUN Zilin. Department of Clinical Medicine of Southeast University, Nanjing 210009, China

Abstract: Diabetes and osteoporosis are both diseases of epidemic proportions whose incidence is increasing worldwide. The etiology of osteoporosis is multifactorial and may differ for type 1 (T1DM) as compared to type 2 (T2DM). Fragility fractures are common to both types of diabetes with hip fractures occurring more frequently in the elderly T2DM population. The use of oral PPAR γ agonists in the treatment of T2DM has also added to the risk of fracture. This perspective discusses the etiologies and issues relating to the association of diabetes with osteoporosis and fractures and suggests some theories to clarify the underlying pathophysiology.

Key words: Diabetes; Osteoporosis; Fragility fractures; Insulin; IGF-1

研究表明, 年龄增长是骨折的独立危险因素^[1]。随着人口寿命的延长, 骨质疏松和骨折的发生率也随之增高。老年人口和肥胖人群的增多, 2 型糖尿病人口数量也在增多。甚至在原本 2 型糖尿病发病率很低的国家, 发病率也在增高^[2]。众多研究发现, 糖尿病患者易发生骨折^[3]。糖尿病与骨质疏松及骨折的关系受到越来越多的重视。糖尿病性骨质疏松 (Diabetic Osteoporosis, DO) 是指糖尿病并发骨量减少, 骨组织显微结构受损, 骨脆性增加, 易发骨折的一种全身性代谢性骨病。笔者将以一系列动物模型和临床研究为证据从分子和细胞等方面对糖尿病与骨质疏松及骨折的关系进行阐述。

1 糖尿病与骨质疏松及骨折关系的临床研究

目前全世界 50 岁以上的人群中, 女性骨质疏松症发病率为 1/3, 男性为 1/5, 骨质疏松性骨折预计在未来 30 年中, 将占到所有骨折病例的一半以上。国

际骨质疏松基金会与中国健康促进基金会于 2008 年 10 月 20 日发布了《骨质疏松防治中国白皮书》。该书指出: 我国目前至少有 6944 万骨质疏松症患者, 2.1 亿人低骨量, 50 岁以上人群中骨质疏松症总患病率为 15.7%, 我国 70% ~ 80% 的中老年骨折是由骨质疏松症引起的, 最常见的是椎体骨折, 据不完全统计, 我国每年新发椎体骨折病例约 181 万例, 髌部骨折病例为 23 万例。糖尿病患者骨密度 (BMD) 的变化尚存在不同观点。国外有研究显示, 2 型糖尿病患者 BMD 与正常人无明显差异, 甚至高于正常人^[4]。国内邓咏梅等^[5]研究表明, 2 型糖尿病患者骨密度较对照组减低, 特别是病程长、年龄大时变化显著。研究结果不一致可能与人口特征的异质性有关, 包括: 疾病的严重程度、病程长短、有无并发症、治疗方法、骨密度的测量方法等。1 型与 2 型糖尿病患者骨密度也存在差异, 可能是儿童和青少年的青春期、营养状况、胰岛素治疗、高血糖、酸中毒和酮症等影响了骨的重建过程。研究表明, 1 型糖尿病患者骨密度低于 2 型糖尿病患者^[6-8], 男性糖尿病患者发生骨量减少和骨质疏松的危险性比女性高^[6]。

近来一项荟萃分析研究了糖尿病患者骨折率与骨密度的关系。尽管 1 型糖尿病患者骨密度减低而 2 型糖尿病患者骨密度升高,两种类型糖尿病患者髋部骨折的危险性都升高^[7]。这表明,骨量减少,而非骨密度减少,是导致骨折的决定性因素。糖尿病脆性骨折与年龄相关性、绝经后骨质疏松的传统危险因素(BMI、吸烟、激素替代治疗、维生素 D 和蛋白质摄入)关系不大。有胰腺、肾脏移植或其他器官移植病史的糖尿病患者,尤其是 1 型糖尿病患者,发生骨折的危险性增大^[9]。

糖尿病各种并发症可能也是导致骨折的危险因素^[3-6,10]。糖尿病引起的神经病变、视网膜病变、血管病变等增加了患者摔倒的风险,对疼痛的感知减弱,还会影响骨折的愈合。近来一项大规模研究^[10]表明,老年糖尿病患者发生髋部骨折的风险比非糖尿病患者高 20%。除糖尿病外,年龄、中风、心肌梗塞史、视力损害和神经病变也是骨折的危险因素。而多数情况下有这些危险因素的人却很少做骨密度测定,不能尽早进行骨折的预防。

2 肥胖与糖尿病性骨质疏松症的关系

一直以来,肥胖或高 BMI 都被认为是绝经后妇女骨折的保护性因素。然而许多研究发现,2 型糖尿病患者骨量丢失和骨折危险性增加与是否肥胖无关^[11-12]。有两个动物模型可以证实这一观点。一个是 Zucker 糖尿病肥胖小鼠发生了骨质疏松^[13]。另一个是 Cohen 糖尿病小鼠,这种小鼠不肥胖,也不依赖胰岛素,同样发生了骨质疏松^[14]。Cohen 小鼠模型还显示骨量的丢失早于微血管病变的发生^[14],提示微血管病变可能不是导致骨质疏松的原因之一。此外,MR 糖尿病小鼠模型同样证实了肥胖与骨质疏松和骨折无关^[15],并证明了 2 型糖尿病小鼠骨脆性增加而小梁骨密度减少^[16]。

3 糖尿病引起骨质疏松及骨折的可能机制

3.1 胰岛素-胰岛素样生长因子-1(IGF-1)-骨骼轴

胰岛素和 IGF-1 能独立影响骨代谢。成骨细胞上有胰岛素受体,胰岛素与受体结合可刺激成骨细胞增殖、分化,促进软骨形成和胶原合成^[17]。IGF 与成骨细胞和破骨细胞的功能及其成骨、破骨耦联有密切关系。IGF-1 作用于骨原细胞,刺激 DNA 合成,促进成骨细胞分化和胶原合成。孙明谨等^[18]研究显示 2 型糖尿病患者血清 IGF-1 水平较对照组显著降低,相关分析显示 2 型糖尿病患者 BMD 与 IGF-1

水平呈正相关。2 型糖尿病患者 IGF-1 水平低的原因可能是糖尿病高糖毒性使 GH/IGF-1 轴异常, GH 升高,抑制 IGF-1 的合成和释放。国外研究表明, IGF-1 对小梁骨和皮质骨作用不同,这可能与局部表达和血供情况有关。当 IGF-1 在成骨细胞过度表达,转基因小鼠的股骨就更长更粗,理论上就能形成更强壮的骨,而小梁骨却未受到影响^[19]。但当 IGF-1 水平系统性降低时,小梁骨比皮质骨受到的影响更大^[20],即其骨密度的减少比皮质骨多。

3.2 骨 PPAR 激动途径

骨髓腔中的成骨细胞和脂肪细胞的起源相同,均为骨髓间充质干细胞(MSCs),且两者之间存在此消彼长的关系。PPAR γ 的高表达促进 MSCs 向脂肪细胞转化,直接影响成骨细胞的形成。地塞米松在使鼠 D1 细胞 PPAR γ 2 基因表达增强的同时其 Cbfa1/Runx 2 基因的表达下降,洛伐他汀作用于 D1 细胞可使 Cbfa1/Runx 2 表达增强同时 PPAR γ 2 的表达下降^[21]。这提示在 MSCs 的分化进程中,PPAR γ 2 与成骨细胞分化调节的关键因子 Cbfa1/Runx 2 之间存在反向相互关系。PPAR γ 2 的高表达可抑制 Cbfa1/Runx 2 及其他成骨分化标志物的表达,抑制成骨分化,促进成脂分化。PPAR γ 选择性激活物 TZDs 降低成骨细胞相关基因的表达的同时上调脂肪细胞相关基因的表达,以 TZD 类药物罗格列酮喂养小鼠,可抑制成骨细胞分化标志物 Dlx5、Cbfa1/Runx 2、OSX 和 I 型胶原的基因表达,并使成骨细胞与破骨细胞的比例降低,椎骨骨小梁减少,骨小梁间隙增大,骨密度降低,骨髓腔脂肪增多^[22-24]。一项关于罗格列酮的研究(ADOPT 研究)^[25]显示,使用罗格列酮治疗糖尿病的女性患者其骨折发生率显著高于未使用者。ADOPT 研究结果显示罗格列酮增加了女性糖尿病患者的骨折发生率,但不能忽视绝经后妇女雌激素减少所起的作用,而 ADOPT 研究却没有考虑该因素。TZDs 还会影响 IGF 系统。Lecka-Czernik 等^[26]研究表明使用罗格列酮减少 IGF-1、IGF-2、IGF BP-4 和 IGF-1 受体表达。动物实验和人体试验也显示使用罗格列酮治疗 7~8 周会导致血清 IGF-1 水平下降。其原因尚不清楚,可能与罗格列酮抑制了肝源性和骨源性 IGF-1 的合成有关。

3.3 免疫因素

近年来人们逐渐认识到,糖尿病是一种慢性炎症。T 细胞在炎症时活化,分泌更多的破骨细胞分化因子(RANKL),促进破骨细胞分化、成熟,导致骨吸收加强。2 型糖尿病患者存在体液和细胞免疫功

能异常,易合并各种感染。近年来,胰岛素的免疫调节作用引起人们的重视。研究发现^[27],糖尿病组 CD3、CD4、CD8 水平低于对照组,但差异无显著性,可能与病例的选择及检测技术有关;但是 DM 组和对照组绝经后并发骨质疏松者与非骨质疏松者相比,CD4、CD8 显著降低,CD4/CD8 明显升高。其发生机制可能与以下因素有关:T 细胞在特定的抗原或有丝分裂原刺激下,可表达胰岛素受体及与胞内信号转导有关的生长因子受体,胰岛素对于维持淋巴细胞的活化和正常的免疫应答,增强其免疫调节功能有重要作用^[28]。胰岛素缺乏或抵抗时,可导致免疫系统的调节异常,产生过多的前炎症因子(IL-1、TNF- α 等),促进破骨细胞的活化,加强骨吸收。糖尿病患者长期的高血糖严重影响卵巢功能,雌激素分泌减少。T 细胞表面有雌激素受体,雌激素可直接刺激 T 细胞产生细胞因子,进一步调节破骨细胞的形成和活性^[29]。糖尿病患者体内免疫功能紊乱时,T 细胞亚群数量和比例异常,其分泌的两类细胞因子失衡,导致骨吸收超过骨形成,引起骨质疏松。

3.4 其他因素

3.4.1 高血糖时渗透性利尿导致钙、磷、镁排出增多,引起继发性甲状旁腺功能亢进,骨钙释放入血;糖基化终产物刺激炎症因子的释放,增强破骨细胞活性,致骨吸收加速。

3.4.2 骨钙素是成骨细胞分泌的一种非胶原蛋白,能调节胰岛素分泌和能量代谢,促进成骨细胞增殖、分化,促进骨形成。糖尿病时成骨细胞骨钙素分泌减少是导致骨质疏松的原因之一^[30]。

3.4.3 瘦素在糖尿病并发骨质疏松和骨折中所起的作用非常复杂,尚不清楚。成骨细胞上有瘦素及其受体表达,表明瘦素可直接作用于成骨细胞。有研究显示^[31],瘦素与成骨细胞功能及骨量有关,能促进成骨细胞增殖、分化,并能增加护骨素(OPG)和 IL-6 mRNA 的表达。血清瘦素水平低影响老年人体内成骨细胞的活性及使胎儿的骨骼发育迟缓,骨皮质明显变薄,抑制骨的生长发育,这些均提示瘦素影响骨代谢。

3.4.5 胰淀素是一种胰岛 β 细胞分泌的多肽激素,20%与降钙素同源,44%与降钙素基因相关肽同源,可刺激成骨细胞增殖,抑制骨吸收,升高骨密度^[32]。动物研究发现,胰淀素治疗的糖尿病鼠骨强度增加,骨钙素水平增加,而尿脱氧吡啶啉水平不高,表明胰淀素是通过抑制骨吸收和刺激骨形成而影响骨代谢^[33]。

4 总结和展望

糖尿病与骨质疏松及骨折的关系密切。研究表明,1 型糖尿病患者骨密度降低,2 型糖尿病患者骨密度增高、不变或降低。但是无论是 1 型还是 2 型糖尿病患者,其骨折的发生率都增高。这提示,骨量减少,而非骨密度减少,是导致骨折的决定性因素。糖尿病脆性骨折与肥胖无关,与吸烟、激素替代治疗、维生素 D 和蛋白质摄入关系不大。糖尿病引起骨质疏松与骨折的可能机制有:胰岛素及 IGF-1 水平降低,成骨细胞数目减少,活性减低,胶原合成减少,致骨形成减低,引起骨质疏松;PPAR γ 选择性激活物 TZDs 降低成骨细胞相关基因的表达式的同时上调脂肪细胞相关基因的表达,使成骨细胞与破骨细胞的比例降低,椎骨骨小梁减少,骨小梁间隙增大,骨密度降低,骨髓腔脂肪增多,导致骨质疏松及骨折的发生;糖尿病时机体免疫功能紊乱,T 细胞亚群数量和比例异常,其分泌的促骨形成和骨吸收的细胞因子失衡,导致骨吸收超过骨形成,引起骨质疏松。此外,高血糖、糖尿病并发症、雌激素、骨钙素、瘦素、胰淀素等也可以影响骨代谢,对骨质疏松及骨折的发生产生作用。

尽管对糖尿病性骨质疏松及骨折的发病机制的研究已取得了不少令人鼓舞的成果,但仍存在很多问题。发病机制中的很多环节尚未完全阐明,还有一些新的机制需要探索、求证,从而指导糖尿病性骨质疏松及骨折的治疗和预防。这些问题的回答需要今后长期的临床实践遵照循证医学的要求,不断总结经验,为解除糖尿病性骨质疏松及骨折患者的病痛而不懈努力。

【参考文献】

- [1] Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929-1936.
- [2] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004; 27(5):1047-1053.
- [3] Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 53:261-268.
- [4] Isaia GC, Ardissoni P, Di Stefano M, et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1999; 36(1-2):35.
- [5] Deng YM, Zhang JS, Lin YB. Changes of bone mineral density in female type 2 diabetes mellitus. *Journal of Radioimmunology* 2008; 21(1):73-75 (in Chinese).
- [6] Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of

- pathophysiology. J Endocrinol Invest 2000, 5: 295-303.
- [7] Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. Osteoporos Int 2007, 18: 427-444.
- [8] Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, et al. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. J Bone Miner Res 2007, 22: 1317-1328.
- [9] Rakel A, Sheehy O, Rahme E, et al. Does diabetes increase the risk for fractures after solid organ transplantation? A nested case-control study. J Bone Miner Res 2007, 22(12): 1878-1884.
- [10] Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, et al. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. Diabetes Care 2007, 30: 835-884.
- [11] Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, et al. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. Diabetes Care 2006, 29: 1573-1578.
- [12] Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, et al. Health ABC study: diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. J Bone Miner Res 2005, 20: 596-603.
- [13] Tirabassi RS, Flanagan JF, Wu T, et al. The BBZDR/Wor rat model for investigating the complications of type 2. Diabetes 2005, 54: 2727-2733.
- [14] 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: 1399-1405.
- [15] Fernández AM, Kim JK, Yakar S, et al. Functional inactivation of the IGF-I and insulin receptors in skeletal muscle causes type 2 diabetes. Genes Dev 2001, 15: 1926-1934.
- [16] Fritton JC, Berman D, Inagaki K, et al. Slender long bone in a skeletal-muscle specific IGF-1/Insulin receptor defective mouse. San Diego, CA: The Orthopaedic Research Society, 2007, Abstract number: 1331.
- [17] Phornphutkul C, Wu KY, Gruppiso PA. The role of insulin in chondrogenesis. Mol Cell Endocrinol 2006, 249: 107-115.
- [18] Sun MJ, Cai JW. Relationship between bone mineral density and serum insulin-like growth factor-I in patients with type 2 diabetes mellitus. Guangxi Medical Journal, 2008, 30(6): 793-795 (in Chinese).
- [19] Jiang J, Lichtler AC, Gronowicz GA, et al. Transgenic mice with osteoblast-targeted insulin-like growth factor-I show increased bone remodeling. Bone 2006, 39: 494-504.
- [20] Bouxsein ML, Rosen CJ, Turner CH, et al. Generation of a new congenic mouse strain to test the relationships among serum insulin-like growth factor I, bone mineral density, and skeletal morphology *in vivo*. J Bone Miner Res 2002, 17: 570-579.
- [21] Li X, Cui Q, Kao C, et al. Lovastatin inhibits adipogenic and stimulates osteogenic differentiation by suppressing PPAR γ 2 and increasing Cbfa1/Runx 2 expression in bone marrow mesenchymal cell cultures. Bone 2003, 33: 652-659.
- [22] Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, et al. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. J Endocrinol 2004, 183: 203-216.
- [23] Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, et al. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. Endocrinology 2005, 146: 1226-1235.
- [24] Rzonca So, Suva LJ, Gaddy D, et al. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. Endocrinology 2004, 145: 401-406.
- [25] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006, 355: 2427-2443.
- [26] Lecka-Czernik B, Ackert-Bicknell C, Adamo ML, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system *in vitro* and *in vivo*. Endocrinology 2007, 148: 903-911.
- [27] Liu YH, Guo Y, Li AY, et al. Multiplicity of type 2 diabetes and osteoporosis. Shandong Medical Journal, 2006, 46(20): 62-64 (in Chinese).
- [28] Stentz FB, Kitabchi AE. Activated T lymphocytes in Type 2 diabetes: implications from *in vitro* studies. Current Drug Targets 2003, 4(6): 493-503.
- [29] Zeng XF, Zhao JN. Mutual regulation of bone metabolism and immune function. Journal of Cellular and Molecular Immunology 2003, 19(6): 629-632 (in Chinese).
- [30] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell 2007, 130: 456-469.
- [31] Hamrick MW. Perspectives: leptin and bone: a consensus emerging? BoneKey-Osteovision 2007, 4(2007): 99-107.
- [32] Bronsky J, Prusa R. Amylin fasting plasma levels are decreased in patients with osteoporosis. Osteoporos Int 2004, 15(3): 243-247.
- [33] Angela M, Inzerillo E, Solomon E. Osteoporosis and diabetes mellitus. Endocrine & Metabolic Disorders 2004, 2(2): 261-268.

(收稿日期 2009-01-05)