

2型糖尿病骨质疏松危险因素研究进展

王玉润^{1*}, 李小凤^{2#}

¹西安医学院临床医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院内分泌科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月29日

摘要

2型糖尿病骨质疏松症指2型糖尿病所致的骨质疏松症, 主要症状为骨量减少、骨骼组织损伤。本病风险高且影响很大, 是近年来的工作重点。该文对两种高血压骨质疏松风险影响的研究进展作出总结, 试图对临床工作进行借鉴。

关键词

2型糖尿病, 骨质疏松, 骨密度

Research Progress on Risk Factors of Osteoporosis in Type 2 Diabetes

Yurun Wang^{1*}, Xiaofeng Li^{2#}

¹School of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Endocrinology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Mar. 26th, 2023; accepted: Apr. 21st, 2023; published: Apr. 29th, 2023

Abstract

Type 2 diabetes osteoporosis refers to the osteoporosis caused by type 2 diabetes mellitus. The main symptoms are loss of bone mass and damage to bone tissue. This disease has high risk and great influence, which is the focus of work in recent years. This paper summarizes the research progress on the effects of two kinds of hypertension on osteoporosis risk and tries to provide reference for clinical work.

*第一作者。

#通讯作者。

Keywords

Type 2 Diabetes, Osteoporosis, Bone Density

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

由于我国人口老龄化步伐加速, 2型糖尿病发生率也逐渐增加。2型糖尿病是指各种因素所引起的以胰岛素抵抗为主, 甚至是同时伴随胰岛素释放减少的一类高血糖的情况, 导致血糖的增加。骨质疏松症(osteoporosis)是由各种因素所引起的骨密度和骨骼质量降低以及骨细胞组织的损伤, 而导致脆性增加, 引起骨折的全身性骨骼疾病[1]。而骨质疏松症除是与绝经后和老年人相关的原发性骨质疏松以外, 也可以由2型糖尿病所致。

2. 研究意义

2型糖尿病是导致骨质疏松性骨折发生的独立危险因素之一, 但是由于2型糖尿病骨质疏松的诊断不及时并且不够重视, 仍然有大部分患者未能及时确诊, 使得2型糖尿病骨质疏松患者的生活质量和水平大大降低, 对患者家庭和社会也造成了非常大的经济负担。因此对2型糖尿病骨质疏松危险因素进行分析, 重视其危险因素, 为早期诊断、早期预防和早期治疗提供了依据。2型糖尿病是内分泌系统疾病中的常见病, 其引起的骨质疏松症多发, 而且越来越受到关注, 一些研究表明可能与血糖、糖化血红蛋白、BMI、甲状旁腺激素等指标相关。

3. 国内外研究现状

1) 高血糖

老年人患2型糖尿病骨质疏松症发生率在逐年升高[2]。2型糖尿病患者长期高血糖易导致胰岛素抵抗, 若体内长期处于高血糖时, 就会抑制成骨细胞、激活破骨细胞, 使得骨密度有所降低, 骨折发生率随即直线上升[3]。而且胰岛素抵抗使钙磷丢失过多, 骨量下降, 也会加快骨质疏松进展, 所以往往在轻微外力的作用下就会发生骨折[4][5]。

2) 肥胖

国外学者 Christopher 等[6]研究发现, 肥胖易导致患者高胰岛素血症, 胰岛 β 细胞的功能失调, 而2型糖尿病发生的很重要原因就是胰岛 β 细胞功能失调。还有一些研究发现肥胖的成人发生近端股骨和椎骨骨折的风险较低[7]。然而, 并非所有肥胖患者骨骼部位的骨折风险都较低; 例如在一些非脊柱骨折的风险较高, 包括肱骨近端(RR 1.28)、大腿骨折(OR 1.7)和踝关节骨折(OR 1.5) [8][9]。在南京一项研究中, 共纳入704例肥胖女性和绝经后超重女性, 研究显示骨质疏松性椎体骨折及骨密度与脂肪比值及四肢肌肉之间可能有相关性[10]。因此, 肥胖对一些特定部位的骨折有一定影响。

3) 骨密度(BMD)与体重指数(BMI)

骨密度(BMD)与体重指数(BMI)正相关[11]。双能X射线吸收测定法(DXA)测得肥胖人群的BMD较高, 但较高的BMI和软组织厚度会使DXA的测量产生误差[12]。研究发现, 肥胖成人桡骨远端和皮质BMD、胫骨远端BMD、骨小梁BMD更高, 骨小梁数量更多[13][14]。尽管肥胖者中BMD较高, 但可

能并不足以抵抗肥胖者跌倒时作用的力量。肌肉功能和软组织厚度等非骨骼因素也应该被视为促成因素和保护因素。

4) 甲状旁腺激素

研究证实甲状旁腺具有调控钙、磷代谢的功能, 并能够调节成骨细胞 NF- κ B 受体活化因子的表达, 从而改善骨的吸收状态[15]。机体处在高血糖情况下, 在渗透性利尿状态下可以提高血液中钙离子的排泄量, 引起甲状旁腺功能继发性亢进, 提高骨质疏松病变的患病风险[16]。

5) OC 的含量

骨钙素(osteocalcin, OC)又称为骨 R-羟基谷氨酸蛋白(R-hydroxy glutamic acid protein, GLa 蛋白), 是维生素 K 依赖性钙结合蛋白。它主要由成牙质细胞、成骨细胞合成, 还有一部分则是由大量增生的软骨细胞组成, 对钙代谢异常、骨质疏松综合征等疾病的诊断有重要价值。国外学者 Yamamoto 等[17]研究发现生理周期影响患者血清 OC 水平, 绝经期 2 型糖尿病妇女骨折的发生率明显高于非糖尿病患者, 在血清激素水平检测时发现绝经后妇女 OC 水平降低。

6) 血钙

钙是构建骨骼的重要组成部分, 参与人体骨骼生长发育。许多研究肯定了钙在防治骨质疏松中的重要地位, 强调了钙对骨密度的作用[18] [19]。理论上, 骨质疏松患者的血钙浓度应低于非骨质疏松患者。但研究表明, 血钙浓度并不能作为是诊断骨质疏松的辅助指标[20]。郝雅斌学者[21]也认为, 血钙浓度与骨密度并无明显相关, 原因可能是血钙浓度和摄入钙的含量不呈正相关。服用钙和维生素 D 预防骨质疏松性骨折的价值尚不清楚。在新加坡, 维生素 D 主要来自皮肤合成, 中国女性的维生素 D 含量最高, 而印度女性则面临维生素 D 缺乏症的风险[22] [23]。

7) 硬骨素

导致 T2DM 骨钙丢失的另一重要原因可能是硬骨素(OS)。骨质疏松可以促进成骨细胞凋亡, 降低了患者骨骼的骨密度, 影响患者股骨颈、腰椎、和全髋部位骨骼骨密度。研究表明在 2 型糖尿病的发展过程中, 骨细胞活性增高的一个很重要的指标就是血清硬骨素含量值升高[24]。

8) 吸烟

吸烟也是老年 T2MD 患者合并 OP 的一个危险因素。据报道, 香烟中的尼古丁提高活性氧水平, 并通过 NF- κ 和 BERK 途径抑制成骨细胞分化[25], 促进骨钙释放, 加速尿钙排出。长期吸烟导致人体胃肠功能紊乱, 烟碱会刺激破骨细胞, 影响钙吸收, 容易导致 OP [26]。

9) 维生素 D 缺乏

维生素 D3 增加小肠的钙磷吸收促进骨钙化。如果单纯增加食物中钙质, 而维生素 D3 不足, 仍不能满足骨骼钙化要求。研究表明, VD3 增加是老年 2DM 患者合并 OP 的一项保护因素; 同时, VD 缺乏反馈性的刺激甲状旁腺激素生成, 骨吸收增加, 成骨细胞功能减弱, 增加 OP 发生风险[27] [28]。

10) 糖化血红蛋白(HbA1c)

一般认为, 糖化血红蛋白检测结果能更有效地反映过去 8~12 周的血糖情况。糖化血红蛋白由 HbA1a、HbA1b、HbA1c 组成, 其中 HbA1c 占约 70%, 有较为稳定的结构, 也因此医学上使用糖化血红蛋白来作为 2 型糖尿病的主要检测项目。HbA1c 是骨量减少与骨质疏松的危险因素, 与多项实验结果相符[29] [30] [31] [32]。

11) 高密度脂蛋白

国内学者林东平等[33]通过研究中青年 2 型糖尿病患者与骨密度之间的关系, 得出胆固醇、甘油三酯以及低密度脂蛋白与骨密度无相关, 而高密度脂蛋白与腰椎骨密度存在负相关[34]。

综上, 高血糖、肥胖、BMI、甲状旁腺激素、吸烟、VD 缺乏、糖化血红蛋白(HbA1c)、OC、高密度

脂蛋白是影响骨质疏松发生的危险因素, 但肥胖和 BMI 对骨密度存在一定的保护, 而血钙浓度与骨密度没有必然的联系。综上所述, 由于骨质疏松症受到各种体内因素干扰。因此确定了骨质疏松症的主要风险因子, 便于对高危患者实施筛查, 并通过积极的干预手段, 便可减少骨质疏松症可能带来的风险。

参考文献

- [1] 基层医疗机构骨质疏松症诊断和治疗专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(7): 937-944.
- [2] 胡海丽, 等. 2 型糖尿病并发骨质疏松症的影响因素分析[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(22): 91-92.
- [3] 许慧娴, 李思远, 林杰文, 等. 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者胰岛素抵抗与骨密度、血糖的相关性分析[J]. 黑龙江医药, 2021, 34(6): 1455-1456.
- [4] 潘颖, 等. 金天格胶囊联合唑来膦酸注射液治疗绝经后糖尿病骨质疏松患者的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(35): 4953-4956.
- [5] 周伶俐, 潘玉荣, 刘丽娜. 老年女性 2 型糖尿病睡眠障碍与骨质疏松相关性研究[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(10): 43-44.
- [6] Nolan, C.J. and Delghingaro-Augusto, V. (2016) Reversibility of Defects in Proinsulin Processing and Islet β -Cell Failure in Obesity-Related Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **65**, 352-354. <https://doi.org/10.2337/dbi15-0020>
- [7] De Laet, C., et al. (2005) Body Mass Index as a Predictor of Fracture Risk: A Meta-Analysis. *Osteoporosis International*, **16**, 1330-1338. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1863-y>
- [8] Loshin, D. (2013) Chapter 2. Business Problems Suited to Big Data Analytics. In: Loshin, D. and Loshin, D., Eds., *Big Data Analytics*, Morgan Kaufmann, Boston, 11-19. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417319-4.00002-8>
- [9] Prieto-Alhambra, D., et al. (2012) The Association between Fracture and Obesity Is Site-Dependent: A Population-Based Study in Postmenopausal Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, **27**, 294-300. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1466>
- [10] 汪青, 黄昊强, 洪嵘, 陈勇, 陈吉, 林华. 绝经后超重及肥胖女性四肢肌肉/脂肪比与骨质疏松性椎体骨折的相关性: 一项横断面研究[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2022, 15(5): 463-468.
- [11] Yang, S. and Shen, X. (2015) Association and Relative Importance of Multiple Obesity Measures with Bone Mineral Density: The National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Archives of Osteoporosis*, **10**, 14. <https://doi.org/10.1007/s11657-015-0219-2>
- [12] Karen, M.K., et al. (2012) Obesity Increases Precision Errors in Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Measurements. *Journal of Clinical Densitometry*, **15**, 209-216. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.01.002>
- [13] Evans, A.L., et al. (2015) Bone Density, Microstructure and Strength in Obese and Normal Weight Men and Women in Younger and Older Adulthood. *Journal of Bone and Mineral Research*, **30**, 920-928. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2407>
- [14] Sornay-Rendu, E., et al. (2013) In Obese Postmenopausal Women, Bone Microarchitecture and Strength Are Not Commensurate to Greater Body Weight: The Os des Femmes de Lyon (OFELY) Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **28**, 1679-1687.
- [15] 鲍根强, 等. 甲状旁腺激素联合降钙素对大鼠骨质疏松性骨折骨生长因子的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(4): 480-484+489.
- [16] 王楠. PTH、25(OH)D 与 2 型糖尿病合并骨质疏松的相关性[J]. 中国卫生工程学, 2019, 18(6): 896-898.
- [17] Yamamoto, M., et al. (2012) Decreased PTH Levels Accompanied by Low Bone Formation Are Associated with Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 1277-1284. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2537>
- [18] 张宝华, 王健. 福善美治疗绝经后骨质疏松症 30 例[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(3): 452-453.
- [19] 钟丽华. 密钙息治疗骨质疏松症的疗效[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(1): 82.
- [20] 刘勇, 何华英. 血钙浓度与骨质疏松的相关性研究[J]. 现代医学, 2011, 39(2): 216-217.
- [21] 郝雅斌, 洪旭. 绝经后女性 2 型糖尿病患者血糖控制与骨密度关系的观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(7): 487-489+500.
- [22] Yong, E.L. and Logan, S. (2021) Menopausal Osteoporosis: Screening, Prevention and Treatment. *Singapore Medical Journal*, **62**, 159-166. <https://doi.org/10.11622/smedj.2021036>
- [23] Cheong, W.F., Ji, S., Cazenave-Gassiot, A., Thu, W.P.P., Logan, S., Cauley, J., Kramer, M.S. and Yong, E.L. (2021)

- Predictors of Circulating Vitamin D Levels in Healthy Mid-Life Singaporean Women. *Archives of Osteoporosis*, **16**, 26. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00880-2>
- [24] Zhou, Y.J., *et al.* (2013) Role of Sclerostin in the Bone Loss of Postmenopausal Chinese Women with Type 2 Diabetes. *Chinese Medical Sciences Journal*, **28**, 135-139. [https://doi.org/10.1016/S1001-9294\(13\)60038-3](https://doi.org/10.1016/S1001-9294(13)60038-3)
- [25] 黄庆, 陈承志, 张遵真. 中国成人吸烟与骨密度相关性的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(3): 475-481.
- [26] 黄琼娥, 徐应波. 男性吸烟与骨密度及骨生化指标关系的调查与分析[J]. 医学信息, 2018, 31(1): 110-111.
- [27] 童小平, 黄百芬. 25-羟基维生素 D 检测方法综述[J]. 预防医学, 2018, 30(3): 278-280+283.
- [28] 王荣锋, 郁昊, 蒋新建. 老年糖尿病患者血清 25 羟维生素 D 水平与骨质疏松相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(8): 1032-1034+1041.
- [29] Vilaca, T., *et al.* (2020) The Risk of Hip and Non-Vertebral Fractures in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis Update. *Bone*, **137**, Article ID: 115457. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115457>
- [30] Si, Y., *et al.* (2019) Prevalence of Osteoporosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Chinese Mainland: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian Journal of Public Health*, **48**, 1203-1214. <https://doi.org/10.18502/ijph.v48i7.2942>
- [31] 贾桺钧. 老年男性 2 型糖尿病患者骨质疏松调查及与体质量指数、糖化血红蛋白、病程和肾功能关系研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(1): 75-78.
- [32] Katrine, H., Jakob, S. and Bente, L.L. (2019) Diabetes and Bone. *Osteoporosis and Sarcopenia*, **5**, 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2019.05.001>
- [33] 林东平, 等. 中青年 2 型糖尿病患者血脂与骨密度关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(6): 557-560.
- [34] 安苗苗, 陈兰兰, 张娇艳, 朱焱, 许海娜, 冉利梅. 中老年体检人群高密度脂蛋白胆固醇与骨密度的关系[J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23(8): 601-607.