

糖尿病骨量减少的发生机制

刘金霞 卜瑞芳

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)11-0882-04

摘要: 糖尿病与骨质疏松在人群中普遍存在,它们之间的复杂联系已得到广泛研究,但结论仍有争议。大量研究表明糖尿病与骨量减少有相关性,其发生机制复杂,可能与钙磷代谢、细胞因子代谢紊乱、糖尿病并发症等有关。糖尿病骨质疏松严重危害人类健康,预防和治疗糖尿病骨质疏松显得至关重要。

关键词: 糖尿病; 骨量减少; 骨质疏松

The mechanism of diabetic osteopenia LIU Jinxia, BU Ruifang. Department of Endocrinology, The Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

Corresponding author: BU Ruifang, Email: liujinxia77nanjing@163.com

Abstract: Both diabetes and osteoporosis are prevalent in human population. The relationship between diabetes and osteoporosis is complicated and has been investigated extensively. However, the conclusion remains controversial. Massive studies show that osteopenia is related to diabetes. The mechanism is complicated. It may be related to the calcium and phosphorus metabolism, cytokines disorders, diabetes complications, etc. Diabetes and osteoporosis seriously affect human health. Therefore it is crucial to prevent and treat diabetic osteoporosis.

Key words: Diabetes mellitus; Osteopenia; Osteoporosis

骨质疏松是一种以骨量低下、骨微结构破坏导致脆性增加、易发生骨折为特征的全身性疾病。骨密度(BMD)是主要的骨折风险预测指标,根据WHO定义,BMD介于健康年轻人平均峰值BMD的 $-2.5 \sim -1.0$ 个标准差之间为骨量减少;当低于 -2.5 个标准差时,为骨质疏松。骨质疏松本身严重影响了患者生活质量,在糖尿病患者中骨质疏松发病率增加,引起人们广泛关注。在60多年前有研究表明糖尿病可伴发骨量减少、甚至骨质疏松,之后有越来越多的学者开始研究糖尿病的骨改变及其发生机制,为糖尿病病人预防骨质疏松提供依据。本文就1型糖尿病、2型糖尿病与骨量减少、骨质疏松的相关性,及这些相关性的发生机制进行综述。

1 糖尿病与骨量减少的相关性

1型糖尿病患者BMD下降已明确。无论儿童

还是成人1型糖尿病,骨量减少或骨质疏松的发生率明显增加,与BMD下降都具有相关性。用双能X线骨密度测定仪(DXA)检测,在1型糖尿病中有50%~60%的患者出现骨量减少,14%~20%的患者出现骨质疏松^[1]。用DXA法测量,与年龄相当无糖尿病患者相比,多数2型糖尿病患者的BMD降低^[2,3]。也有研究表明2型糖尿病患者椎骨或股骨的BMD升高,即使根据体重、是否使用雌激素进行校正,BMD仍然升高^[4]。这可能与2型糖尿病患者早期肥胖和高胰岛素血症有关,但随着病程的延长,骨密度渐降低。2型糖尿病患者的BMD升高、正常或下降,这些研究差别可能与糖尿病病程、病情严重程度、不同治疗及BMD测量方法等不同有关。可见糖尿病与BMD有相关性,但不能说明它们具有因果关系。

2 糖尿病骨量减少的发生机制

2.1 钙磷代谢紊乱

糖尿病对钙、磷等矿物质的代谢影响已被大量临床研究和动物试验所证实。其机制包括:①高血

基金项目: 民政部立项 民人科教字[2008-47-1-28]

作者单位: 214023 无锡,南京医科大学附属无锡人民医院内分泌科

通讯作者: 卜瑞芳, Email: liujinxia77nanjing@163.com

糖致渗透性利尿作用,将大量钙磷离子从尿中排出体外;②长期糖尿病引起肾功能损害使肾脏 $1-\alpha$ 羟化酶缺乏或功能受限制,使 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成减少。③糖尿病时低钙血症刺激甲状旁腺功能亢进,使甲状旁腺分泌增加,骨吸收增强,发生骨质疏松。然而,大多数的研究表明,甲状旁腺素水平正常或比预期的水平低得多。能部分解释较低的骨转换。④糖尿病患者高血糖和胰岛素长期缺乏影响了肾小管对钙的重吸收。

2.2 骨矿化下降和低骨转换

1 型糖尿病患者在青春期中缺少足够的骨矿化是骨量减少的机制之一。在新诊断的 1 型糖尿病患者中,与正常对照组相比 BMD 已开始下降。说明在糖尿病发病前该机制即存在。有研究者提出 1 型糖尿病发病前即存在自身免疫和自身炎症反应机制,在青春期中骨量丢失或骨矿化改变中起重要作用。有研究证实青少年 1 型糖尿病患者中,尽管生长和发育正常,但骨量低、骨体积小,且骨矿化与糖化血红蛋白呈负相关^[5]。其具体发生机制有待进一步研究。

有研究显示,糖尿病患者血清甲状旁腺素和降钙素水平正常或降低^[6-8],骨形成减少^[8]。在骨吸收和骨矿物化正常的糖尿病患者中,发现骨形成减少,这与低骨转换是相对应的。糖尿病患者骨折愈合时间长也说明糖尿病患者骨转换状态较低。在 2 型糖尿病患者中低骨转换可以减少骨丢失,可能是部分患者 BMD 升高的原因,但低骨转换使损害长期累积,增加骨质疏松性^[9]。

2.3 胰岛素和胰岛素样生长因子

成骨细胞表面有胰岛素受体,胰岛素与之结合后能提高血循环中胰岛素样生长因子(IGF-1)水平。IGF-1 作用于骨原细胞,刺激 DNA 的合成,增加有功能的成骨细胞数量,最终促进骨基质形成;IGF-1 还直接作用于成骨细胞的分化功能,增加骨胶原的形成和成骨细胞的活性。同时,IGF-1 也可调节骨吸收,抑制骨胶原降解,对骨量的维持有重要作用。破骨细胞也有胰岛素受体,体外胰岛素具有抑制破骨细胞的作用。Tuominen 等^[10]发现用胰岛素治疗的 1 型糖尿病与 2 型糖尿病患者和正常人相比,1 型糖尿病患者 BMD 降低更明显,血清 IGF-1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)水平较低,IGF-1、IGFBP-3 和 BMD 呈正相关。Kanazawa 等^[11]发现 IGF-1 在 2 型糖尿病患者中明显降低,且 IGF-1 水平可以预测腰椎骨折的发生。

2.4 脂肪细胞因子代谢紊乱

脂联素:脂联素及其受体可在成骨细胞表达,促进成骨细胞的增殖和分化,增强碱性磷酸酶的活性,增加骨钙素和 I 型胶原,增加骨基质的矿化,并可抑制破骨细胞的分化与活性。脂联素分子与 $\text{TNF-}\alpha$ 、核因子- κB 受体活化因子配体及骨保护素的结构有同源性,可能通过调节这些因子影响破骨细胞的数量与功能。有研究表明 2 型糖尿病患者血清脂联素水平显著降低^[12],可见低水平脂联素是 2 型糖尿病患者骨量丢失的原因之一。

瘦素:瘦素直接作用于人骨髓基质细胞,影响成骨细胞的增殖、分化与矿化,并通过中枢神经系统的作用抑制骨形成。瘦素可能是一种协调性腺功能、体重与骨量关系的因子。研究发现,瘦素可增加下丘脑促性腺激素释放,调节卵巢周期与雌激素的产生,间接调节骨生长。有研究证实,在 2 型糖尿病患者中,血清瘦素水平是骨折风险的独立危险因素^[13]。

过氧化物酶增殖活化受体 γ (PPAR γ):PPAR γ 过度表达会诱导骨髓多能间质干细胞向脂肪细胞分化而不易向成骨细胞分化。在 1 型糖尿病小鼠骨髓中脂肪细胞增加、成骨细胞减少和 PPAR γ 表达增加,表明 1 型糖尿病患者通过骨髓成分的修饰促使骨量丢失^[14]。小鼠研究显示 PPAR γ 激动剂噻唑烷二酮类(TZDs)会减少骨形成,具有显著的骨副作用^[15]。老年 2 型糖尿病患者口服 TZDs 大于 24 个月,腰椎和髌骨的 BMD 明显下降,且绝经后妇女骨量减少的机率较男性明显增加^[16]。

2.5 糖基化终末产物

糖基化终末产物(AGEs)在正常情况下是机体内环境稳定和重建分子,AGEs 受体(RAGE)呈低水平表达。当机体处于应激状态如糖尿病、炎症时,受损细胞中 RAGE 表达急剧增加^[17]。糖尿病产生的高浓度 AGEs 可抑制成骨细胞生成,促进成骨细胞凋亡,增加破骨细胞诱导的骨吸收。AGEs-RAGE 相互作用,诱导其受体细胞,激活细胞因子,改变骨愈合和骨转换。因此 AGEs 对糖尿病患者骨质疏松发展起重要作用。

2.6 糖尿病并发症

糖尿病患者全方位的 BMD 降低与糖尿病并发症有一定关系。其中微血管病变是糖尿病患者骨质疏松的原因之一,并可预测糖尿病患者 BMD 下降程度。糖尿病中有视网膜病变者骨量减少或骨质疏松的发生机率低于无视网膜病变者,其原因可能是视

网膜病变影响患者锻炼从而降低了肌肉的力量。糖尿病患者尿蛋白排泄率正常其 BMD 正常,而尿蛋白排泄率增加其 BMD 明显下降^[18],到糖尿病肾病终末期肾衰竭可合并四种继发性骨病。糖尿病肾病患者随访调查表明,患者骨量丢失呈进行性增加^[19]。此外,糖尿病神经病变是 BMD 下降及增加骨折风险的独立危险因素^[20]。

2.7 骨保护素(OPG)与其配体(RANKL):

骨保护素(OPG)与其配体(RANKL)是调控破骨细胞生成的细胞因子。OPG 同 RANKL 结合,可抑制破骨细胞,减少骨吸收。研究发现 1 型糖尿病患者 OPG 水平显著增加,而骨量显著下降^[21]。也有研究表明,老年女性糖尿病患者 OPG 显著升高,但 BMD 和 OPG 水平之间发现没有相关性^[22]。尽管糖尿病患者 OPG 水平增加,但仍然很难得出这样的结论:OPG 水平增加就是糖尿病患者骨量改变的原因。OPG 仅作为骨量下降的指标之一。

2.8 糖皮质激素

糖皮质激素通过促进破骨细胞介导的骨吸收及抑制成骨细胞介导的骨形成引起骨质疏松。2 型糖尿病患者糖皮质激素受体 mRNA 水平高于正常对照组^[23]。血糖控制较差的 2 型糖尿病患者促肾上腺皮质激素和氢化可的松水平较高,脱氢表雄酮和脱氢表雄酮硫酸盐的水平降低。Takeshita 等^[24]发现糖尿病遗传易感性 db/db 小鼠的皮质醇浓度升高,股骨干骨密度明显降低。给予糖皮质激素合成酶抑制剂可提高 db/db 小鼠骨矿含量,预防骨丢失。

3 糖尿病骨质疏松的预防

尽管糖尿病具有骨折高风险,但目前对糖尿病骨质疏松的筛查和个体化预防性药物治疗尚未得到推广。在对糖尿病患者进行评估同时,对骨质疏松的所有危险因素进行评估,并提出防治对策。视网膜病变、肾病、神经病变、血管病变是引起 BMD 降低的危险因素,对 1 型糖尿病与有并发症的 2 型糖尿病建议常规检查 BMD。同时指出尽管 BMD 正常的 2 型糖尿病患者,它们的骨质量是下降的。做到对所有糖尿病患者骨质疏松的规范治疗目前尚不可能。有效的血糖控制对预防糖尿病并发症和骨质疏松增加显得至关重要。根据我国骨质疏松防治指南,成年人无论有无糖尿病,每天应至少摄入 800 mg 的钙和 200 IU 的 VitD₃;绝经后妇女和老年人每天应至少摄入 1000 mg 的钙和 400 ~ 800 IU 的 VitD₃。钙和 VitD 可以通过饮食或钙剂来补充。另外,运动

可以提高骨质量和肌肉力量。

4 小结

综上所述,糖尿病对骨代谢的影响非常复杂。其发生机制与钙磷代谢、骨矿化下降、低骨转换、胰岛素及 IGF-1 水平、脂肪细胞因子代谢紊乱和糖尿病并发症等有关。但从现有研究资料只能说明糖尿病与骨质疏松有相关性,却不能明确糖尿病与骨质疏松之间有因果关系。良好的血糖控制、钙和维生素 D 的摄入、BMD 下降的筛查、糖尿病并发症的防治和适当的运动是减少糖尿病患者骨质疏松的关键。

【参考文献】

- [1] Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest*, 2000, 23:295-303.
- [2] Kanazawa I, Yamamoto M. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone*, 2009, 45 (2): 174-179.
- [3] Yaturu S, Humphrey S, Landry C, et al. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes. *Med Sci Monit*, 2009, 15 (1): CR5-9.
- [4] 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.
- [5] Moyer-Mileur LJ, Dixon SB, Quick JL, et al. Bone mineral acquisition in adolescents with type 1 diabetes. *The Journal of Pediatrics*, 2004, 145:662.
- [6] Dobnig H, Piswanger-Solkner JC, Roth M, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 3355-3363.
- [7] Thrall KM, Liu L, Wahl EC, et al. Bone formation is impaired in a model of type 1 diabetes. *Diabetes*, 2005, 54:2875-2881.
- [8] Achemlal L, Tellal S, Rkiouak F, et al. Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. *Clin Rheumatol*, 2005, 24: 493-496.
- [9] Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmio E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20:196-204.
- [10] Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, et al. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22:1196-1200.
- [11] Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Serum insulin-like growth factor-I is a marker for assessing the severity of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, 2010 Jun 8, [Epub ahead of print].

(下转第 868 页)

- [12] Ghorban M, Nosratollah Z. Associations between single-nucleotide polymorphisms of the adiponectin gene, serum adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes mellitus in Iranian obese individuals. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2009, 69 (7) :764-771.
- [13] Motyl KJ, McCabe LR. Leptin treatment prevents type I diabetic marrow adiposity but not bone loss in mice. *J Cell Physiol*, 2009, 218 (2) :376-384.
- [14] Botolin S, Faugere MC, Malluche H, et al. Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma2 expression in type I diabetic mice. *Endocrinology*, 2005, 146 : 3622-3631.
- [15] 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.
- [16] Li H, Cui R, Cai H, et al. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density in Chinese older patients with type 2 diabetes. *Bone Miner Metab*, 2010, 28 (1) :77-81.
- [17] Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H, et al. Serum levels of sRAGE, the soluble form of receptor for advanced glycation endproducts, are associated with inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *Mol Med*, 2007, 13 :185-189.
- [18] Anafroglu I, Nar-Demirer A, Bascil-Tutuncu N, et al. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*, 2009, 23 (1) :12-17.
- [19] Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, et al. Bone loss in diabetic patients with chronic kidney disease. *Diabet Med*, 2007, 24 : 91-93.
- [20] Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Reduced peripheral nerve function is related to lower hip BMD and calcaneal QUS in older white and black adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res*, 2006, 21 (11) : 1803-1810.
- [21] Alexopoulou O, Jamart J, Devogelaer JP, et al. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients. *Diabetes Metab*, 2006, 32 :453-458.
- [22] Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 :631-637.
- [23] Vestergaard H, Bratholm P, Christensen NJ. Increments in insulin sensitivity during intensive treatment are closely correlated with decrements in glucoconicoid receptor mRNA in skeletal muscle from patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*, 2001, 101 : 533-540.
- [24] Takeshita N, Yoshino T, Mutoh S. Possible involvement of corticosterone in bone loss of genetically diabetic db/db mice. *Horm Metab Res*, 2000, 32 :147-151.

(收稿日期: 2010-04-23)