

糖尿病合并骨质疏松症研究现状

安艳军, 曹天一, 牟新

浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053

[摘要] 糖尿病合并骨质疏松症 (Diabetic osteoporosis, DOP) 是指以高血糖和骨密度减低为特点的内分泌代谢性疾病。随着糖尿病发病率的逐年上升, 糖尿病合并骨质疏松症逐渐成为老年糖尿病患者面临的严重并发症, 中医界对糖尿病合并骨质疏松症的病机认识和防治逐渐深入, 且在临床实践中取得明显疗效。本文综述了老年糖尿病合并骨质疏松症的发病机制、危险因素以及中医证候研究现状。

[关键词] 糖尿病合并骨质疏松症 (DOP); 发病机制; 危险因素; 中医证候

[中图分类号] R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 10-0022-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.10.006

Research Status of Diabetic Osteoporosis

AN Yanjun, CAO Tianyi, MOU Xin

Abstract: Diabetic osteoporosis(DOP) refers to the endocrine and metabolic disease characterized by hyperglycemia and reduced bone mineral density. With the annually increasing incidence of diabetes, DOP is gradually becoming the severe complication that senile patients with diabetes may face. In Chinese medicine, the understanding of its pathogenesis, prevention and treatment progressively deepens, and significant therapeutic effect has been gotten in the clinical practice. This article reviewed the current research status of DOP in respect of its pathogenesis, risk factors and Chinese medicine syndrome.

Keywords: Diabetic osteoporosis(DOP); Pathogenesis; Risk factors; Chinese medicine syndrome

糖尿病是当今社会影响全人类公共健康的主要疾病之一, 国际糖尿病联合会在 2013 年发文指出世界范围内约有 3.7 亿人患有糖尿病, 发展中国家占绝大多数, 并预计 2035 年这一数字还将呈倍数增长, 而我国的糖尿病人群位居全球首位, 已达 1 亿人^[1]。骨质疏松症是 1 种年龄相关性很大的骨骼系统疾病。近些年我国人口老龄化情况尤为严重, 60 岁及 65 岁以上人口均远超其他国家。我国公共卫生问题中骨质疏松症的占比日益增加^[2]。糖尿病合并骨质疏松症即糖尿病性骨质疏松 (Diabetic osteoporosis, DOP) 是糖尿病在骨骼系统中的一种严重并发症, 以骨组织结构破坏、骨量减少、骨脆性增加、易引发骨折为特征^[3]。

现代医学对 DOP 及其病因病机的研究日益增加, 但仍没有得出统一的结论, 且对 DOP 的治疗也缺乏针对性, 目前临床上多以长期生活方式干预、调控血糖、保证充分的光照、钙剂及维生素钙的补充、骨形成促进及骨破坏抑制剂的使用等方法进行治疗。但由于老年人收入减少支出增加导致的收支不平

衡等经济因素, 及文化水平低、对疾病认知少等心理因素, 导致治疗依从性较差, 疗效不尽人意^[4]。中医学讲求整体观念、内外合参、辨证论治, 中医在 DOP 的治疗中积累了宝贵的临床经验和理论基础认识。且随着国家对中医药发展的大力支持及中医学者对 DOP 研究的增多, 中医药防治 DOP 的临床及理论研究都有了较大的发展。中医证候从古至今都是中医临床和理论的基础, 是现代中医发展的关键问题, 因此现代中医研究的核心和重点是中医证候^[5]。

1 糖尿病合并骨质疏松症机制分析

目前较为明确的 DOP 发病机制主要有胰岛素因素、高血糖毒性及其并发症、钙磷代谢紊乱、性激素及药物影响等。

1.1 胰岛素因素 主要包括胰岛素缺乏和胰岛素抵抗。胰岛素缺乏对骨组织的影响有: ①抑制干细胞向成骨细胞分化, 从而抑制成骨细胞的形成^[6]; ②成骨细胞合成代谢降低。胰岛素可以促进成骨细胞的合成代谢, 增加骨形成^[7], 反之胰岛素分泌的减少可能会造成成骨细胞合成代谢降低、骨形成减少; ③

[收稿日期] 2018-03-15

[作者简介] 安艳军 (1989-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治内分泌代谢疾病。

[通信作者] 牟新, E-mail: mouxin888@126.com。

胰岛素样生长因子(Insulin like growth factor 1, IGF-1)减少,会导致峰值骨量降低而发生骨质疏松^[8]。胰岛素抵抗影响骨代谢的机制有:①作为胰岛素作用的靶器官之一,骨组织各组成部分的增生、分化、稳态维持等受胰岛素及其受体的调控。②胰岛素抵抗可能会影响肾脏 1α -羟化酶水平^[9],抑制活性维生素 D 的合成,从而抑制骨形成,进而导致骨质疏松。③胰岛素抵抗患者的促炎因子如肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)会有所增加^[10-12],而这些促炎因子易导致骨质疏松发生,此外,血脂水平对骨密度也有影响^[13-14]。

1.2 高血糖毒性及其并发症 包括:①高血糖所致的体内高渗状态会影响成骨细胞形成^[15],也会促进尿钙排出、降低体内血钙浓度、减少骨钙沉积。②高血糖可以改变某些基因的表达,从而影响成骨细胞分化^[16-17]。③高糖状态增加促炎相关因子,如 TNF- α 、IL-6 的表达会增加破骨细胞的凋亡,导致骨质疏松^[10-12]。④高血糖状态会刺激骨组织氧化应激反应,促进破骨细胞的骨吸收^[18]。⑤长期的慢性高血糖会导致视网膜、神经、肾脏病变,增加老年人跌倒导致骨折的风险及骨质疏松症发生的风险^[19-20]。⑥高血糖导致晚期糖基化终末产物(Advanced Glycation Endproducts, AGEs)形成增加,高浓度的 AGEs 会增强破骨细胞活性,促进骨吸收陷窝面积的扩大和数目增加,从而增加骨吸收^[21]。同时能够通过抑制成骨细胞分化抑制骨形成^[22]。

1.3 钙磷代谢紊乱 高血糖时由于尿糖增加,尿液渗透压升高,在渗透性利尿作用下促使大量的钙、磷、镁等离子排出,同时抑制肾小管对离子的重吸收,体内钙、磷、镁代谢呈现负平衡状态;体内钙、磷、镁的负平衡状态又会刺激甲状旁腺分泌甲状旁腺激素,研究已证实甲状旁腺功能亢进对骨质疏松的形成有促进作用^[23-24]。

1.4 性激素 雌激素已被证实对骨吸收有抑制作用,尤其是对绝经后骨质疏松患者使用雌激素或选择性雌激素受体激动剂取得了较好的效果。有研究证实 2 型糖尿病(Type 2 diabetes, T2DM)患者体内的雌激素水平及雌激素受体表达均降低^[25-26]。Huang CQ 等^[27]的研究发现在男性患者中血清低雌激素水平与 DOP 相关。除雌激素外,雄激素也是影响骨量的独立因素^[28-29]。

1.5 药物因素 过氧化物酶增殖体活化受体 γ (Peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)可以促进骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化,抑制成骨细胞的分化,从而降低骨密度,增加骨折风险^[30-31]。噻唑烷二酮类药物可以促进 PPAR γ 的表达^[32],同时还可能通过抑制雌激素、雄激素的生成而影响骨密度^[33]。

2 糖尿病合并骨质疏松症危险因素分析

骨质疏松症的危险因素分为不可控因素与可控因素,可控因素主要包括不健康生活方式、疾病、药物等。其中不健康生

活方式包括体力活动少、吸烟、过量饮酒、过多饮用含咖啡因的饮料、营养失衡、蛋白质摄入过多或不足、钙和/或维生素 D 缺乏、高钠饮食、体重过低等。影响骨代谢的疾病包括性腺功能减退症等多种内分泌系统疾病、风湿免疫性疾病、胃肠道疾病、血液系统疾病、神经肌肉疾病、慢性肾脏及心肺疾病等。影响骨代谢的药物包括糖皮质激素、抗癫痫药物、芳香化酶抑制剂、促性腺激素释放激素类似物、抗病毒药物、噻唑烷二酮类药物、质子泵抑制剂和过量甲状腺激素等^[34]。不可控因素主要有种族(患骨质疏松症的风险:白种人高于黄种人,黄种人高于黑种人)、老龄化、女性绝经、脆性骨折家族史。

3 糖尿病合并骨质疏松症中医证候学研究进展

“证候”本质研究是中医理论现代化研究的主要领域,是在中医药理论指导下,运用包括现代医学在内的现代自然科学多学科理论、方法与手段,探索中医证候理论实质的科学研究。众多研究者对证候的实质进行了一系列有意义的探索。

糖尿病在中医学中属消渴病范畴,骨质疏松症在中医学属骨痿范畴,现今大多数的中医学者认为 DOP 应属“消渴合并骨痿”范畴。DOP 的辨证分型不一,许多医者从不同方面对 DOP 的辨证分型做了大量的临床研究。陶乐维等^[35]认为,在 2 型糖尿病的病程中,患者由正常骨量发展至骨质疏松阶段,开始出现气虚证、阳虚证、肾气虚证、肾阳虚证、肾精亏虚证、脾阳虚证、肝气郁结证、瘀血阻络证等证候。徐桢莹等^[36]根据 DOP 患者临床表现主要分为阴虚证、气虚证、阳虚证、血瘀证和痰证。何斌^[37]将 40 例老年 DOP 患者辨证分为肾精不足型与脾肾气虚型。冯晓红等^[38]根据 DOP 患者临床症状分为痰湿型、气阴两虚型与肾虚型。2016 年中华中医药学会糖尿病分会拟定“糖尿病合并骨质疏松中医诊疗标准”对 DOP 的中医病因病机及辩证论治做了总结,该标准认为本病应属“本虚标实、虚实夹杂”病症,主要由年老肾虚精亏,气血不足,或因寒湿之邪侵袭,使气血凝滞,络脉不通,筋骨失养,导致“骨痹”“筋痿”的发生。基本病机是本虚,其病位在骨与关节,其病性为本虚标实,肾虚、脾虚、肝肾不足尤以肾虚为病之本,血瘀、湿浊、寒湿为病之标,初起时以实证或虚证多见,发病日久则多虚实夹杂之证。将本病分为肝肾亏虚、阴阳俱虚、气滞血瘀 3 型,分别以壮骨丸(《丹溪心法》)加减、龟鹿二仙膏(《成方切用》)合二仙汤(《中医方剂临床手册》)加减、身痛逐瘀汤(《医林改错》)加减论治^[39]。

DOP 是随着老龄化日益突出的社会问题,严重影响患者生活质量,同时也造成了巨大的社会负担。近些年对 DOP 的相关研究逐年增多,但发生发展的机制还不完全清楚,且对 DOP 的预防治疗缺乏针对性的方法。中医在 DOP 方面的研究渐成热点,且取得了一定的成就,充分突显了中医诊治的特色和优势。对 DOP,尤其是在中西医方面的协同发展,仍需进一步深入的研究,为 DOP 的诊治提供更加有效的治疗手段。

[参考文献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [2] Anon. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis [J]. *Am J Med*, 1993, 94(6): 646-650.
- [3] Anon. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, march 7-29, 2000: highlights of the conference[J]. *South Med J*, 2001, 94(6): 569-573.
- [4] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴 2015[M]. 北京: 中国统计出版社, 2015.
- [5] Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms[J]. *World J Diabetes*, 2011, 2(3): 41-48.
- [6] Inoue D, Muraoka R, Okazaki R, et al. Efficacy and safety of risedronate in osteoporosis subjects with comorbid diabetes, hypertension, and/or dyslipidemia: a post hoc analysis of phase III trials conducted in Japan[J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 98(2): 114-122.
- [7] Hamann C, Kirschner S, Gunther KP, et al. Bone, sweet boneosteoporotic fractures in diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(5): 297-305.
- [8] Fowlkes JL, Nyman JS, Bunn RC, et al. Osteo-promoting effects of insulin-like growth factor I(IGF-I)in a mouse model of type 1 diabetes[J]. *Bone*, 2013, 57(1): 36-40.
- [9] Huang CQ, Ma GZ, Tao MD, et al. The relationship among renal injury, changed activity of renal 1-alpha hydroxylase and bone loss in elderly rats with insulin resistance or type 2 diabetes mellitus[J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(3): 196-201.
- [10] Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism[J]. *J Orthop Surg Res*, 2011, 6(1): 30.
- [11] Qi J, Hu KS, Yang HL. Roles of TNF- α , GSK-3 β and RANKL in the occurrence and development of diabetic osteoporosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 11995-12004.
- [12] Coe LM, Irwin R, Lippner D, et al. The bone marrow microenvironment contributes to type I diabetes induced osteoblast death[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(2): 477-483.
- [13] Makovey J, Chen JS, Hayward C, et al. Association between serum cholesterol and bone mineral density[J]. *Bone*, 2009, 44(2): 208-213.
- [14] Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women[J]. *Eur J Epidemiol*, 2004, 19(12): 1105-1112.
- [15] Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, et al. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR- γ 2 transcription factor and TGF- β /BMP signaling pathways[J]. *Aging Cell*, 2004, 3(6): 379-389.
- [16] Schirmer M, Dejaco C, Dasgupta B, et al. Polymyalgia rheumatica: strategies for efficient practice and quality assurance[J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(11): 1781-1789.
- [17] Gopalakrishnan V, Vignesh RC, Arunakaran J, et al. Effects of glucose and its modulation by insulin and estradiol on BMSC differentiation into osteoblastic lineages[J]. *Biochem Cell Biol*, 2006, 84(1): 93-101.
- [18] Cunha JS, Ferreira VM, Maquigussa E, et al. Effects of high glucose and high insulin concentrations on osteoblast function in vitro[J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 358(1): 249-256.
- [19] Poiana C, Capatina C. Fracture Risk Assessment in Patients With Diabetes Mellitus[J]. *J Clin Densitom*, 2017, 20(3): 432-443.
- [20] Yokomoto-Umakoshi M, Kanazawa I, Kondo S, et al. Association between the risk of falls and osteoporotic fractures in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr J*, 2017, 64(7): 727-734.
- [21] Dong XN, Qin A, Xu J, et al. In situ accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) in bone matrix and its correlation with osteoclastic bone resorption[J]. *Bone*, 2011, 49(2): 174-183.
- [22] Franke S, Ruster C, Pester J, et al. Advanced glycation end products affect growth and function of osteoblasts[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29(4): 650-660.
- [23] Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, et al. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 347(1-2): 106-120.
- [24] Ma X, Meng J, Jia M, 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.
- [25] Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(6): 346-353.
- [26] Tiano JP, Mauvais-Jarvis F. Molecular mechanisms of es-

- trogen receptors' suppression of lipogenesis in pancreatic beta-cells[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(7): 2997-3005.
- [27] Huang Cq, Huang YF, Li J, et al. Multiple factors analysis of type 2 diabetes patients with osteoporosis[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2013, 11(3): 388-389.
- [28] Asano M, Fukui M, Hosoda H, et al. Bone stiffness in men with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2008, 57(12): 1691-1695.
- [29] Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies[J]. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27(5): 319-332.
- [30] Smith SY, Samadfam R, Chouinard L, et al. Effects of pioglitazone and fenofibrate co-administration on bone biomechanics and histomorphometry in ovariectomized rats[J]. *J Bone Miner Metab*, 2015, 33(6): 625-641.
- [31] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(23): 2427-2443.
- [32] Adil M, Khan RA, Kalam A, et al. Effect of anti-diabetic drugs on bone metabolism: evidence from preclinical and clinical studies[J]. *Pharmacological Reports*, 2017, 69(6): 1328-1340.
- [33] Zhu ZN, Jiang YF, Ding TRisk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Bone*, 2014, 68: 115-123.
- [34] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(32): 3963-3982.
- [35] 陶乐维, 章丽琼, 陶枫, 等. 2 型糖尿病患者不同骨密度水平的中医证候学研究[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(10): 3494-3497.
- [36] 徐桢莹, 王丽娜, 王琳, 等. 上海市延吉社区糖尿病合并骨质疏松症人群中医证候研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(11): 100-103.
- [37] 何斌. 中医辨证论治老年糖尿病并发骨质疏松症 40 例[J]. *福建中医药*, 2013, 44(6): 43.
- [38] 冯晓红, 魏佳平, 范惠惠, 等. 2 型糖尿病不同中医证型骨密度和骨代谢指标的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(1): 119-120.
- [39] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病合并骨质疏松中医诊疗标准[J]. *糖尿病天地: 临床*, 2016, 10(12): 554-559.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)