

中老年患者中2型糖尿病和骨质疏松症的关系

王国兴 卢薇娜

随着经济的发展和老龄化社会的来临,我国的糖尿病和骨质疏松症的患病率呈逐年增长的趋势,2007~2008年的大型流行病学调查显示:20岁以上的成人糖尿病患病率为9.7%,糖尿病前期的患病率15.5%^[1];2010年的流行病学调查显示18岁以上的成人糖尿病患病率11.6%,糖尿病前期为50.1%^[2];据此估计中国成人糖尿病患者已超过1亿人,我国已成为世界糖尿病第一大国;其中90%以上是2型糖尿病,而中老年人群是2型糖尿病的患病高峰。截止2006年,我国骨质疏松症患者近7 000万,骨量低下患者2.1亿;新近估计我国的骨质疏松症患者也已超过1亿,其中50岁以上人群中50%女性罹患骨质疏松症,男性20%患骨质疏松症;约20%~24%的患者在发生髌部骨折一年内死亡,存活的患者中有一半生活不能自理。糖尿病和骨质疏松症分列我国的第二大和第四大慢性病,也已成为我国重要的公共卫生问题,作为内分泌代谢邻域最常见的二大疾病,两者常常被发现在同一中老年患者中,均已成为全球公共卫生的关注点^[3]。现将中老年2型糖尿病患者中骨质疏松症的特点、可能的发病机制和相互关系作一综述。

1 2型糖尿病中的骨质疏松症特点和可能的发病机制

2型糖尿病和骨质疏松症的发病人群近年呈年轻化趋势,两者均在中老年患者中高发,同时两者的发病高峰大部有重叠。非糖尿病绝经后女性骨量下降最早发生在胸腰椎椎体,女性从40岁开始即可出现椎体骨矿物质密度(bone mineral density,BMD)的逐步降低,绝经后BMD下降更明显,而股骨BMD的下降可能开始于60岁后,故非糖尿病女性椎体骨

质疏松症及骨折大多开始于50岁绝经后,而股骨骨质疏松症及骨折多发生在65~70岁后。而绝经转换期的2型糖尿病女性中的BMD丢失在股骨更明显,在腰椎则较慢;相同BMD水平下2型糖尿病女性骨折的风险要高于非糖尿病女性,可能是由于过早绝经。一项队列研究($n=2171$)显示年龄调整后糖尿病妇女骨折的风险比非糖尿病妇女高2倍,而绝经年龄提早3年^[4]。

一项健康中国人骨质疏松症风险评估研究显示:空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、年龄、性别和体重指数(body mass index,BMI)是骨质疏松症的高危因素,空腹血糖 >7 mmol/L的糖尿病患者的BMD低于非糖尿病人群,HDL-C >1.56 mmol/L的人群骨质疏松症发病率要高于HDL-C <1.55 mmol/L的人群;用风险比的逻辑回归分析显示糖化血红蛋白、餐后血糖、总胆固醇、LDL-C、甘油三酯与BMD无相关^[5]。另一项前瞻性研究显示:基于骨密度的结果,2型糖尿病患者的股骨和腰椎BMD要高于非糖尿病患者;有骨折的2型糖尿病患者的BMD要低于无骨折的糖尿病患者;但是其BMD的骨折阈值较高。2型糖尿病患者中的骨质疏松症及其骨折,是一组有显著临床意义且通常被低估的问题;脆性骨折增加不依赖于BMD的可能原因包括骨结构、骨质量和骨强度的改变;糖尿病患者更易跌倒,特别是伴有糖尿病肾病、神经病变、视网膜病变的患者,胰岛素治疗也增加跌倒的风险。在多参数模型中,年龄、BMI和性别可用于预测2型糖尿病患者的BMD,糖尿病的控制参数(糖化血红蛋白水平、治疗方案、病程和糖尿病慢性并发症等)都不能预测BMD^[6]。一项纳入30项研究的荟萃分析显示:2型糖尿病与髌部、椎体和足部骨折有统计学意义上的明显正相关,而与腕部、肱骨近端和踝部骨折无关;总体上2型糖尿病与任何骨折风险增加相关,骨折风险与年龄、糖尿病病程和胰岛素的使用相

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.05.020

基金项目:浙江省教育厅基金(Y201533945)

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院内分泌科

关;这些发现强调糖尿病患者需要骨折预防策略^[7]。

糖尿病患者的骨折风险有增加,虽然与非糖尿病患者比较,2型糖尿病患者表现为相对正常或增高的BMD;糖尿病可降低骨强度,骨强度包括骨微结构、骨矿化程度和组织物质特性,其中胶原分子间的交联在骨强度的表达上有重要作用。糖尿病中高血糖和氧化应激可增加糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)形成,使骨胶原交联下降,从而导致骨质量和骨强度的降低和骨折风险的增高^[8]。虽然2型糖尿病的BMD增加可能与胰岛素和胰岛素样生长因子-1增高有关,因为糖尿病患者骨折时BMD要高于非糖尿病患者,故BMD不能准确地预测糖尿病人群的骨折风险;在糖尿病病的相对早期考虑骨折的预防策略是重要的;合适的血糖控制可减少导致跌倒和骨折高风险的糖尿病微血管并发症如肾病和视网膜病变的发生^[9]。

戊糖素是AGEs的一种,由戊糖的赖氨酸和精氨酸交联组成,在糖尿病患者中血、尿戊糖素明显增高;有研究显示血、尿戊糖素的增高与椎体骨折和各种临床骨折的相对风险存明显正相关,血戊糖素每增加1个标准差,椎体骨折的风险比增加1.5倍;尿戊糖素每增加1个标准差,椎体骨折的风险比增加4.93倍,而临床骨折的风险比增加42%;在通过至少包括年龄、BMI、糖化血红蛋白、肾功能和BMD的多参数调整后发现这种相关性是独立于BMD之外^[10]。一项日本研究显示:无论男女,2型糖尿病患者的腰椎和股骨骨密度要高于非糖尿病患者,对非糖尿病男女患者来说,BMD增加1个标准差可明显减少发生椎体脆性骨折的风险,而在2型糖尿病男女患者中骨密度增加1个标准差没有观察到BMD和椎体骨折风险的这种相关性,2型糖尿病患者的椎体骨折风险的增加与BMD或糖尿病并发症无关^[11]。在糖尿病治疗过程中,低血糖通常不可避免,而低血糖本身常常是暂时的,可能与跌倒损伤、骨折风险增加有关,但是低血糖和骨强度的受损无关^[12]。

有临床研究在比较2型糖尿病绝经后女性患者和非糖尿病人群的骨代谢指标后发现,2型糖尿病患者的甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)、骨形成标志物I型原胶原N-端前肽和骨钙素、骨吸收标志物I型胶原交联C-末端肽均明显低于非糖尿病人群,提示2型糖尿病患者的骨转换要明显低于非糖尿病人群^[13]。而经过生活方式干预以增加血清25羟维生素D水平或服用阿法骨化醇后,骨形成标志物

I型原胶原N-端前肽的水平有明显增高^[14]。

一项以人群为基础的研究显示:相对于非糖尿病人群,75~80岁的2型糖尿病女性的骨微结构较好,在桡骨远端的皮质骨多孔较低,区域BMD类似,而骨骼的物质强度下降、身体功能较差,后两者可能可以解释2型糖尿病的骨折高风险^[15]。

2 2型糖尿病与骨质疏松症的相互关系

2.1 维生素D水平、肥胖、2型糖尿病和骨质疏松症的关系

充足的维生素D可以增加血浆中钙磷水平,调节成骨和破骨活性,降低PTH高分泌,促进成骨和矿化过程,可用于治疗和预防骨质疏松症;维生素D低水平可能是肥胖的后果,肥胖可能增加维生素D需求;维生素D可抑制脂肪积聚,增加胰岛素合成和保存胰岛细胞,降低胰岛素抵抗和减轻饥饿,有利于肥胖和2型糖尿病控制;目前,没有足够的科学证据支持维生素D的使用是预防或治疗肥胖和2型糖尿病的一种方法^[16]。

光照不足导致皮肤合成维生素D下降、食物中维生素D摄入不足和肠道吸收维生素D能力降低均可导致维生素D不足和缺乏,维生素D缺乏可导致肠道吸收钙磷降低和肾脏重吸收钙磷下降,血钙降低,导致骨形成下降;低钙血症和维生素D降低使PTH合成和分泌增高,导致骨吸收增加,骨形成降低和骨吸收增高导致骨质疏松症的发生。维生素D缺乏可导致脂肪组织脂质形成增加,脂质分解下降,使中枢神经系统饥饿感增加,脂肪储存增加,导致肥胖;维生素D下降可使胰腺胰岛素合成和分泌下降,胰岛β细胞功能下降,同时胰岛素敏感性下降使脂肪组织和骨骼肌的代谢异常,免疫系统细胞功能性化学趋化因子和细胞因子合成增高,机体低度炎症,导致2型糖尿病高风险^[16]。

现有大多证据提示肥胖成人股骨近端和椎体骨折风险低,然而其它如肱骨近端(相对风险1.28)、股骨(相对风险1.7)和踝骨(相对风险1.5)骨折的骨折风险增高。高BMI与高BMD存在正相关,这种相关性与负荷增加、脂肪因子如瘦素、脂联素和芳香化酶高活性有关。内脏脂肪来源的细胞因子是促进骨吸收的,同时肌肉内脂肪含量增高与肌肉功能差、负荷效益减弱和跌倒风险增加有关(肌力减少性肥胖),已有数据显示肥胖患者跌倒高风险。肥胖者的骨转换生化标志物低于非肥胖者。2型糖尿病的髌部骨折风险增加1.3~2.1倍,其它骨折风险增加1.2倍,而椎体骨折风险似乎未增加。虽然2型糖尿病的骨折风险

增加不明显,但是糖尿病患者骨折后死亡率更高,更易发生并发症如肾脏损害和心脏问题,康复也不如非糖尿病患者;用HR-pQCT的微结构研究提示2型糖尿病患者的骨皮质强度有缺陷,有微血管病变的2型糖尿病患者的骨皮质厚度降低,单位体积BMD低,伴随骨皮质多孔增加和孔径增大,对2型糖尿病的骨折风险的认识、估计和治疗是明显不足,但是抗骨吸收治疗在骨折预防中似乎有效^[17]。

2.2 糖尿病生活方式干预、各种降糖药物和骨质疏松症风险 一项前瞻性研究LOOK AHEAD研究($n=1309$)显示:与糖尿病支持和教育相比,4年的强化生活方式干预可明显降低肥胖或超重男女2型糖尿病患者的BMI,同时男性髌部的BMD也明显降低,而女性髌部BMD下降不明显^[18]。

不同降糖药物对BMD的作用不同:胰岛素被显示对骨骼有促合成代谢作用,高胰岛素血症也许可以解释2型糖尿病患者BMD的轻度增高;噻唑烷二酮类药物(thiazolidinediones, TZDs)通过抑制成骨细胞生成和增加破骨细胞发生可以促进骨量丢失和骨质疏松症骨折。二甲双胍通过刺激成骨细胞分化和保护成骨细胞免受高糖环境影响而增加骨形成^[19,20]。

TZDs通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ)抑制间充质细胞分化为成骨细胞,从而抑制成骨。荟萃分析显示,相对于其它降糖药,使用TZDs的患者腰椎和股骨颈BMD更低,骨折风险更高,与性别无关^[10]。大规模的调查显示胰岛素促泌剂和二甲双胍可以降低糖尿病患者的骨折风险。胰高血糖素样肽-1激动剂可以增加成骨,降低骨质疏松症和骨折风险。二肽基肽酶-4抑制剂短期使用可促进成骨,长期使用可能增加骨折风险。与二甲双胍相比,钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2)抑制剂不会降低BMD^[10]。但近期荟萃分析显示:SGLT-2抑制剂达格列净可能增加血磷、血镁和PTH,降低25羟维生素D,增加骨细胞分泌成纤维细胞生长因子-23,增加骨折风险,研究显示在中度肾功能损害的252例2型糖尿病患者中达格列净5~10 mg治疗组分别有6%或9.4%的低创伤性骨折,而对照组无骨折发生。有关恩格列净的研究中未发现骨折风险的增加和BMD的损害;卡格列净可使骨折风险增加,特别在女性患者中,同时可降低腰椎和髌部BMD^[21]。

2.3 抗骨吸收药物与新发2型糖尿病 从FIT、

HORIZON-PFT和FREEDOM 研究中,绝经后妇女使用抗骨吸收药物治疗对空腹血糖、体重和糖尿病的新发风险没有重要的临床影响^[22]。而来自台湾的一项人群为基础的Cohort 研究显示:与阿仑膦酸盐暴露组相比,阿仑膦酸盐未暴露组的新发糖尿病的风险比是1.21(95% CI:1.03~1.41);阿仑膦酸盐暴露组新发糖尿病风险降低的明显性仅见于年龄小于65岁和非高血压、非血脂异常患者^[23]。

综上所述,中老年2型糖尿病表现为相对增高的BMD和骨折风险,其确切机制不明,2型糖尿病的骨质疏松症和骨折风险通常被低估;而骨折风险的增加与BMD无关,不能仅以BMD来预测2型糖尿病的骨折风险,也无其它可靠的客观指标来评估。同时2型糖尿病的骨转换较低,目前骨质疏松症和脆性骨折的防治主要以抗骨吸收药物为主,其疗效有待商榷,可能促成骨药物的疗效更佳。2016年美国临床内分泌医师协会和临床内分泌学院临床指南^[24]已把2型糖尿病作为骨质疏松症的继发因素之一,因此,临床上对每一位中老年2型糖尿病患者应评估其BMD和骨折风险,对骨量低下和骨质疏松症患者慎用或禁用TZD和SGLT-2抑制剂,同时积极抗骨质疏松症治疗和预防跌倒。

参考文献

- 1 Yang W, Lu J, Weng J, et al. China national diabetes and metabolic disorders study group. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12):1090-1101.
- 2 Xu Y, Wang L, He J, et al. 2010 China noncommunicable disease surveillance group. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9):948-959.
- 3 Starup-Linde J, Vestergaard P. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(3):R93-99.
- 4 Khalil N, Sutton-Tyrrell K, Strotmeyer ES, et al. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: a cohort study[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(5): 1367-1376.
- 5 Cui R, Zhou L, Li Z, et al. Assessment risk of osteoporosis in Chinese people: relationship among body mass index, serum lipid profiles, blood glucose, and bone mineral density[J]. Clin Interv Aging, 2016, 11: 887-895.
- 6 Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, et al. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Endocr Disord, 2014, 14:33.

- 7 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]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 11(13): 455-468.
- 8 Saito M, Kida Y, Kato S, et al. Diabetes, collagen, and bone quality [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, 12(2): 181-188.
- 9 Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173 (3): R131-151.
- 10 Yamamoto M. Insights into bone fragility in diabetes: the crucial role of bone quality on skeletal strength [J]. *Endocr J*, 2015, 62(4): 299-308.
- 11 Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(4): 702-709.
- 12 Starup-Linde J, Vestergaard P. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(3): R93-99.
- 13 Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, et al. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): 1277-1284.
- 14 Ogata M, Iwasaki N, Ide R, et al. Role of vitamin D in energy and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus: A 6-month follow-up evaluation [J]. *J Diabetes Investig*, 2017. [Epub ahead of print].
- 15 Nilsson AG, Sundh D, Johansson L, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with better bone microarchitecture but lower bone material strength and poorer physical function in elderly women: a population-based study [J]. *J Bone Miner Resm*, 2017, 32(5): 1062-1071.
- 16 Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 6569-6591.
- 17 Jennifer S. Walsh, Tatiane Vilaca. Obesity, type 2 diabetes and bone in adults [J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(5): 528-535.
- 18 Lipkin EW, Schwartz AV, Anderson AM, et al. LOOK AHEAD Research Group. The LOOK AHEAD Trial: bone loss at 4-year follow-up in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2822-2829.
- 19 Yan W, Li X. Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases [J]. *Front Med*, 2013, 7(1): 81-90.
- 20 Habib ZA, Havstad SL, Wells K, et al. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2): 592-600.
- 21 Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al. Fracture risk in type 2 diabetes: current perspectives and gender differences [J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 1615735.
- 22 Schwartz AV, Schafer AL, Grey A, et al. Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(6): 1348-1354.
- 23 Chan DC, Yang RS, Ho CH, et al. The use of alendronate is associated with a decreased incidence of type 2 diabetes mellitus—a population-based cohort study in Taiwan [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123279.
- 24 Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2016 [J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(Suppl 4): 1-42.

(收稿日期 2017-07-31)

(本文编辑 蔡华波)

欢迎投稿

欢迎征订