

· 临床研究 ·

二甲双胍和西格列汀治疗对绝经后糖尿病合并骨质疏松症妇女骨密度和骨代谢的影响

辛岩 崔晓雯 禹琦*

青岛市市立医院, 山东 青岛 266000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 10-1486-05

摘要: **目的** 评估二甲双胍和西格列汀治疗对绝经后糖尿病合并骨质疏松症妇女骨密度和骨代谢的作用。**方法** 将 160 例绝经后糖尿病合并骨质疏松症妇女随机分为两组。二甲双胍组每天两次接受二甲双胍 (Glucophage 500 mg) 1 片, 西格列汀组接受西格列汀 (Januvia 100 mg) 1 片/d, 持续 24 周。收集空腹血液和尿液样品用于血清总碱性磷酸酶 (ALP)、骨钙蛋白和尿脱氧吡啶啉 (DPD) 在基线、8 周和 16 周后以及研究结束时的检测。在基线和干预 24 周后通过双能 X 射线吸收测定法检测前后腰椎 (L₁-L₄) 的骨密度。**结果** 在二甲双胍组中, 治疗 24 周时所有骨转换标志物的平均值与基线差异无统计学意义。在西格列汀组, 平均血清总 ALP 显著降低, 血清骨钙素水平在 24 周时下降 10%, 尿 DPD 下降, 在 24 周时下降维持在 28%。**结论** 24 周时间内使用二甲双胍不能改善骨密度和骨代谢; 而西格列汀可以正向调节骨代谢。

关键词: 骨质疏松症; 糖尿病; 绝经后; 二甲双胍; 西格列汀

Effects of metformin and sitagliptin on bone mineral density and bone metabolism in postmenopausal women with osteoporosis

XIN Yan, CUI Xiaowen, YU Qi*

Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, China

* Corresponding author: YU Qi, Email: 2652372602@qq.com

Abstract: **Objective** The study evaluated the anti-osteoporotic effect of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. **Methods** 160 postmenopausal diabetic women were randomly divided into two equal groups. Group metformin received metformin (Glucophage 500 mg) 1 tablet twice daily, and group 2 received sitagliptin (Januvia 100 mg) 1 tablet/day, for 24 weeks. Fasting blood and urine samples were collected for measurement of serum total alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin, and urinary deoxypyridinoline (DPD). Laboratory tests were measured at baseline, after 8 and 16 weeks, and at the end of the study. Bone mineral density of the anterior posterior lumbar spine was measured by dual energy X-ray absorptiometry at baseline and after 24 weeks of the intervention. **Results** In the metformin-treated group, the mean values for all markers of bone turnover at 24 weeks of treatment were not significantly different from baseline. In sitagliptin group, the mean serum total ALP was significantly decreased, serum osteocalcin levels were non-significantly decreased gradually by 10 % at 24 weeks, while urinary DPD decreased significantly and was then maintained at 28 % decrease at 24 weeks. **Conclusion** Metformin is neither osteogenic nor has anti-osteoporotic effect, while sitagliptin can positively regulate bone metabolism.

Key words: osteoporosis; diabetes; postmenopause; metformin; sitagliptin

糖尿病是一种发病率和死亡率都较高的代谢性疾病。糖尿病患者有各种骨骼疾病, 包括骨量减少或骨质疏松症。糖尿病患者的骨量异常可能是由于胰岛素缺乏或抵抗和高血糖对骨和骨髓微环境的直接影响以及骨基质蛋白的晚期糖基化终末产物

(AGEs) 的影响, 异常的细胞因子和脂肪因子的产生及其对骨细胞的间接作用^[1]。骨质疏松症是糖尿病患者最重要的代谢性骨病^[1]。一项对 32 089 名绝经后妇女的前瞻性队列研究^[2]显示, 患有 1 型糖尿病 (T1DM) 的妇女髋部骨折的风险是血糖正常妇女的 12 倍。而患有 2 型糖尿病 (T2DM) 的女性髋部骨折的风险也比血糖正常女性高 1.7 倍^[2]。二甲

* 通信作者: 禹琦, Email: 2652372602@qq.com

双胍作为治疗 T2DM 患者的一线药物,最近的研究证实二甲双胍具有促进成骨的效果。二甲双胍可通过促进骨形态蛋白-2 (BMP-2) 表达,从而诱导 MC3T3-E1 成骨细胞分化和骨基质合成^[3];并能通过与转录因子 Runx2 相互作用促进成骨细胞的增殖、碱性磷酸酶活性和矿化^[4]。胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 是人体内一种多功能的胰岛素激素,由肠道 L 细胞对膳食做出反应,发挥多种生理作用^[5]。由于这些分子在胰岛上的有益作用^[6], GLP-1 在 T2DM 治疗中的作用最近受到了很大的关注。这类药物有望发挥除降血糖以外的潜在有益作用,包括对骨骼健康的影响,可能是由于 GLP-1 具有促进骨形成效果。本研究的目的是评价二甲双胍和 GLP-1 类药物西格列汀对绝经后糖尿病妇女骨密度和骨代谢的影响。

1 材料和方法

1.1 研究对象

160 名绝经后糖尿病女性纳入研究。年龄 58~66 岁,体重 65~73 kg,平均骨质疏松病程 5.0 ± 1.9 年。排除标准:严重肝脏和胆道疾病、肾脏疾病和肺部疾病。所有患者均通过腰椎双能 X 线骨密度仪 (DXA) 诊断为骨质疏松症,且所有女性均补充同样剂量钙剂和维生素 D;随后将患者随机分为两组。第 1 组口服二甲双胍 (盐酸二甲双胍缓释片 500 mg) 1 片,每日 2 次;第 2 组服用磷酸西格列汀片 (捷诺维 100 mg) 1 片,每日 1 片,共 24 周。所有参与者在纳入研究之前签署知情同意书;本研究得到医院伦理委员会的批准 (2018-453)。

1.2 检测指标

所有患者均在基线、8 周和 16 周后及 24 周研究结束时进行完整的临床检查和实验室检查。采集空腹血样和尿样 (上午 7~9 点)。测定空腹血糖 (FBG)、血清总碱性磷酸酶 (ALP)、骨钙素 (OC) 和尿脱氧吡啶啉 (DPD)。酶法测定空腹血清葡萄糖水平;用阳离子交换树脂法分析血红蛋白 A1c (HbA1c) 浓度;血清骨钙素使用 ADVIA Centaur 自动竞争化学发光免疫分析法进行测定;用 ELISA 法测定尿脱氧吡啶啉。尿标志物的结果与尿肌酐 (Cr) 相关。采用双能 X 线骨密度仪 (DXA) (Lunar DPX-L; Lunar Corp) 测量所有女性患者腰椎 (L_1 - L_4) 骨密度 (BMD)。在基线和干预治疗 24 周时在前后

方向测量腰椎 (L_1 - L_4) 部位的 BMD。

1.3 统计学处理

数据采用配对 student *t* 检验进行统计分析,以比较同组内治疗前 (基线) 和治疗后的结果;独立样本 student *t* 检验用于比较不同组间的差异,使用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。骨转换标志物和腰椎骨密度变化使用与相应基线值比较的百分比表示。变量之间的相关性通过 Pearson 相关性进行评估。所有结果均使用均数 $\pm$ 标准差表示。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

表 1 显示了本研究对象代谢指标和骨代谢标志物的变化。两组治疗 24 周后空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白均明显降低;两组治疗前后空腹血糖、糖化血红蛋白、体质指数 (BMI) 比较,差异无统计学意义。在二甲双胍组,每天服用二甲双胍 1 000 mg,除血清 OC 略有下降外,治疗 24 周时所有骨转换标志物的平均值与基线比较差异无统计学意义。在第西格列汀组,每天接受西格列汀 100 mg 治疗,血清总碱性磷酸酶从 170 U/L 明显下降到 120 U/L。24 周时间血清 OC 水平无显著下降 (图 1a)。尿 DPD 在第 8 周显著下降 35 %,随后逐渐升高,24 周时下降维持在 28 % 的水平 (图 1b)。西格列汀组治疗后骨代谢指标水平与二甲双胍组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。二甲双胍组腰椎 BMD 治疗前后无明显变化;然而,在西格列汀组中,在治疗 24 周后 BMD 略有增加。

两组患者 24 周内血清骨钙素、尿 DPD、血清 ALP、BMD 较基线变化见图 1。药物治疗后 2 组骨转换标志物变化与骨密度变化的关系见表 2。在二甲双胍组中,腰椎 BMD 的改变与血清 OC 或尿 DPD 均无相关性。在西格列汀组,在第 8 周时,血清 OC 或尿 DPD 与腰椎骨密度变化无相关性;然而在 24 周时,血清 OC 与腰椎 BMD 的变化呈负相关,尿中 DPD 的变化与 BMD 的变化也呈显著的负相关。

此外, Pearson 相关分析显示,糖化血红蛋白的变化仅与尿中 DPD 的变化呈负相关 ($r = -0.37$, $P < 0.05$),而与西格列汀治疗后 OC 的变化无关,年龄、基线血糖、糖化血红蛋白与两组 ALP 或 OC 的变化均无相关性。

表 1 糖尿病性骨质疏松妇女的代谢特征和骨转换标志物的变化($\bar{x}\pm s$)Table 1 Changes of metabolic profiles and bone turnover markers in diabetic osteoporotic women($\bar{x}\pm s$)

项目	二甲双胍组		西格列汀组	
	基线	24 周	基线	24 周
FBG/(mg/dL)	196.5 $\pm$ 30.2	152.3 $\pm$ 25.7 *	201.45 $\pm$ 42.6	163.7 $\pm$ 50.2 *
HbA1C/(%)	8.2 $\pm$ 1.4	7.1 $\pm$ 0.9 *	8 $\pm$ 1.6	7 $\pm$ 1.5 *
BMI/(kg/m ²)	26.8 $\pm$ 2.9	27 $\pm$ 1	27 $\pm$ 2.2	27.2 $\pm$ 2.1
Sr OC/(lg/L)	17.7 $\pm$ 7.8	16.4 $\pm$ 6.9	16.8 $\pm$ 8.1	14.75 $\pm$ 2.7
总 ALP/(U/L)	172 $\pm$ 7.5	168 $\pm$ 9.3	170 $\pm$ 8.2	120 $\pm$ 10.5 *
尿 DPD/(pmol/mol Cr)	17.9 $\pm$ 1.9	17.95 $\pm$ 0.9	18.2 $\pm$ 2.2	11.7 $\pm$ 1.2 *
BMD/(g/cm ²)	0.742 $\pm$ 0.069	0.749 $\pm$ 0.071	0.753 $\pm$ 0.071	0.781 $\pm$ 0.068

注:和基线比较, * $P<0.05$ 。

表 2 西他列汀组骨转换生化标志物与 BMD 之间的相关性

Table 2 Correlation between biochemical markers of bone turnover and BMD in sitagliptin-treated group

骨代谢指标		腰椎骨密度变化/(%) 24 周
标志物	时间/周	
血 OC	8	$r=-0.02$
	24	$r=-0.11$
尿 DPD	8	$r=-0.01$
	24	$r=-0.29$

3 讨论

在本研究中,二甲双胍治疗后,所有骨转换标志物的水平与基线比较差异无统计学意义,只是血清 OC 略有下降。这些结果与一些学者研究结果一致。有学者^[7]研究发现,二甲双胍降低骨转换率,但对啮齿动物的体内骨量没有显著影响,也不能促进骨折愈合。相比之下,有学者^[8]研究揭示,二甲

双胍对卵巢切除(OVX)大鼠的骨量丢失具有直接抑制作用,此外还能促进体外成骨细胞的成骨能力;进一步研究表明二甲双胍使用能显著增加胫骨近端 OVX 大鼠的全身骨密度,防止骨质流失和减少抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)阳性细胞数量,通过骨保护素(OPG)的增加和减少受体激活剂核因子JB配体(RANKL)表达来介导的。此外,二甲双胍还能抑制破骨细胞分化并防止骨质流失^[9]。有学者^[10]的研究揭示,口服二甲双胍可以完全或部分地预防糖尿病诱导的骨微结构改变,这与骨髓祖细胞(BMPCs)的成骨潜能降低有关。此外,Wang等^[11]探讨了罗格列酮,吡格列酮和二甲双胍对胰岛素抵抗小鼠的骨骼作用,他们报道二甲双胍是一种对骨骼有益的抗糖尿病药物,罗格列酮对骨小梁骨骼有不良影响,而吡格列酮没有发现存在不良反应的证据。

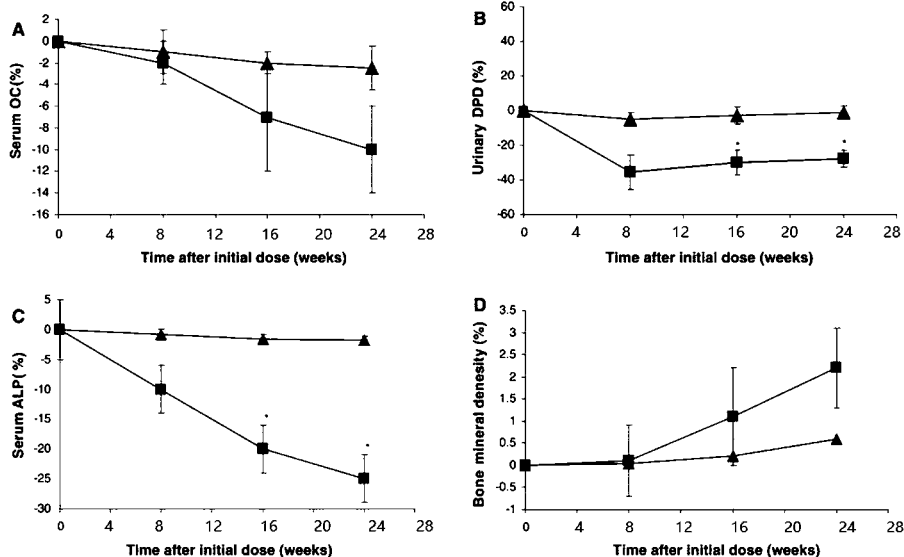


图 1 受试者骨转换生化标志物与 BMD 的变化

注:A 血清骨钙素(OC),B 尿脱氧吡啶啉(DPD),C 血清碱性磷酸酶(ALP),D 骨密度;二甲双胍组 实心三角形,西格列汀组 实心方块;与基线比较, * $P<0.05$ 。

Fig.1 Changes in the marker levels and BMD after treatment

在目前的研究中,使用西格列汀治疗糖尿病性骨质疏松症女性 24 周导致尿 DPD 与治疗前相比显著降低;同时,血清 OC 显著降低,表明 DPP-4 抑制剂对骨代谢的影响可能主要通过骨吸收而不是骨形成介导。Chailurkit 等^[12]研究表明骨吸收标志物比骨形成标志物更敏感;这可能是由于在绝经后早期骨重塑导致骨吸收标志物比骨形成标志物更快速下降^[4]。Marlene 等^[13]研究表明 DPP-4 抑制剂对骨骼系统有益,通过直接刺激成骨细胞,抑制晚期糖基化终产物和抑制骨吸收是多方面的。Bernardo 等^[14]研究也证明 GLP-1 的合成代谢作用是胰岛素依赖性的,并且 GLP-1 可以是用于改善与葡萄糖不耐受相关的缺陷性骨形成和骨结构的有用治疗剂。Nobuki 等^[15]也表明,DPP-4 抑制剂可增强血清肠促胰岛素浓度,据报道可减少骨质疏松性骨折。

在目前的研究中,西格列汀治疗 24 周后血清总 ALP 显著下降。有学者^[16]研究表明,在 2 型糖尿病患者中,西格列汀治疗 24 周后,血清总 ALP 显著下降。Xue 等^[17]表明,对卵巢切除大鼠施用肠促胰岛素类似物(exendin-4)16 周会增加血清 ALP 和骨钙素,并降低 DPD/肌酐比值,这表明它可能是治疗老年绝经后骨质疏松症的潜在候选者。相反,Bunck 等^[18]研究表明,与治疗前水平相比,维达列汀没有改变餐后交联的 C-末端端肽(s-CTX)浓度,并且在用维达列汀治疗 1 年后,空腹血清碱性磷酸酶、钙和磷酸盐也未受影响。相关性分析结果显示,骨转换标志物的变化与 HbA1C 的变化无关,提示西格列汀对骨转换的独立影响。该研究表明骨吸收标志物是骨形成标志物的更好的 BMD 变化指标。因为抗骨重吸收剂对骨吸收具有直接抑制作用并且对骨形成产生间接影响,所以骨形成标志物的变化可能滞后于骨吸收标志物在预测 BMD 变化中的变化。此外,骨吸收标志物可能反映了整个骨骼中骨转换的总体贡献,因为 6 个月时骨吸收标志物的变化可以预测治疗第一年中脊柱和髌部的骨骼反应。

总之,本研究通过 24 周临床研究表明二甲双胍不能促进成骨也不具有抗骨质疏松作用,而西格列汀短期使用表现出抗骨质疏松的希望。然而,需要对大量长期治疗患者进行进一步研究,以评估其长期疗效和对骨代谢的安全性。

【参 考 文 献】

- [1] Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, et al. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Therapeut Clin Risk Manage*, 2017,13: 455-468.
- [2] Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women [J]. *Diabet Care*, 2001,24(7): 1192-1199.
- [3] Qin W, Gao X, Ma T, et al. Metformin enhances the differentiation of dental pulp cells into odontoblasts by activating AMPK signaling [J]. *J Endod*, 2018,44(4): 544-556.
- [4] Chauhan S, Sharma A, Upadhyay NK, et al. In-vitro osteoblast proliferation and in-vivo anti-osteoporotic activity of Bombax ceiba with quantification of Lupeol, gallic acid and β -sitosterol by HPTLC and HPLC [J]. *BMC Complement Alternat Med*, 2018, 18(1): 233-243.
- [5] Müller TD, Clemmensen C, Finan B, et al. Anti-obesity therapy: from rainbow pills to polyagonists [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(6): 11-15.
- [6] Wuest S, Laesser CI, Bönischnetzler M, et al. IL - 6-type cytokine signaling in adipocytes induces intestinal GLP - 1 secretion [J]. *Diabetes*, 2018,67(1): 235-243.
- [7] Jeyabalan JB, Viollet P, Smitham SA, et al. The anti-diabetic drug metformin does not affect bone mass in vivo or; fracture healing [J]. *Osteoporos Int*, 2013,24(10): 2659-2670.
- [8] Gao Y, Li Y, Xue J, et al. Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010,635(1): 231-236.
- [9] Qi-Guang M, Zhong-Min Z, Song X, et al. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats [J]. *J Cell Biochem*, 2011,112(10): 2902-2909.
- [10] María José T, Sara Rocío C, Claudia S, et al. Insulin-deficient diabetes-induced bone microarchitecture alterations are associated with a decrease in the osteogenic potential of bone marrow progenitor cells: preventive effects of metformin [J]. *Diabet Res Clin Pract*, 2013,101(2): 177-186.
- [11] Wang C, Hong L, Chen SG, et al. The skeletal effects of thiazolidinedione and metformin on insulin-resistant mice [J]. *J Bone Miner Metabol*, 2012,30(6): 630-637.
- [12] Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, et al. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: an experience in a clinical laboratory [J]. *Clin Chem*, 2001,47(6): 1083-1090.
- [13] Marlene C, Azar SF. Incretin based therapies: bone protective effects [J]. *Endocr Metabol Immune Disord Drug Targets*, 2013, 13(4): 138-139.
- [14] Bernardo NB, Paola M, Pedro E, et al. Effect of GLP - 1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states [J]. *Calcif Tissue Inte*, 2009,84(6): 453-463.
- [15] Nobuki H, Atsushi S. Diabetes mellitus and osteoporosis. Effect of antidiabetic medicine on osteoporotic fracture [J]. *Clin Calcium*, 2012,22(9): 1383-1390.

- [J]. Calcif Tissue Int, 2006, 78(2):72-77.
- [3] 郭永智, 徐宇航, 王晓伟, 等. 老年髋部骨折类型、治疗方法与死亡率及其相关危险因素分析[J]. 北京医学, 2017, 39(2):134-137.
- [4] Iolascon G, Moretti A, Cannaviello G, et al. Proximal femur geometry assessed by hip structural analysis in hip fracture in women[J]. Aging Clin Exp Res, 2015, 27(1 Suppl):S17-S21.
- [5] 王培文, 李毅中, 林金矿, 等. 脆性髋部骨折的近期死亡率及相关危险因素研究[J]. 中华骨科杂志, 2014, 34(7):730-735.
- [6] Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(9):2239-2256.
- [7] 王洁颖, 任龙喜, 陈红. 髋部骨密度与髋部骨折风险的相关性分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(5):360-363.
- [8] 刘路辉, 刘智. 老年髋部骨折类型与股骨近端骨密度的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(4):477-482.
- [9] 谢俊杰, 吴文华, 苏瑞龙, 等. 老年骨质疏松女性髋部骨密度、骨转换指标与血脂、血清尿酸相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(6):738-740.
- [10] 吴义刚, 赵龙, 刘宁, 等. 老年髋部脆性骨折与 25 羟维生素 D、骨密度以及体重指数的相关性[J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(9):824-826.
- [11] 陈浩, 贾璞, 包利, 等. 老年患者 25(OH)D、PTH 与骨折的相关分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(5):550-555.
- [12] 李毅中, 蔡思清, 颜丽军, 等. 女性骨质疏松性髋部骨折的骨密度和髋部结构强度变化[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(5):546-549.
- [13] 李毅中, 庄华烽, 林金矿, 等. 脆性股骨颈骨折的股骨颈皮质厚度和骨密度改变[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(10):1018-1021.
- [14] Wehrli FW, Saha PK, Gombert BR, et al. Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone[J]. Top Magn Reson Imag, 2002, 13(5):335-355.
- [15] Beck TJ. Extending DXA beyond bone mineral density: Understanding hip structure analysis[J]. Curr Osteoporos Rep, 2007, 5(2):49-55.
- [16] 李木生, 林梓凌, 郑永泽, 等. 股骨皮质厚度参数及骨小梁密度在老年髋部骨折治疗中的临床意义[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(4):15-18.
- [17] Li Y, Lin J, Cai S, et al. Influence of bone mineral density and hip geometry on the different types of hip fracture[J]. J Basic Med Sci, 2016, 16(1):35-38.
- [18] Johannesdottir F, Thrall E, Muller J, et al. Comparison of non-invasive assessments of strength of the proximal femur[J]. Bone, 2017, 10(105):93-102.
- [19] Rivadeneira F, Zillikens MC, Laet CED, et al. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: the rotterdam study[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(11):1781-1790.
- [20] Stephen K, Beck TJ, Jonathan R, et al. Prediction of incident hip fracture risk by femur geometry variables measured by hip structural analysis in the study of osteoporotic fractures[J]. J Bone Miner Res, 2010, 23(12):1892-1904.
- [21] 黄淑纾, 林华, 朱秀芬, 等. 骨质量与骨质疏松性骨折[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2012, 5(4):285-291.

(收稿日期: 2019-12-29; 修回日期: 2020-04-01)

(上接第 1489 页)

- [16] Akira K, Hajime M, Akira K, et al. Pleiotropic effects of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients[J]. J Clin Med Res, 2012, 4(5):309-313.
- [17] Xue M, Jingru M, Min J, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, prevents osteopenia by promoting bone formation and suppressing bone resorption in aged

ovariectomized rats[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(7):1641-1652.

- [18] Bunck MC, Poelma M, Eekhoff EM, et al. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients[J]. J Diabet, 2012, 4(2):181-185.

(收稿日期: 2019-09-27; 修回日期: 2019-10-27)