

2 型糖尿病与骨关节炎关系的研究进展

李辉¹, 谢兴文², 李宁¹, 李建国³, 李鼎鹏³, 赵永利², 陈欣²

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000;

3. 西北民族大学附属医院, 甘肃 兰州 730030)

摘要 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是临床上常见的一种关节退行性疾病,2 型糖尿病是老年人群中常见的慢性疾病。相关研究表明,2 型糖尿病是 OA 发生的危险因素,2 型糖尿病和 OA 的发生发展存在密切的联系,高血糖和胰岛素抵抗是 2 型糖尿病诱发 OA 的重要因素。本文从高血糖促进 OA 发展和胰岛素抵抗促进 OA 发展 2 个方面对 2 型糖尿病与 OA 关系的研究进展进行了综述。

关键词 骨关节炎;糖尿病,2 型;高血糖症;胰岛素抗药性;综述

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是临床上常见的一种关节退行性疾病,临床主要表现为关节疼痛和功能受限,具有一定的致残率。流行病学调查显示,全球 60 岁以上人群中男性的 OA 患病率为 9.6%,女性为 18.0%^[1]。OA 主要发生在腰椎、膝关节、髋关节、腕关节等部位,病因尚未完全阐明,其发生与年龄、肥胖、炎症、创伤及遗传因素有关。相关研究表明,2 型糖尿病和 OA 的发生发展存在密切的联系^[2-3]。本文从高血糖促进 OA 发展和胰岛素抵抗促进 OA 发展 2 个方面对 2 型糖尿病与 OA 关系的研究进展进行了综述。

1 2 型糖尿病与 OA 关系概述

2 型糖尿病和 OA 均是老年人群中常见的慢性疾病。Reyes 等^[4]研究发现,2 型糖尿病患者发生 OA 的风险显著增加。Louati 等^[5]对 2 型糖尿病和 OA 的关系进行了系统分析,结果显示 2 型糖尿病是 OA 发生的危险因素。Dubey 等^[6]的研究表明,2 型糖尿病小鼠膝关节组织中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-1 表达增加,Ⅱ型胶原降解加剧,关节软骨退变加速。Neumann 等^[7]研究发现,与未患糖尿病的健康人群相比,2 型糖尿病患者的膝关节软骨呈现加速退变的趋势。2 型糖尿病以高血糖为主要标志,胰岛素分泌异常为典型特征^[8]。相关研究^[9-10]表明,高血糖和胰岛素抵抗是 2 型糖尿病患者

诱发 OA 的重要因素。

2 高血糖促进 OA 发展

2.1 高血糖对关节软骨的影响 关节软骨能够减轻关节面的摩擦、缓冲关节承受的压力,对于维持关节的正常功能至关重要^[11]。Davies-Tuck 等^[12]研究发现,空腹血糖浓度与胫骨关节软骨体积丢失比率呈正相关。对于软骨细胞,葡萄糖既是其重要的能量来源,也是其合成糖胺聚糖的重要前体物质。Mobasher 等^[13]研究发现,软骨细胞能够通过调节葡萄糖转运蛋白的表达调控细胞外葡萄糖浓度。但高浓度葡萄糖会导致软骨细胞调节葡萄糖浓度的能力丧失,葡萄糖累积导致大量活性氧的产生,进而促进软骨细胞凋亡,加速软骨退变与破坏^[14]。同时,高浓度葡萄糖能够抑制间充质干细胞的成骨分化,进而减少软骨细胞形成,抑制软骨再生^[15]。有研究^[16]表明,高血糖症与晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)的积累直接相关。AGE 可与蛋白质发生不可逆反应,形成交联蛋白质,导致关节组织僵硬和软骨硬化,促进 OA 的发生发展^[17]。AGE 能够和软骨细胞表面的 AGE 受体和 Toll 样受体结合,进而激活核因子- κ B 信号通路及促分裂原活化的蛋白激酶信号通路,下调软骨细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 的表达,上调 MMP 及促炎性细胞因子的表达,加速关节软骨组织的破坏^[18]。关节软骨由软骨细胞和细胞外基质构成,而细胞外基质的主要成分是水 and 胶原蛋白。MMP 是软骨基质降解的关键酶,在 OA 进程中起重要作用。高糖环境能够促进软骨细胞中 MMP-

基金项目:国家自然科学基金项目(82060873)

通讯作者:李宁 E-mail:535682960@qq.com

1、MMP-3、MMP-13、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和其他促炎性细胞因子的合成,导致胶原蛋白合成减少,促使软骨细胞凋亡,进而加速 OA 的进展^[19]。此外,高血糖还能通过增加氧化应激,直接或间接改变软骨细胞外基质的结构和组成,引起软骨细胞外基质代谢失衡,加速 OA 进程^[20]。

2.2 高血糖对关节滑膜的影响 滑膜炎症对于 OA 的发生发展起重要作用。有研究^[21]表明,滑膜炎症细胞能够产生促炎性细胞因子、一氧化氮、前列腺素 E2、MMP 等物质,进而影响软骨细胞基质合成和降解之间的平衡状态,加速软骨退变。高血糖对滑膜组织的影响目前尚未完全明确。Tsai 等^[22]研究发现,在 OA 患者中,2 型糖尿病患者合并滑膜炎的比例高于未患糖尿病的患者,且 2 型糖尿病患者的滑膜组织中巨噬细胞数量增加、TNF- α 表达量高于未患糖尿病的患者;此外,高血糖还能够促进滑膜成纤维细胞的生成和滑膜血管生长因子的表达,而滑膜新生血管会导致炎症细胞因子聚集,进一步加剧滑膜炎症。

2.3 高血糖对软骨下骨的影响 Chen 等^[23-24]的研究结果显示,2 型糖尿病患者的骨重建能力降低,尤其是关节软骨下骨的骨重建。亦有研究^[25]发现,2 型糖尿病晚期患者的骨骼孔隙率较高,骨密度降低。Pritchard 等^[26]研究发现,高浓度葡萄糖能够降低软骨下骨的弹性模量,同时能够激活破骨细胞,促进骨吸收,导致骨髓腔体积增大。

3 胰岛素抵抗促进 OA 发展

多项研究表明,胰岛素能够发挥保护关节软骨的作用。胰岛素通过作用于软骨细胞表面的胰岛素受体激活蛋白酶 B 信号通路,进而促进软骨细胞合成 II 型胶原和蛋白聚糖^[27]。Tchetina 等^[28]研究发现,胰岛素能够与关节组织细胞表面的胰岛素受体结合,发挥阻断致炎物质、保护关节组织的作用。自噬对于维持关节软骨的稳定具有重要作用。Courties 等^[29]研究发现,胰岛素能够下调人软骨细胞中自噬标记蛋白 LC3-II 的表达,增加蛋白激酶 B 和核糖体蛋白 S6 的磷酸化,进而抑制软骨细胞的自噬。Hamada 等^[30]研究发现,2 型糖尿病患者体外注射胰岛素能够降低血清中 MMP-1、MMP-13、TNF- α 和白细胞介素-6 的表达,发挥保护软骨的作用。胰岛素分泌异常是 2 型糖尿病的典型特征之一,具体表现为胰岛素抵抗导致的高胰岛素血症^[31]。2 型糖尿病患者发生胰岛

素抵抗后,胰岛素与胰岛素受体结合发生障碍,导致胰岛素阻断致炎物质的作用和抑制分解代谢的能力均减弱,在高血糖刺激下滑膜炎症加剧,进而促进 OA 发展^[29]。此外,胰岛素抵抗导致血清游离脂肪酸含量升高,而血清游离脂肪酸增多能够促进 OA 的进展^[32]。

4 小 结

2 型糖尿病和 OA 均是老年人群中常见的慢性疾病。2 型糖尿病是 OA 发生的危险因素,2 型糖尿病和 OA 的发生发展存在密切的联系,高血糖和胰岛素抵抗是 2 型糖尿病诱发 OA 的重要因素。高血糖能够通过影响关节软骨、滑膜及软骨下骨等组织结构促进 OA 发展;胰岛素抵抗导致胰岛素与胰岛素受体的结合发生障碍,胰岛素对关节的保护作用减弱,进而促进 OA 发展。然而,2 型糖尿病和 OA 的关系非常复杂,目前的研究尚未能完全明确。因此,还需要在二者作用机制、联合预防和治疗等方面开展更多的高质量研究,进而为有效防治 2 型糖尿病和 OA 提供新方向。

参考文献

- [1] SACITHARAN P K. Ageing and osteoarthritis [J]. *Subcell Biochem*, 2019, 91: 123-159.
- [2] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745-1759.
- [3] DICKSON B M, ROELOFS A J, ROCHFORD J J, et al. The burden of metabolic syndrome on osteoarthritic joints [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 289.
- [4] REYES C, LEYLAND K M, PEAT G, et al. Association between overweight and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip, and hand osteoarthritis: a population-based cohort study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(8): 1869-1875.
- [5] LOUATI K, VIDAL C, BERENBAUM F, et al. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis [J/OL]. *RMD Open*, 2015, 1(1): e000077 [2022-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4613158/>.
- [6] DUBEY N K, NINGRUM D N, DUBEY R, et al. Correlation between diabetes mellitus and knee osteoarthritis: a dry-to-wet lab approach [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3021.
- [7] NEUMANN J, HOFMANN F C, HEILMEIER U, et al. Type 2 diabetes patients have accelerated cartilage matrix degeneration compared to diabetes free controls: data from the Os-

- teoarthritis Initiative [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(6):751-761.
- [8] 《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南 (2022 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1):2-51.
- [9] 高希武, 吴疆, 张帅, 等. 膝关节炎发生发展与糖尿病的相关性研究 [J]. 当代医学, 2021, 27(17):107-108.
- [10] VERONESE N, COOPER C, REGINSTER J Y, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 49(1):9-19.
- [11] 胡永召, 阮志华, 韩柄秋, 等. 膝关节炎的软骨下骨改变 [J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(8):42-46.
- [12] DAVIES - TUCK M L, WANG Y, WLUKA A E, et al. Increased fasting serum glucose concentration is associated with adverse knee structural changes in adults with no knee symptoms and diabetes [J]. Maturitas, 2012, 72(4):373-378.
- [13] MOBASHERI A, NEAMA G, BELI S, et al. Human articular chondrocytes express three facilitative glucose transporter isoforms: GLUT1, GLUT3 and GLUT9 [J]. Cell Biol Int, 2002, 26(3):297-300.
- [14] ROSA S C, GONCALVES J, JUDAS F, et al. Impaired glucose transporter - 1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage [J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(3):R80.
- [15] 马丁, 师东良, 李姣, 等. 关节软骨损伤再生修复研究进展 [J]. 生命科学, 2021, 33(11):1353-1362.
- [16] LAIGUILLON M C, COURTIES A, HOUARD X, et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus - related osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(9):1513-1522.
- [17] REDDY G K. Glucose - mediated in vitro glycation modulates biomechanical integrity of the soft tissues but not hard tissues [J]. J Orthop Res, 2003, 21(4):738-743.
- [18] CHEN Y J, SHEN M L, TSAI K S, et al. Advanced glycation end products induce peroxisome proliferator - activated receptor γ down - regulation - related inflammatory signals in human chondrocytes via Toll - like receptor - 4 and receptor for advanced glycation end products [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(6):e66611[2022-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3680452/>.
- [19] HUANG C Y, LAI K Y, HUNG L F, et al. Advanced glycation end products cause collagen II reduction by activating Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 pathway in porcine chondrocytes [J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50(8):1379-1389.
- [20] ZHANG W, RANDELL E W, SUN G, et al. Hyperglycemia-related advanced glycation end - products is associated with the altered phosphatidylcholine metabolism in osteoarthritis patients with diabetes [J/OL]. PLoS One, 2017, 12(9):e0184105[2022-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5595284/>.
- [21] 李冰, 刘军, 肖瑜, 等. 促炎因子与骨性关节炎关系的研究进展 [J]. 天津医药, 2016, 44(3):281-285.
- [22] TSAI C H, CHIANG Y C, CHEN H T, et al. High glucose induces vascular endothelial growth factor production in human synovial fibroblasts through reactive oxygen species generation [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(3):2649-2658.
- [23] CHEN Y, HUANG Y C, YAN C H, et al. Abnormal subchondral bone remodeling and its association with articular cartilage degradation in knees of type 2 diabetes patients [J]. Bone Res, 2017, 5:17034.
- [24] ALBLOWI J, KAYAL R A, SIQUEIRA M, et al. High levels of tumor necrosis factor - α contribute to accelerated loss of cartilage in diabetic fracture healing [J]. Am J Pathol, 2009, 175(4):1574-1585.
- [25] WEN C Y, CHEN Y, TANG H L, et al. Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(11):1716-1723.
- [26] PRITCHARD J M, PAPAIOANNOU A, TOMOWICH C, et al. Bone mineralization is elevated and less heterogeneous in adults with type 2 diabetes and osteoarthritis compared to controls with osteoarthritis alone [J]. Bone, 2013, 54(1):76-82.
- [27] 焦聚阳, 石晶晟, 夏军, 等. 糖尿病性骨关节炎发病机制研究进展 [J]. 国际骨科学杂志, 2016, 37(6):368-372.
- [28] TCHETINA E V, MARKOVA G A, SHARAPOVA E P. Insulin resistance in osteoarthritis: similar mechanisms to type 2 diabetes mellitus [J/OL]. J Nutr Metab, 2020, 2020:4143802[2022-02-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261331/>.
- [29] COURTIES A, SELAM J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: what are the links? [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 122:198-206.

- 衡[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8(1): 7-10.
- [38] 国家卫生计生委公益性行业科研专项《关节置换术安全性和效果评价》项目组. 中国髌、膝关节置换术围术期抗纤溶药序贯抗凝血药应用方案的专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015, 8(4): 281-285.
- [39] SANTANA D C, EMARA A K, ORR M N, et al. An update on venous thromboembolism rates and prophylaxis in hip and knee arthroplasty in 2020 [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(9): 416-430.
- [40] 胡琪, 袁建涛, 宋薇, 等. 行全膝关节置换术患者术后发生下肢深静脉血栓危险因素的研究进展[J]. 中外医学研究, 2021, 19(31): 193-196.
- [41] ALDECOA C, BETTELLI G, BILOTTA F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(4): 192-214.
- [42] HUANG J, SPRUNG J, WEINGARTEN T N. Delirium following total joint replacement surgery[J]. *Bos J Basic Med Sci*, 2019, 19(1): 81-85.
- [43] WEINSTEIN S M, POULTSIDES L, BAAKLINI L R, et al. Postoperative delirium in total knee and hip arthroplasty patients: a study of perioperative modifiable risk factors[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 120(5): 999-1008.
- [44] 李敏, 刘娣, 程向阳, 等. 老年人工关节置换术患者术后谵妄的影响因素[J]. 中国医药导报, 2020, 17(19): 82-84.
- [45] COZOWICZ C, MEMTSOUDIS S G, POERAN J. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing lower extremity joint arthroplasty: a retrospective population-based cohort study[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2021, 46(1): 94-95.
- [46] EELES E M, WHITE S V, O'MAHONY S M, et al. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients[J]. *Age Ageing*, 2012, 41(3): 412-416.
- [47] ALENCAR M A, DIAS J M, FIGUEIREDO L C, et al. Frailty and cognitive impairment among community-dwelling elderly[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2013, 71(6): 362-367.
- [48] 张真真, 周晓艳, 曹林, 等. 术前衰弱对行髌髌关节置换术老年患者术后谵妄的影响[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(4): 371-374.
- [49] 兰晓飞, 樊成虎, 肖正军. 人工膝关节置换术后影响膝关节功能恢复的非手术相关因素的分析[J]. 中国医学创新, 2016, 13(36): 144-148.
- [50] 曾俊杰, 郭艾. 手术相关因素对全膝关节置换术后功能恢复的影响[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2019, 13(5): 611-614.
- [51] 郎俊哲, 吴聪聪, 金建锋, 等. 肌少症对股骨颈骨折行髌关节置换术后早期功能的影响分析[J]. 中国骨伤, 2018, 31(9): 835-839.
- [52] ANGULO J, EL A M, RODRIGUEZ - MANAS L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults[J]. *Mol Aspects Med*, 2016, 50(8): 1-32.
- [53] REN K W, SHEN N, TANG J L, et al. Effects of ulinastatin on inflammatory response and cognitive function after hip arthroplasty for the elderly patients with femoral neck fracture[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(4): 1126-1132.
- [54] NASCIMENTO C M, INGLES M, SALVADOR - PASCUAL A, et al. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132(2): 42-49.
- [55] 涂芊茜, 拓西平. 肌少症与衰弱和营养[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(3): 289-293.
- [56] 方雯, 王秀红, 汪俊华, 等. 术前衰弱对单侧全膝关节置换术后老年患者膝关节功能康复的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(8): 968-976.
- [57] 吴京亮, 张丛笑, 宋华伟, 等. FRAIL 衰弱量表在初次行全膝关节置换术老年患者中的应用[J]. 实用骨科杂志, 2021, 27(6): 501-505.
- [58] DENT E, MORLEY J E, CRUZ - JENTOFT A J, et al. Physical frailty: ICF SR international clinical practice guidelines for identification and management[J]. *J Nutr Health Aging*, 2019, 23(9): 771-787.
- (收稿日期: 2022-04-30 本文编辑: 时红磊)

(上接第 60 页)

- [30] HAMADA D, MAYNARD R, SCHOTT E, et al. Suppressive effects of insulin on tumor necrosis factor-dependent early osteoarthritic changes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(6): 1392-1402.
- [31] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [32] COURTIES A, GUALILLO O, BERENBAUM F, et al. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11): 1955-1965.
- (收稿日期: 2022-03-12 本文编辑: 吕宁)