

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.043

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.043>

糖尿病性骨质疏松症的研究进展

倪利华

(武汉大学中南医院肾病内科, 武汉 430071)

[摘要] 糖尿病患者往往合并骨质疏松, 这种并发症亦被称为糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)。随着我国糖尿病发病率升高, DOP逐渐引起人们的重视。DOP发病机制复杂, 可能与胰岛素、胰岛素样生长因子、血糖、晚期糖基化产物形成、胰高血糖素样肽1、微血管并发症、骨髓脂肪组织增多等因素有关。此外, 1型和2型糖尿病发生DOP的机制不尽相同。

[关键词] 糖尿病; 骨质疏松; 骨折; 发病机制

Research progress of the diabetic osteoporosis

NI Lihua

(Department of Nephrology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract Osteoporosis is one of the serious complications of diabetes mellitus. These complication also known as diabetic osteoporosis (DOP). As the incidence of diabetes mellitus increases year by year, DOP greatly attracts people's attention. The pathogenesis of DOP is complex, which may be associated with insulin, insulin-like growth factor, blood glucose, advanced glycosylation products, glucagon-like peptide-1, microvascular complications, and the increased bone marrow fat. In addition, the mechanisms of DOP vary from type 1 to type 2 diabetes mellitus.

Keywords diabetes; osteoporosis; fracture; pathogenesis

糖尿病性骨质疏松(diabetic osteoporosis, DOP)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者常见的严重并发症之一, 表现为骨量丢失、骨组织学形态改变、骨脆性增加等^[1]。DOP患者临床上常出现腰背、髋部疼痛、持续肌肉疼痛, 骨折等症状。DOP能显著增加DM患者骨折风险、心血管发生事件、再入院率及住院费用, 给患者家庭及社会带来了沉重的医疗负担^[2-3]。由于DOP早期无明显特异性症状, 后期往往发展为病理性骨折等严重事件才被发现, 因此也大大增加了患者的致死率和致残率。本文旨在介绍DOP的发展、骨折危险因

素、骨折部位及发病机制, 以期为临床积极防治DOP提供理论基础。

1 DOP 发展

1927年, Morrison等^[4]发现较长病程的DM患儿的骨生长呈现显著的发育迟缓和骨萎缩。1948年, Albright首先提出DOP的概念^[5]。随着现代骨质量检测技术的进展和提高, DOP越来越引起了学者的广泛关注和研究。国外研究^[6]报道: 约50%的DM患者可合并DOP的发生, 并随着DM病程

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-30

通信作者 (Corresponding author): 倪利华, Email: nilihua2016@163.com

的延长, DOP发病率逐渐升高。值得注意的是, DOP的发病与DM分型有关[包括1型DM(Type 1 DM, T1DM)和2型DM(Type 2 DM, T2DM)]。一般认为T1DM与骨质疏松密切相关^[7], 而T2DM与骨质疏松目前仍存在一定争议。Kwon等^[8]研究发现T2DM女性患者骨密度高于健康对照组; 而Gregorio等^[9]发现T2DM患者骨密度较健康对照组显著下降。尤其注意的是, T2DM患者中血糖控制不佳的患者比血糖控制良好的患者骨折发生风险增加47%~62%^[10]。荟萃分析^[11]发现: 成年人T1DM髌骨骨折相对风险比为6.3, T2DM髌骨骨折相对风险比为2.8。DM与骨骼健康之间的相互作用比较复杂, 还需要进一步深入探究。

2 DOP 骨折危险因素

2.1 糖尿病分型

T1DM患者骨折风险显著高于T2DM^[5]。T1DM和T2DM均以高血糖为病理特征, 但其发病机制大不相同。T1DM表现为胰岛B细胞破坏, 胰岛素合成不足, 因此T1DM的治疗完全依赖于外源性胰岛素。这也导致T1DM往往在儿童或青少年时期就被诊断, 并需要长期使用胰岛素治疗。由于T1DM患者幼年缺乏胰岛素, 因此无法达到成年人预期的骨量峰值, 导致DOP和骨折风险增加。T2DM表现为胰岛素抵抗和胰岛素相对缺乏, 其发病人群较T1DM年长, 多发生于中年或老年人。对于T2DM患者, 其DOP发病机制较为复杂, 受多因素影响。一些促进骨形成(胰岛素、肥胖等)和抑制骨形成(病程延长、血糖控制不佳、微血管并发症等)的因素相互综合, 可引起骨代谢的动态变化, 这也是目前T2DM骨折风险大小存在争议的原因。综上, 由于DM的发病机制不同, 其相应引起的DOP的发生发展亦存在较大差异。在临床上, 需要重视对两者的区别, 同时加强对血糖的控制。尤其是T2DM, 其引起的DOP发病隐匿, 一旦发病往往导致严重后果, 亟需关注。

2.2 性别

性别对DOP的影响目前也存在争议。研究^[12]指出: 女性T1DM和T2DM患者骨折风险均高于男性T1DM和T2DM。然而也有研究^[13]发现性别对DOP的骨折风险无明显影响。性激素能影响骨代谢, 雄激素有利于骨骼肌发育、增加骨骼中钙盐沉着、促进骨骼生长; 雌激素能促进成骨细胞

增殖和胶原合成, 抑制骨吸收, 还能增加肌肉强度等。因此女性绝经后, 由于雌激素分泌减少, 骨折的发病显著增加。在比较性别对DOP的影响时, 需要将年龄因素纳入。研究^[14-15]表明: 老年女性DOP骨折的发病率较男性显著升高, 这可能是随着年龄增长, 炎症因子和氧化应激产物生成增加, 以及内源性雌激素减少等所致。

2.3 体重

Huang等^[16]很早便提出肥胖与T2DM呈正相关联系。对于T2DM患者, 高BMI患者髌骨骨折风险较低。在另一个横断面研究中, T2DM过轻或者超重患者椎骨骨折风险均增加^[17]。还有研究^[18]指出BMI可作为T2DM患者预测髌骨和椎骨骨折的指标。因此可初步认为肥胖能加速T2DM疾病发展, 同时减少脆性骨折的发生。此外, 肌肉减少、低肌肉质量以及低肌肉功能等因素也是导致骨折风险增加的危险因素。有研究^[19]指出: T2DM患者肌肉减少症发病率为15.7%, 远远大于对照组6.9%。

综上, 许多混杂因素都可影响DOP骨折的发生, 在评估DOP骨折风险的同时, 应该对其可能存在的危险因素加以重视。

3 DOP 骨折部位

DOP最常见的骨折部位为髌骨骨折, 其次还有腕部骨折以及无明显临床症状的脊柱骨折。Meta分析^[20]发现: T1DM患者髌骨骨折相对风险比为4.5~5.5(对照组为非DM人群); 对T2DM患者, 其髌骨骨折风险为1.2~1.3(对照组为非DM人群); T1DM全部位骨折相对风险比为1.51, T2DM为1.22(对照组为非DM人群)。有趣的是, 也有研究^[21]发现T1DM和T2DM腰椎骨折风险较非DM人群, 差异均无统计学意义。然而有一项研究^[13]纳入DM患者(包括T1DM和T2DM), 发现DM患者腰椎骨折相对风险较对照组显著增加。出现这种差异的原因可能与样本纳入标准、药物治疗、年龄等有关。尚需要更大样本的临床研究、精准的纳入及亚组分析评估T1DM和T2DM患者DOP各部位骨折风险。

4 DOP 发病机制

目前DOP的发病机制尚不明确, 主要认为可能与胰岛素、胰岛素样生长因子(insulin-like

growth factor, IGF)、血糖、晚期糖基化产物(advanced glycosylation end products, AGEs)、胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)、微血管并发症、骨髓脂肪细胞等有关。

4.1 胰岛素及 IGF

T1DM和T2DM患者存在胰岛素绝对和相对不足。一般来说,胰岛素能促进合成代谢,调节血糖平衡。随着研究进展,学者们逐渐发现胰岛素在骨代谢中发挥了关键作用。Dennison等^[22]指出高胰岛素血症可引起T2DM骨密度显著升高。其机制可能为^[23]: 1)胰岛素能与成骨细胞表面的胰岛素受体结合,促进成骨细胞核酸形成和成骨细胞代谢,增加成骨细胞数量; 2)胰岛素促进肾小管重吸收。当胰岛素不足时,肾小管重吸收减少,钙磷丢失,引起骨钙动员,骨吸收增加,骨形成减少,骨密度下降,骨质疏松; 3)胰岛素缺乏抑制成骨细胞合成骨钙素,骨钙素能促进骨矿化,增加骨细胞活性,促进骨形成。

同理,IGF也能通过与成骨细胞表面受体结合,增加成骨细胞的合成,促进骨钙沉着和骨胶原合成;此外IGF还能调节成骨细胞分化和骨吸收,增加成骨细胞活性,减少骨胶原的降解^[24]。

4.2 血糖

DM患者普遍存在血糖升高的特点。长期高血糖状态影响骨骼系统健康。研究^[25]证实:餐后2 h血糖水平是老年T2DM发生骨质疏松的独立危险因素。血糖控制不佳的DM患者较血糖控制良好的DM患者,骨折发生风险显著下降^[26]。高血糖水平对骨代谢的影响机制为^[27]: 1)高血糖带来大量尿糖引起渗透性利尿,促进钙磷排泄,增加骨钙动员,骨质脱钙,导致骨密度下降,骨质疏松; 2)严格的糖尿病饮食引起胃肠功能紊乱,钙磷摄入不足,增加骨吸收; 3)葡萄糖本身刺激破骨细胞分化。提示需重视DM患者的血糖控制。

4.3 AGEs

骨基质中存在大量骨胶原,可以和葡萄糖发生反应形成AGEs。研究^[28]发现AGEs能导致骨质疏松,这可能与AGEs引起骨胶原连接障碍,降低骨质量,增加骨脆性有关。此外,高血糖还能和机体氧自由基结合形成AGEs,AGEs结合破骨细胞表面受体,促进破骨细胞活化,引起骨吸收增加,导致骨质疏松^[29]。因此,深入了解AGEs的形成,

以及AGEs如何与破骨表面受体的结合,可能成为积极防治DOP提供新的新视角。

4.4 GLP-1

GLP-1是在进食后肠道摄取营养后释放的一类胃肠激素,功能类似于胰岛素,具有促进代谢的作用。近年来研究^[30-31]发现:GLP-1具有促进骨形成和抑制骨吸收的双重作用,并在大量临床和动物实验中获得证实。GLP-1还能通过促进胰岛素分泌、降低血糖、促进降钙素分泌,间接发挥骨代谢调节作用。Yamada等^[32]构建GLP-1R基因敲除大鼠模型后发现:基因敲除组大鼠相对于正常对照组体内降钙素表达显著抑制、骨皮质减少、骨骼脆性增加。因此GLP-1与DOP存在一定相关性,对于GLP-1的研究可能为揭开DOP发病机制提供新的理论依据。

4.5 微血管并发症

DM存在广泛的微血管病变,表现为毛细血管通透性增加、内皮细胞损伤、微血管基膜增厚、微血栓形成或微血管闭塞、导致骨营养障碍,促进骨质疏松的发生和发展^[33]。另外,糖尿病视网膜病变影响患者视力,导致视力减退甚至失明,间接引起患者运动能力减少,骨骼负重减少,也容易导致跌倒及骨折的发生^[33]。近年来研究^[34]发现:骨髓中存在H型和L型内皮细胞(H型内皮细胞促进骨形成,L型则反之)。随着年龄增长,H型内皮细胞减少,可导致骨质疏松的形成,具体机制仍不清楚^[35]。

4.6 骨髓脂肪细胞

既往观点认为骨髓脂肪细胞在骨骼生长发育过程中仅发挥单纯的填充作用,无明显实质性功能。近年来研究^[36]发现:骨髓脂肪细胞具有内分泌功能,可释放多种细胞因子,广泛参与机体多项生命活动。DM患者骨髓脂肪组织明显较健康对照组增加^[37]。而我们在前期研究^[38]也发现骨髓脂肪组织增多能引起骨密度下降。骨髓脂肪组织引起骨质疏松可能与以下因素有关^[36]: 1)骨髓脂肪细胞释放大量影响成骨和破骨细胞功能的细胞因子; 2)骨髓脂肪细胞和成骨细胞同源,共同来源于骨髓间充质干细胞。因此骨髓脂肪细胞的增多必然伴随着成骨细胞的减少。因此深入探讨骨髓脂肪组织成为理解DOP发病机制的重要靶点。

5 结语

DOP的发病机制十分复杂, 由于其发病隐匿, 临床中容易被忽视。随着病情进展, 可造成患者骨折, 增加致残率和致死率。目前人们对DOP的认识尚有限, 关于其发病机制的研究方兴未艾, 尤其对于骨髓脂肪细胞和GLP-1的研究是目前的热点。深入探讨DOP的发病机制可为未来积极防治DM骨折等提供理论基础。

参考文献

- Mazzaferro S, Cianciolo G, De Pascalis A, et al. Bone, inflammation and the bone marrow niche in chronic kidney disease: what do we know?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(12): 2092-2100.
- Chandran M. Clinical aspects and management of osteoporosis and fragility fractures in patients with diabetes[J]. *Osteoporos Sarcopenia*, 2017, 3(3): 123-127.
- Anagnostis P, Paschou SA, Gkekas NN, et al. Efficacy of anti-osteoporotic medications in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Endocrine*, 2018, 60(3): 373-383.
- Morrison L, Bogan I. Bone development in diabetic children: a roentgen study[J]. *Am J Med Sci*, 1927, 174: 313.
- Takamoto I. Diabetes and osteoporosis[J]. *Clin Calcium*, 2004, 14(2): 255-261.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(12): 1189-1199.
- Dhaon P, Shah VN. Type 1 diabetes and osteoporosis: a review of literature[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014, 18(2): 159-165.
- Kwon DJ, Kim JH, Chung KW, et al. Bone mineral density of the spine using dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 1996, 22(2): 157-162.
- Gregorio F, Cristallini S, Santeusano F, et al. Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes[J]? *Diabetes Res Clin Pract*, 1994, 23(1): 43-54.
- 张燕蕾, 韩文珍. 中西医结合方法治疗糖尿病骨质疏松的临床研究[J]. *中国保健营养旬刊*, 2014, 24(5): 2918-2919.
ZHENG Yanlei, HAN Wenzhen. Clinical study on the treatment of diabetic osteoporosis with integrated traditional Chinese and western medicine[J]. *Chinese Journal of Health Nutrition*, 2014, 24(5): 2918-2919.
- Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture[J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 166: 495-505.
- Ni Y, Fan D. Diabetes mellitus is a risk factor for low bone mass-related fractures: A meta-analysis of cohort studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(51): e8811.
- Wang J, You W, Jing Z, et al. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Int Orthop*, 2016, 40(6): 1299-1307.
- Xu H, Wang Z, Li X, et al. Osteoporosis and osteopenia among patients with type 2 diabetes aged ≥ 50 : role of sex and clinical characteristics[J]. *J Clin Densitom*, 2020, 23(1): 29-36.
- Xiu S, Chhetri JK, Sun L, et al. Association of serum prealbumin with risk of osteoporosis in older adults with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019, 10: 2040622319857361.
- Huang HL, Pan CC, Hsiao YF, et al. Associations of body mass index and diabetes with hip fracture risk: a nationwide cohort study[J]. *BMC Public Health*, 2018, 18(1): 1325.
- Kanazawa I, Notsu M, Takeno A, et al. Overweight and underweight are risk factors for vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Bone Miner Metab*, 2019, 37(4): 703-710.
- Kanazawa I, Tanaka KI, Takeo A, et al. A scoring assessment tool for the risk of vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Bone*, 2019, 122: 38-44.
- Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS)[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1497-1499.
- Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(1): e024067.
- Dytfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017, 29: 301-309.
- Dennison EM, Syddall HE, Aihie Sayer A, 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[J]? *Diabetologia*, 2004, 47(11): 1963-1968.
- Vianna AGD, Sanches CP, Barreto FC. Review article: effects of type 2 diabetes therapies on bone metabolism[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 75.
- Yakar S, Werner H, Rosen CJ. Insulin-like growth factors: actions on the skeleton[J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(1): T115-T137.
- 孙华, 孙皎, 蒋翠萍, 等. 老年2型糖尿病骨质疏松与骨容积改变影响因素研究[J]. *老年医学与保健*, 2009, 16(3): 159-162.
SUN Hua, SUN Jiao, JIANG Cuiping, et al. Study on influencing factors of osteoporosis and bone volume change in elderly patients with type 2 diabetes[J]. *Geriatrics & Health*, 2009, 16(3): 159-162.
- Gu LJ, Lai XY, Wang YP, et al. A community-based study of the

- relationship between calcaneal bone mineral density and systemic parameters of blood glucose and lipids[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(27): e16096.
27. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism[J]. *Endocr J*, 2017, 64(11): 1043-1053.
 28. Asadipooya K, Uy EM. Advanced glycation end products (AGEs), Receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(10): 1799-1818.
 29. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(7): 1163-1169.
 30. Eriksson R, Broberg BV, Ishøy PL, et al. Bone status in obese, non-diabetic, antipsychotic-treated patients, and effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide on bone turnover markers and bone mineral density[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 9: 781.
 31. Schiellerup SP, Skov-Jeppesen K, Windeløv JA, et al. Gut hormones and their effect on bone metabolism. potential drug therapies in future osteoporosis treatment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 75.
 32. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(2): 574-579.
 33. Avogaro A, Fadini GP. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 291: 29-35.
 34. Wang J, Gao Y, Cheng P, et al. CD31hiEmcni vessels support new trabecular bone formation at the frontier growth area in the bone defect repair process[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4990.
 35. Wang L, Zhou F, Zhang P, et al. Human type H vessels are a sensitive biomarker of bone mass[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2760.
 36. Lecka-Czernik B, Baroi S, Stechschulte LA, et al. Marrow fat-a new target to treat bone diseases[J]? *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16(2): 123-129.
 37. Kim TY, Schafer AL. Diabetes and bone marrow adiposity[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(6): 337-344.
 38. 倪利华, 宋凯云, 朱冬冬, 等. 高糖诱导内皮-脂肪细胞转分化的机制探讨[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(5): 41-46.
- NI Lihua, SONG Kaiyun, ZHU Dongdong, et al. Mechanism of high glucose-induced endothelial-adipocyte transition[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2019, 25(5): 41-46.

本文引用：倪利华. 糖尿病性骨质疏松症的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(7): 1897-1901. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.043

Cite this article as: NI Lihua. Research progress of the diabetic osteoporosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(7): 1897-1901. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.043