

糖尿病性骨质疏松发病机制的研究进展

李晓宇 冯正平 审校*

重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 05-0580-04

摘要: 糖尿病性骨质疏松(Diabetic Osteoporosis, DO)是在糖尿病基础上并发的以单位体积骨量减少、骨脆性增加、骨折风险增高为特点的代谢性骨病,是糖尿病在骨骼系统的慢性并发症。其发病机制复杂,糖尿病性骨质疏松(DO)是糖尿病在骨骼系统的重要并发症,致残、致死率高,DO 的治疗是目前临床上研究的热点之一,其发病机制复杂多样,更加深入了解其发病机制,明确糖尿病与骨质疏松之间的关系,对该疾病的预防和治疗有重要意义。本文主要就高血糖、胰岛素相对或绝对缺乏、糖尿病微血管病变、激素水平异常等因素进行简单综述。

关键词: 糖尿病;骨质疏松;成骨细胞;破骨细胞

Research progress in the mechanism of diabetic osteoporosis

LI Xiaoyu, FENG Zhengping

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: FENG Zhengping, Email: fengzhengping@sina.com

Abstract: Diabetic osteoporosis (DO) is a metabolic bone disease, which is characterized by bone loss per unit volume, increased friability, and increased fracture risk. It is a chronic complication of the diabetes mellitus (DM) in skeletal system. The mechanism of DO is complicated. This paper reviews the mechanism of DO from the following aspects, including hyperglycemia, the relative or absolute shortage of insulin, the diabetic microangiopathy (DMAP), and the abnormal hormone level. As a chronic complication of DM in skeletal system, DO has high incidence of disability and mortality. The treatment of DO is the hotspot in clinical research. A more thorough understanding of its pathogenesis and the relationship between DM and osteoporosis is of important significance in the prevention and treatment of DO.

Key words: Diabetes mellitus; Osteoporosis; Osteoblast; Osteoclast

糖尿病性骨质疏松(DO)是糖尿病在骨骼系统的重要并发症,成为糖尿病患者躯体骨骼长期疼痛和功能障碍的主要原因,致残、致死率高,严重降低了患者的生存质量,给社会、医疗卫生机构、家庭造成沉重负担。因此,加深对糖尿病性骨质疏松发病机制的研究,明确糖尿病与骨质疏松的关系,对预防和治疗糖尿病性骨质疏松有重要意义。糖尿病性骨质疏松的发病机制复杂,主要包括高血糖、胰岛素相对或绝对缺乏、糖尿病微血管病变、激素水平异常等。

1 高血糖对骨代谢的影响

1.1 电解质紊乱

高血糖引起渗透性利尿,使钙、磷、镁等电解质从尿中排泄增加,肾小管对钙、磷、镁重吸收减少,血钙、磷浓度降低;此外,糖尿病患者常常过分饮食控制或胃肠功能紊乱,造成钙、磷等电解质摄入不足,使血钙、磷水平降低。低血钙、低血镁可刺激甲状旁腺功能亢进,分泌甲状旁腺素(PTH)增多,激活破骨细胞,增强溶骨作用,使骨钙动员,骨质脱钙,从而使骨密度降低,引发骨质疏松^[1,2]。

1.2 糖基化终末产物增多

蛋白质、脂肪及核酸的氨基和还原糖在生理环境中发生非酶催化反应,生成糖基化终末产物(AGEs),长期高血糖使晚期糖基化终末产物在体内大量蓄积。Schwartz 的研究^[3]及 Ding KH 等人的研

基金项目: 卫生部国家临床重点专科建设基金资助;重庆市医学科研计划项目(2009-2-392)

* 通讯作者: 冯正平, E-mail: fengzhengping@sina.com

究^[4]均表明,AGEs 可作用于多种细胞,与细胞表面的受体(RAGE)结合,产生多种与骨吸收相关的细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 等,促进破骨细胞的分化成熟,增强破骨细胞活性,增加骨吸收。国内也有研究证实,AGEs 与多种细胞表面的 RAGE 结合后,产生 TNF- α 、脂联素(APN)等,使破骨细胞活性增加^[5],增加骨吸收,并通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和胞质途径促进成骨细胞凋亡,降低骨形成^[6]。AGEs 还抑制间充质干细胞增殖,阻止其成骨分化,抑制成骨细胞生长^[7]。此外,AGEs 还可使成骨细胞对骨胶原的粘附力下降,导致骨质量降低,骨脆性增加。有研究认为^[8],晚期糖基化终末产物(AGEs)可引起骨结构的改变,使力学性质发生改变,最终导致骨强度的降低。在 1 型糖尿病和 2 型糖尿病小鼠体内实验研究中^[9]证明,AGEs 的水平与骨密度及骨强度成负相关。

1.3 胰岛素样生长因子-1 减少

胰岛素样生长因子(IGF)与胰岛素结构相似,具有胰岛素生物活性,分为 IGF-1 和 IGF-2 两种类型。近年来,人们对 IGF-1 与糖尿病性骨质疏松的关系进行了深入研究。IGF-1 在成骨细胞和破骨细胞上均存在受体,通过与其受体的结合,激活酪氨酸蛋白激酶(TPK),促进胰岛素受体底物(IRS)-1 磷酸化,从而调节成骨细胞和破骨细胞的增殖与代谢。它既促进成骨细胞骨形成,也可促进破骨细胞骨吸收,从而促进骨转换,是维持成骨细胞与破骨细胞之间平衡最重要的生长因子^[10]。许多研究都证实低水平的血清 IGF-1 是骨折发生的危险因素。在老年人中,IGF-1 降低,骨折风险随之增高,尤其是脊柱和股骨的骨折^[11]。高血糖状态抑制 IGF 的抑制和释放,使 IGF 减少。研究证实在糖尿病患者中 IGF-1 水平均降低^[12]。Fini 等研究^[13]证明,IGF-1 可促进成骨细胞增殖、分化、成熟,当 IGF-1 缺乏时,可使骨形成减少、骨密度降低、骨折风险增加。糖尿病患者长期处于高血糖状态,IGF 合成和释放减少,骨形成减少,导致骨质疏松。

1.4 直接阻碍成骨分化

成骨细胞 MG-63 的体外研究实验^[14]表明,高血糖浓度阻碍成骨细胞 MG-63 的生长、矿化,抑制成骨相关标志物如发育不全相关转录因子 2(Runx2)、I 型胶原蛋白、骨钙素等的表达,抑制骨形成;相反,高血糖浓度可刺激脂肪形成相关标志物的表达增多,包括过氧化酶活化增生受体 γ (PPAR- γ)、抵抗素、脂肪细胞脂肪酸结合蛋白(aP2)以及抑

渴蛋白。高血糖还能显著增加细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平,诱发细胞外信号调节激酶(ERK1/2)的活化。同时,高血糖还使蛋白激酶 A(PKA)的特异性抑制剂 H89 和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)的特异性抑制剂 PD98059 增加。以上结果表明,高血糖浓度可通过激活成骨细胞 MG-63 细胞内 cAMP/PKA/ERK 通路,增加脂肪细胞分化,抑制成骨细胞分化。间质干细胞向脂肪细胞的转化增加,也使可用于骨形成的已分化成骨细胞数量减少,从而使骨形成减少。

2 胰岛素绝对或相对缺乏

无论 1 型糖尿病或 2 型糖尿病患者,体内都存在胰岛素绝对或相对缺乏,胰岛素缺乏干扰骨形成与骨吸收的代谢平衡,从而导致骨质疏松。1 型糖尿病性骨质疏松的发生发展与骨密度的降低有关,而 2 型糖尿病往往以早期骨密度水平增高为特点。对于 2 型糖尿病的这种高骨密度而骨折风险增加的矛盾现象,Dennison 的研究指出^[15]2 型糖尿病患者因体内胰岛素抵抗表现出胰岛素相对不足、高胰岛素血症,大量胰岛素作用于成骨细胞,与其表面胰岛素受体结合,刺激成骨细胞核酸合成,促进成骨细胞代谢,从而骨形成增加,骨密度增高。但随着病情发展,胰岛功能逐渐减退,胰岛素绝对不足,成骨细胞骨基质成熟和转换减少,骨基质分解增加,钙盐沉积障碍,最终骨密度减低,引起骨质疏松。

除上述机制外,胰岛素缺乏还通过多种途径引起骨质疏松。首先,胰岛素缺乏时,体内糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱,机体负氮平衡,使骨胶原蛋白代偿性地分解增加,合成减少,从而减少骨形成。其次,胰岛素对体内环磷酸腺苷(cAMP)有抑制作用,cAMP 可刺激骨吸收,减少骨质钙盐沉积。当胰岛素缺乏时,其抑制作用减弱,cAMP 活性增加,骨吸收增加,从而导致骨质疏松^[16]。第三,骨钙素是由成骨细胞特异性合成分泌的非胶原蛋白,它主要维持骨矿化速率,促进骨代谢,反映成骨细胞活性^[17]。胰岛素缺乏可抑制成骨细胞合成骨钙素,使骨矿化及骨代谢减慢,成骨细胞活性降低,骨形成减少^[18]。再者,胰岛素可直接促进肾小管的重吸收。当胰岛素缺乏时,肾小管对钙、磷、镁等重吸收减少,丢失增加,血钙浓度降低,使骨钙代偿性释放入血,骨密度下降,引起骨质疏松。

3 糖尿病微血管病变

糖尿病并发微血管病变时,骨组织的微血管血

流分布受影响,微血管壁基膜增厚,使骨组织供血不足、营养障碍,骨代谢受影响,从而促进糖尿病骨质疏松的发生发展。糖尿病肾病患者肾小管滤过和重吸收功能障碍,尿钙排泄增加,血钙降低,刺激甲状旁腺功能亢进,动员骨钙释放入血,骨量减少。此外糖尿病肾病还会引起肾 1- α 羟化酶活性降低,使 1, 25-(OH) $_2$ D $_3$ 合成减少,导致钙吸收障碍。有临床研究^[19]将 1 型糖尿病患者根据肾脏损伤程度分为正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组和临床白蛋白尿组,结果表明 DO 发生率与肾脏受损程度呈正相关,且即使是早期糖尿病肾病患者,骨密度也已有下降。糖尿病视网膜病变患者视力下降甚至失明,造成活动受限,骨骼负重减少,这也是诱发跌倒和骨折的危险因素之一^[20]。另有临床研究^[21]发现,随着糖尿病患者下肢血管病变的加重,腰椎、髋部等各部位的骨密度也相应下降。

4 激素水平异常

4.1 1,25-(OH) $_2$ D $_3$

1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 是维生素 D 在体内的代谢产物,是人体重要的钙调激素之一,它主要通过与各组织中的维生素 D 受体结合发挥作用。一方面它可以促进小肠对钙的吸收,增加血钙浓度,使骨骼矿化增加,促进骨形成;另一方面同时也促使破骨细胞前体向成熟破骨细胞的分化,促进骨吸收^[22]。糖尿病患者由于存在胰岛素分泌不足、长期高血糖、低体重指数等因素使机体钙磷代谢紊乱,1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 合成减少,从而导致糖尿病性骨质疏松。

4.2 性激素

雌激素受体在成骨细胞和破骨细胞表面均有表达,其对骨代谢的作用主要是抑制骨吸收。随着女性年龄、绝经年限的增加,雌激素水平逐渐下降,对骨吸收的抑制作用减弱,骨吸收增加,骨密度也随之降低。有大量临床实验证明^[23,24],女性糖尿病患者年龄和绝经年限与骨密度呈明显正相关。

睾酮能间接合成蛋白,促使骨内胶原形成,只有骨胶原形成得到充分的保障,钙、磷等矿物质才能更好地在骨内沉积。有研究表明^[25],血清睾酮水平在骨量正常组与骨质疏松组之间有显著差异,血清睾酮水平与骨密度存在正相关关系。糖尿病患者曲细精管管壁内外纤维化硬化使间隙细胞功能受损,睾酮合成分泌降低,故骨密度降低,易发生 OP。

4.3 瘦素

瘦素(LP)是肥胖基因(ob)的编码产物,对骨代

谢的调节主要通过外周和中枢两种途径。一方面,瘦素在外周可直接作用于人骨髓基质细胞(hBMSC),促使其向成骨细胞分化,刺激成骨细胞增值,抑制其向脂肪细胞分化^[24]。Holloway 等人的研究^[25]证明瘦素通过 RANKL/RANK/OPG 系统抑制破骨细胞功能。此外,Wong 等^[26]研究发现,瘦素作用于下丘脑弓状核神经元细胞,降低神经肽 YmRNA 的转录,通过成骨细胞上的神经肽 Y 受体抑制成骨细胞分化,对骨形成起抑制作用。临床观察显示,肥胖的早期 2 型糖尿病患者血清 LP 浓度较高,表现为 LP 抵抗,与肥胖密切相关,2 型糖尿病早期骨量较高可能与瘦素抵抗有一定的相关性。

5 其它

除上述因素外,还有很多因素与 DO 的发生发展相关。有临床研究表明^[27],体重指数(BMI)是 DO 的独立危险因素,BMI 与骨质疏松呈负相关,糖尿病患者低体重指数易合并骨质疏松。噻唑烷二酮类药物(比格列酮、罗格列酮等)属于过氧化物酶增殖物活化受体 γ 激动剂,研究证实^[28]该类药物可促使骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化,同时抑制成骨细胞分化和生长,从而导致骨形成降低。遗传因素在 DO 的发生发展上也起一定的作用,Ma 等^[29]在研究 VDR 基因多态性与 2 型糖尿病患者 BMD 关系中发现,VDR 基因多态性可能影响基因型为 Bb 的 2 型糖尿病患者的 BMD。

糖尿病性骨质疏松(DO)是糖尿病在骨骼系统的重要并发症,致残、致死率高,DO 的治疗是目前临床上研究的热点之一,其发病机制复杂多样,更加深入了解其发病机制,明确糖尿病与骨质疏松之间的关系,对该疾病的预防和治疗有重要意义。

【参考文献】

[1] Guoliang Huang, Ying Zhang. Valuation and countermeasure of Diabetic Osteoporosis. Journal of Practical Diabetology, 2006, 2 (4): 4-6.

[2] Xiang Zhu, Qiu Zhang. Diabetic Osteoporosis and its effect factors. Journal of Practical Diabetology, 2006, 2(4): 6-8.

[3] Schwartz AV. Diabetes mellitus: does it affect bone?. Calcified tissue international, 2003, 73(6): 515-519.

[4] Ding KH, Wang ZZ, Hamrick MW, et al. Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss. Biochemical and biophysical research communications, 2006, 340(4): 1091-1097.

[5] Zhiwu Zhang. Clinical significance of the level of serum TNF in

- type 2 diabetes mellitus patients with osteoporosis. Jilin medical journal, 2011, 32(30):6336-6337.
- [6] Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, et al. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. Bone, 2007, 40(2):345-353.
 - [7] 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. Calcif Tissue Int, 2012, 91(4):286-96.
 - [8] 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. Osteoporosis international, 2010, 21(2): 195-214.
 - [9] Saito M, Fujii K, Mori Y, et al. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. Osteoporosis international, 2006, 17(10): 1514-1523.
 - [10] 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(3): 494-504.
 - [11] Ohlsson C, Mellström D, Carlzon D, et al. Older men with low serum IGF-I have an increased risk of incident fractures; the MrOSSweden study. Bone Miner Res, 2011, 26(4): 865-872.
 - [12] Moyer - Mileur LJ, Slater H, Jordan KC, et al. IGF-I and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes. J Bone Miner Res, 2008, 23(12): 1884-1891.
 - [13] Fini M, Carpi A, Borsari V, et al. Bone remodeling, humoral networks and smart biomaterial technology for osteoporosis. Frontiers in bioscience (Scholar edition), 2010, 2: 468.
 - [14] Wang W, Zhang X, Zheng J, et al. High glucose stimulates adipogenic and inhibits osteogenic differentiation in MG-63 cells through cAMP/protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase pathway. Molecular and cellular biochemistry, 2010, 338(1-2): 115-122.
 - [15] Dennison EM, Syddall HE, Sayer AA, 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?. Diabetologia, 2004, 47(11): 1963-1968.
 - [16] Siddappa R, Mulder W, Steeghs I, et al. cAMP/PKA signaling inhibits osteogenic differentiation and bone formation in rodent models. Tissue Engineering Part A, 2009, 15(8): 2135-2143.
 - [17] DeFranco DJ, Glowacki J, Cox KA, et al. Normal bone particles are preferentially resorbed in the presence of osteocalcin-deficient bone particles in vivo. Calcified tissue international, 1991, 49(1): 43-50.
 - [18] Irwin R, Lin HV, Motyl KJ, et al. Normal bone density obtained in the absence of insulin receptor expression in bone. Endocrinology, 2006, 147(12): 5760-5767.
 - [19] Clausen P, Feldt - Rasmussen B, Jacobsen P, et al. Microalbuminuria as an early indicator of osteopenia in male insulin - dependent diabetic patients. Diabetic medicine, 1997, 14(12): 1038-1043.
 - [20] Weibo Xia. Osteoporosis related to Endocrine and metabolic diseases. Journal of Clinical Internal Medicine, 2009, 26(3): 149-151.
 - [21] Hong Yang, Xuemian Lu, Aiju Lin, et al. The relationship between lower limbs vascular disease and osteoporosis in elderly male patients with type 2 diabetes. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2010, 18(1): 75.
 - [22] Weibo Xia, Hua Su, Xueying Zhou. Lack of Vitamin D and osteoporosis. Chinese journal of osteoporosis and bone mineral research, 2009, 2(003): 145-154.
 - [23] Hui Mo, Shiping Liu, Zhiguang Zhou, et al. The influence factors of bone mineral density and osteoporosis prevalence in postmenopausal patients with type 2 diabetes. Chinese Journal of Gerontology, 2008, 28(19): 1921-1924.
 - [24] Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2006, 194(2): S12.
 - [25] Yingxiong Cheng, Yiwen Luo, Bin Wang. Correlation study on male osteoporosis and serum testosterone level. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 22(2): 165-166.
 - [26] Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. Endocrinology, 1999, 140(4): 1630-1638.
 - [27] Holloway WR, Collier FML, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. Journal of Bone and Mineral Research, 2002, 17(2): 200-209.
 - [28] Wong IP, Zengin A, Herzoh H, et al. Central regulation of bone mass. Semin Cell Dev Biol, 2008, 19(5): 452-458.
 - [29] Guiying Li. Related factors of type 2 diabetes and osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis, 2010, 16(5): 344-346.
 - [30] Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, et al. Rosiglitazone stimulates adipogenesis and decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells. Journal of endocrinological investigation, 2007, 30(9): RC26.
 - [31] Ting Z. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus. Chin Med J, 2001, 114(11): 1213-1215.

(收稿日期: 2013-09-23)

糖尿病性骨质疏松发病机制的研究进展

作者: [李晓宇](#), [冯正平\(审校\)](#), [LI Xiaoyu](#), [FENG Zhengping](#)
作者单位: [重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆, 400016](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2014(5)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201405026.aspx