

2型糖尿病骨质疏松的治疗研究

郑靖威¹, 周欣雨¹, 李雪萍^{1,2*}, 宋梅², 郭剑³, 周韵², 李科¹, 荣誉¹

¹西安市常见老龄疾病防治重点实验室、慢病防治研究与转化中心、基础与转化医学研究所, 西安医学院, 陕西 西安

²西安医学院临床医学院, 陕西 西安

³陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2024年6月11日; 录用日期: 2024年7月4日; 发布日期: 2024年7月12日

摘要

目前, 2型糖尿病(T2DM)、骨质疏松症都是常见的慢性疾病, 随着年龄的增加, 发病率也会不断升高。T2DM与骨质疏松之间关系密切, T2DM会导致骨质疏松的风险增加, 需尽早干预。本文旨在回顾T2DM患者骨质疏松和骨折风险的相关研究, 分别讨论降糖药物对骨代谢及抗骨质疏松药物对血糖的影响, 以及对骨质疏松的现有治疗方案加以总结, 以期为该病的治疗及相关研究提供参考, 并为最佳治疗提供个性化指导。

关键词

2型糖尿病, 骨质疏松, 降糖药物, 抗骨质疏松药物, 骨折风险

A Study of the Treatment of Osteoporosis in Type 2 Diabetes Mellitus

Jingwei Zheng¹, Xinyu Zhou¹, Xueping Li^{1,2*}, Mei Song², Jian Guo³, Yun Zhou², Ke Li¹, Yu Rong¹

¹Xi'an Key Laboratory for Prevention and Treatment of Common Aging Diseases, Research and Transformation Center for Chronic Disease Prevention and Treatment, Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²School of Clinical Medicine, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

³Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 11th, 2024; accepted: Jul. 4th, 2024; published: Jul. 12th, 2024

Abstract

Currently, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and osteoporosis are common chronic diseases with

*通讯作者。

文章引用: 郑靖威, 周欣雨, 李雪萍, 宋梅, 郭剑, 周韵, 李科, 荣誉. 2型糖尿病骨质疏松的治疗研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 450-459. DOI: 10.12677/acm.2024.1472035

increasing prevalence with age. There is a close relationship between T2DM and osteoporosis, and T2DM leads to an increased risk of osteoporosis and requires early intervention. The purpose of this article is to review the studies related to osteoporosis and fracture risk in patients with T2DM, to discuss the effects of glucose-lowering drugs on bone metabolism and anti-osteoporosis drugs on blood glucose, respectively, as well as to summarize the existing treatment options for osteoporosis, with the aim of providing a reference to the treatment of this disease and related studies, and to provide personalized guidance for the optimal treatment.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Osteoporosis, Hypoglycemic Drugs, Anti-Osteoporotic Drugs, Fracture Risk

Copyright © 2024 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

2 型糖尿病(T2DM)是一种由胰岛素抵抗和胰岛素分泌相对受损共同作用引起的慢性代谢性疾病,以高血糖毒症为主要临床表现。据统计,截至到 2017 年,全球糖尿病患者预计 4.51 亿,而这一数字在 2045 年将会增加到 7 亿(10.9%) [1]。一项回顾性队列研究发现[2], T2DM 并发症的发病率包括周围神经病变(DPN) (26.9%)、慢性肾脏病(DKD) (21.2%)、心血管病(CVD) (11.9%)、增殖性糖尿病视网膜病变(PDR) (1.6%),而 T2DM 主要由于其慢性并发症,如糖尿病肾病、视网膜病变、神经病变和心血管疾病,从而导致高住院率及残疾率[3]。最近有证据表明,骨质疏松可能被认为是 2 型糖尿病的另一种慢性并发症[4],骨质疏松是因为失去了骨骼成分,或无法形成足够的骨组织,或两者兼而有之,继而导致骨强度降低、骨脆性增加等,最终的结果便是骨折。现有相关报道糖尿病(DM)与异常骨形成相关,导致骨脆性和强度差[5]-[7],而其中 2 型糖尿病已被公认为脆性骨折的独立风险[8],其中高血糖症在 T2DM 患者的骨代谢受损期间起着至关重要的作用,会导致骨强度降低[9], T2DM 患者的高骨折风险也可由低血糖、肌肉无力和慢性并发症(如视网膜病变、神经病变和神经病变)等诱发[10]。另外,降糖药物的使用对于骨代谢会有影响以及抗骨质疏松的药物也会对血糖调节产生作用。因此,对于合并有 T2DM 和骨质疏松的患者来说,其治疗方案的选择至关重要,现将近年来对于 T2DM 骨质疏松的治疗方法、降糖药物对骨代谢的影响以及抗骨质疏松药物对于糖代谢的影响进行综述。

2. 药物治疗

2.1. 降糖药物

目前临床上对于 T2DM 的治疗有诸多降糖药物可以使用,而它们对骨代谢和脆性骨折有不同的影响,这其中常用的包括二甲双胍、磺脲类、噻唑烷二酮类(TZDs)、二肽基肽酶 4 抑制剂(DPP-4i)、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)、钠依赖性葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2i)和胰岛素[1]。

2.1.1. 二甲双胍

主要通过抑制肝脏糖异生,从而来改善高血糖,其次增强外周胰岛素敏感性,增加对葡萄糖的摄取和利用,目前认为二甲双胍的分子机制主要是通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK),进而改善肌肉、

脂肪及肝脏的能量代谢[1]。其中 AMPK 进一步通过增加成骨细胞生成和减少破骨细胞生成去影响骨代谢[11]。并在一大型临床研究中显示二甲双胍对于骨密度(BMD)和骨折风险显现一种积极或中性的影响[12]。因此,目前需要进一步的研究来证实二甲双胍在治疗 DM 诱导的骨质疏松症中是有用的。

2.1.2. 磺脲类

通过与胰腺 β 细胞细胞膜上依赖三磷酸腺苷(ATP)的 K^+ 通道结合,导致胰岛素分泌增加[13]。据相关研究报道,其可通过多途径来保护和增强成骨细胞的结构和功能[14]。但一项荟萃分析报道了磺脲类药物对 T2DM 患者骨折风险的影响,发现磺脲类药物的使用致骨折风险增加 14%,但有一点,低血糖一直是磺脲类药物副作用之一,所以也不排除低血糖跌倒后所致骨折风险增加[15]。而据 Kalaitzoglou 等报道称,目前没有临床证据显示磺脲类药物(单素)对骨骼结构有害或有益,甚至当它们作为单一降糖药物去使用时,它们可能是中性的甚至是有益的[16]。

2.1.3. 噻唑烷二酮类

是过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂,在调节基因表达的基础上对葡萄糖的代谢和摄取以及胰岛 β 细胞功能予以改善,增加胰岛素敏感性[17]。在小鼠模型中,尽管发现其具有降血糖作用,但也会产生损害成骨细胞分化,增加骨髓脂肪生成,并减少骨形成的副作用[18]。据多项研究表明[19][20],噻唑烷二酮对骨骼健康有不良影响,因为它们抑制成骨并刺激骨细胞的凋亡破坏。一项对 25,000 名受试者的荟萃分析显示了 TZDs 的不良影响,服用 TZDs 的女性患者会增加骨折的风险,其中吡格列酮和罗格列酮的风险相似,而这虽不随年龄变化,但与 BMD 降低是紧密相关的[21]。因此,对于女性糖尿病患者来说,选择 TZDS 作为首选降糖药可能会增加骨折的风险,需谨慎选择来规避骨折风险。

2.1.4. 二肽基肽酶 4 抑制剂

是通过抑制 DPP-4 酶继而来影响葡萄糖调节的一种口服降糖药物, DPP-4 酶能使葡萄糖依赖性胰岛素多肽和 GLP-1 这种生物活性肽失活,其抑制作用可能通过多重效应影响葡萄糖调节[17]。在一项荟萃分析中,其中涉及 214,541 名 T2DM 患者,研究结果强调了 DPP-4i 对 T2DM 患者骨骼健康具有潜在有益影响: BMD 增加和骨质疏松症风险降低[22]。之前韩国的一项队列研究表明, DPP-4i 对于骨骼健康也是具有保护作用[23]。因此,就目前研究而言,使用 DPP-4 抑制剂可能在血糖控制和保持骨骼健康方面会提供双重益处。

2.1.5. 钠依赖性葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂

可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈,从而促进尿糖的排出[24]。一项研究中发现卡格列净的使用增加了血液脂联素水平,并且发现血液脂联素水平的变化与体脂量或内脏脂肪面积的变化之间存在显著的负相关,最终得到卡格列净使机体的能量供应从葡萄糖转化为脂肪,脂肪酸氧化增加,胰岛素敏感性改善[25]。其中,卡格列净已被证明[26]可以显著降低糖尿病患者的 BMD,还会增加骨骼骨折的发生率。在 CANVAS 的一项研究中显示[27],卡格列净组发生低创伤性骨折和全骨折的风险高于非卡格列净组。但卡格列净导致骨折风险增加的原因尚不清楚。关于骨代谢,多项研究[26][27]已经表明卡格列净可能对骨密度、骨吸收和髌部骨折风险产生负面影响,而达格列净和恩格列净尚未被证明对 BMD、骨标志物或骨折风险有显著改变,基于此目前考虑它们对骨骼健康的影响可能是中性的。就目前研究而言,临床上对卡格列净的使用还需谨慎选择,对于已确定的骨骼易碎性 T2DM 患者,应避免使用卡格列净。

2.1.6. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂

通过激活胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体以葡萄糖依赖性方式作用于胰岛 β 细胞,刺激分泌胰岛素,保护胰岛 β 细胞功能,并抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,同时增加肌肉和脂肪组织对葡萄糖的摄取,

抑制肝脏糖异生从而发挥降糖作用,并且通过影响迷走神经传入纤维和下丘脑来延缓胃排空并抑制食欲,最终导致体重减轻[1] [28]。在一项动物实验研究中[29]发现, GLP-1 可能通过降钙素这一依赖性途径与 GLP-2 以及葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)的相互作用来控制骨吸收。GLP-1RA 它们作为新型降糖类药物在近年的一项研究中被认为对骨骼健康有积极影响[30]。一项大规模荟萃分析[31]发现,利拉鲁肽和利西那肽治疗可显著降低骨折风险,并且其积极影响是取决于治疗持续时间的。但张岩松等学者[32]进行荟萃分析发现,使用 GLP-1 RA 治疗的患者相比于使用安慰剂及其他使用其他降糖方案的患者的总体骨折风险几乎持平。根据目前的相关研究, GLP-1RA 对骨骼代谢很有可能是具有有利的合成作用,其对于合并骨质疏松的 T2DM 患者来说是一个不错的选择,但是 GLP-1RA 对骨质疏松症的具体影响以及其中潜在的机制仍需进一步研究。

2.1.7. 胰岛素

对 BMD 具有合成代谢作用,可促进成骨细胞的分化和增殖[33] [34]。胰岛素还通过与骨骼中其他合成代谢药物(如 IGF-1)的协同作用去间接影响成骨作用[35],并且也有证据表明在胰岛素生长因子-1 水平越高的情况下 BMD 越高,骨折风险越低[36]。然而, Dutta 发现外源性胰岛素治疗可消除内源性胰岛素的影响及胰岛素会抑制 C 肽的释放,从而对骨骼产生负面影响[37],并且在一项前瞻性研究中发现胰岛素的使用会增加 T2DM 患者骨折及跌倒风险[38],但目前尚不清楚这一发现是否可归因于低血糖相关跌倒的风险降低[38]。且胰岛素通常在 T2DM 后期开始使用,而在 T2DM 后期的并发症发生率也相应增加,这也继而会导致骨折风险增加[39]。因此,在使用胰岛素的情况下应规律监测血糖,规范化管理患者,避免低血糖后导致骨折的风险。

2.2. 抗骨质疏松药物

目前临床上可见的用于治疗骨质疏松症的药物包括双膦酸盐(BPs)、RANKL 单克隆抗体(地舒单抗)、选择性雌激素受体调节剂(SERMs)、甲状旁腺类似物(PTHa)、罗莫佐单抗(romosozumab)、降钙素(calcitonin)、骨钙素(osteocalcin) [4]。

2.2.1. 双膦酸盐

能够特异性结合到骨重建中活跃的骨表面,抑制破骨细胞的活性并刺激其细胞凋亡,继而降低了骨转换率,改变了骨形成和吸收之间的平衡,增加了骨密度和骨骼强度[5] [40]。双膦酸盐可以有效治疗 T2DM 患者的骨质疏松,来自丹麦全国队列的数据显示:对纳入的研究对象并分为糖尿病患者和非糖尿病病对照组,最后两组在抗骨折疗效方面没有观察到差异[41]。综合多项研究所述[41] [42],对于患 T2DM 和未患 T2DM 的人来说,双膦酸盐对 BMD 和骨转换标志物的影响相近,且无论糖尿病情况如何,双膦酸盐能有效降低骨折风险并增加骨密度。在一项随机对照试验中[43],用阿仑膦酸钠治疗的女性 T2DM 患者,最后观察到所有部位的 BMD 都有所增加,并且阿仑膦酸钠其耐受性良好,被认为是治疗 T2D 女性骨质疏松症的有效方法之一。而这一论据也在后续研究中被予以支持[44]。根据 Karimi Fard 等人的观察结果[45]所示,持续口服使用 12 周 70 mg/周剂量的阿仑膦酸钠可能会显著改善空腹血糖水平,并且对于改善糖尿病前期以及绝经后女性的糖化血红蛋白也是有着积极的影响,这也就是说阿仑膦酸钠的持续使用可能会延缓糖尿病的进展。因此,目前对于 T2DM 合并骨质疏松的患者,若使用双膦酸盐治疗治疗骨质疏松的同时可能也会对糖代谢产生有益的影响。

2.2.2. RANKL 单克隆抗体

地舒单抗(Denosumab)是针对核因子- κ B 配体受体激活剂(RANKL)的单克隆抗体,通过阻止 RANKL 活化破骨细胞以及与其前提表面的 RANK 的结合,从而抑制破骨细胞的活化与成熟来减少骨吸收、增加

骨密度、降低骨折发生风险[5] [46]。在 T2DM 的小鼠模型中发现 Denosumab 可能会改善血糖，在阻断 RANKL 信号后，可以观察到肝脏胰岛素敏感性的显著改善以及血浆葡萄糖浓度和葡萄糖耐量的改善甚至正常化[47]。根据一项小样本前瞻性研究[48]所示：在服用 60 mg 地舒单抗 4 周、12 周后，虽然未导致空腹、餐后血糖、HOMA-IR 的变化，但可以观察到 4 周后胰岛素抵抗降低，以及 12 周 HBA1C 的改善。基于目前研究现状，我们可以对地舒单抗改善糖代谢抱有期望，但仍还需做进一步研究来支持这一论据。

2.2.3. 选择性雌激素受体调节剂

是人工合成的非激素类苯丙噻酚类衍生物，能特异性的去结合雌激素受体(ER)，通过改变 ER 空间构象来在不同的靶器官发挥不同的作用，有的和雌激素保持一致，有的和雌激素作用不尽相同甚至相反，类如雷洛昔芬(raloxifene)在骨骼中与 ER 结合后会发挥类雌激素作用，抑制骨吸收，保护骨量，降低骨折发生风险[5]。目前雷洛昔芬已被证明可以使患有骨质疏松症绝经后妇女的椎体骨折风险降低，并对 BMD 产生有益的影响。在一项回顾性研究中所发现[41]，雷洛昔芬在对糖尿病患者与非糖尿病患者的治疗上，其所表现出来的抗骨折潜力近乎相似。总之，目前可认为 SERM 对于糖代谢的影响是中性的，甚至偏向有益，但是 SERM 可能会导致某些副作用，比如血栓栓塞[5]，而这对于糖尿病患者来说会进一步增加心脑血管的风险。因此，在对 SERMs 的使用上，尤其是对于 T2DM 患者，还需做进一步评估。

2.2.4. 甲状旁腺类似物

特立帕肽是重组甲状旁腺激素(PTH)氨基端 1~34 的片段，是当前促骨形成的代表性药物，间断使用小剂量 PTHa 刺激成骨细胞活性和抑制成骨细胞凋亡，最终改善骨质量来降低椎体和非椎体骨折风险[5]。根据一项前瞻性研究所示[49]，23 名绝经后妇女在经过 6 个月特立帕肽的治疗后，Celer 等人发现空腹血糖和 HOMA-IR 指数升高。结合最近对老年糖尿病前期患者进行研究后发现，高浓度 PTH 与高血糖有关。因此对于糖尿病合并骨质疏松的患者，使用甲状旁腺激素类似物需要更谨慎一点，后面需要更进一步做实验来研究 PTHa 对于血糖的影响。

2.2.5. 罗莫佐单抗

是硬骨抑素单克隆抗体，具有双重作用机制，通过抑制硬骨抑素的活性，拮抗其对骨代谢的负向调节作用，并在促进骨形成的同时抑制骨吸收[5]。目前关于此类抗骨质疏松药物如何影响糖代谢的研究较少，尚不清楚。但一项研究对 romosozumab 相关的不良事件进行数据分析所得，romosozumab 与一些心血管事件(如心肌梗塞、卒中、血栓形成)风险增加有关[50]。因此对于糖尿病患者这种具有高危心血管风险因素的患者，应权衡治疗利弊。

2.2.6. 降钙素

是一种钙调节激素，由甲状腺滤泡旁细胞分泌，可与破骨细胞上的特异性受体结合，抑制破骨细胞的生物活性、减少破骨细胞数量，减少骨量丢失并增加骨量，同时降低血清和尿液 Ca^{2+} 水平[5] [51]。目前临床上常见的降钙素类制剂有两种：依降钙素(elcatonin)和鲑降钙素(salmon cal citonin)。发表在 ELSEVIER 上的一篇研究报道称[52]，口服 sCT 对改善肥胖和 2 型糖尿病的葡萄糖代谢具有新的胰岛素增敏作用。但是对于 sCT 而言，目前临床上考虑其疗效相对较低，并且具有潜在增加的致癌风险[53]，并未将其作为抗骨质疏松药物的一线用药。

2.2.7. 骨钙素

是由成骨细胞产生，通过激活 AMPK 促进成骨细胞分化。单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)是一种细胞内能量传感器强抗氧化剂，能够防止骨细胞的凋亡变性。骨钙素在成骨细胞中特异性表达，通过影响糖代谢来调节葡萄糖稳态[54]。比如二甲双胍能够刺激 AMPK 释放，目前会将其看作治疗 DM 诱导骨

质疏松症的理想药物[6] [11]。但是目前还需要进一步的大规模干预研究来证实骨钙素对人类葡萄糖代谢的有益作用。

3. 其他治疗

3.1. 调整生活方式

生活方式干预、医学营养治疗和运动是治疗 T2DM 并发骨质疏松症的基石，在饮食方面，要加强营养，均衡膳食，每日摄入富钙、低盐和适量蛋白质，可适当增加单不饱和脂肪酸和 n-3 多不饱和脂肪酸(如鱼油、部分坚果及种子)，要戒烟戒酒，必要时根据营养评估适量补充微量元素(比如钙剂及维生素 D 的补充，并且要保证充足的阳光照射)。在运动方面，可根据个体化原则进行运动计划的制定，要遵循循序渐进、长期坚持的原则，比如对于成年 T2DM 患者每周至少 150 min 中等强度的有氧运动，结合一些增强骨骼强度的负重运动(比如太极、瑜伽、跳舞等)，以及在专业人士指导下的进行一些高强度抗阻训练联合冲击性训练(HiRIT)来增强肌力与耐力，改善骨密度、降低跌倒与脆性骨折风险等通过这些基础措施能够大大提高 T2DM 并发骨质疏松症患者的生活质量[1] [5]。

3.2. 物理因子疗法

物理干预是一种非药物治疗，此类干预的方法包括脉冲电磁场(PEMF)、全身振动(WBV)、体外冲击波等物理治疗，它们可以增加骨量来促进骨折的愈合，减缓患者的疼痛等不适，并且它们几乎没有副作用[5] [55]。一项大鼠实验研究[56]表明 PEMF 和 WBV 的联合疗法对大鼠骨质疏松症产生了令人满意的治疗效果，在介导骨代谢和改善 BMD 方面发挥着潜在作用。但目前应用联合疗法的不良反应尚未得知，因此，需要来更大样本量和长期随访的随机对照试验来提供更可靠的证据。当然还包括通过神经肌肉电刺激、中医针灸等方法来增强肌力、改善肢体功能[5]。上述治疗也可以联合起来，但是需要根据自身情况去并在专家建议下去制定个体化方案。

3.3. 作业疗法

主要以康复宣教为主，让骨折疏松的患者对于疾病有一定的了解，将骨质疏松的治疗融入到生活中去，比如帮助他们养成良好的生活习惯，避免生活中导致骨折一些高风险因素，提高对于骨折的警惕性，并关注他们的心理健康，提高对生活的期望，去转移注意力来减少对疾病以及疼痛的关注，慢慢的消化掉由骨质疏松所引起的焦虑、抑郁等不良情绪[5]。

3.4. 康复工程

考虑到一些骨折疏松患者行动不便，建议佩戴防跌倒手表，以起警示作用，并应咨询临床医生，根据其意见选用拐杖、助行架、髌部保护器等适合个体的辅助器具，这样不但能提高行动能力，并同时能够降低跌倒的风险。另外，可对环境进行适当的改造，比如在浴室安装把手，来减轻患者的行动负担，而对于高龄以及既往因骨质疏松而导致骨折的患者，必要时可佩戴矫形器，在缓解临床症状的同时避免再次骨折[5]。

4. 总结

如今社会，由于大家平时不良的生活习惯，导致目前糖尿病的患病率继续上升，而在糖尿病病程不断的进展、血糖的波动、胰岛素抵抗、氧化应激、骨胶原非酶糖化、降糖药物对于骨代谢的影响以及其他糖尿病并发症等机制的影响下，骨质疏松症已成为糖尿病的常见并发症，并且其是一种具有严重发病率的代谢性疾病。因此，对合并有骨质疏松的 T2DM 患者选用降糖治疗时，要避免使用 TZDS、卡格列

净、胰岛素等降糖方案,来规避低血糖进而导致骨折的风险,对于其他降糖方案的选择,可优先二甲双胍、GLP-1RA 等进行降糖治疗。而在抗骨质疏松的治疗上,基于对糖代谢的影响,安全起见,首选双膦酸盐和 RANKL 抗体,将钙剂与维生素 D 的补充作为基础治疗,并予以饮食及运动的干预,来提高患者的生活质量,降低复发率。但是,目前仍缺乏 T2DM 合并骨质疏松症的最佳治疗方案,需进一步明确其发病机制,以及进行更高质量、大样本和长期随访的随机对照试验来提供更可靠的证据去指导临床。

基金项目

陕西省科技计划项目(编号:2021ZDLSF02-09)。

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(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] Zhang, L., Long, J., Jiang, W., Shi, Y., He, X., Zhou, Z., *et al.* (2016) Trends in Chronic Kidney Disease in China. *New England Journal of Medicine*, **375**, 905-906. <https://doi.org/10.1056/nejmc1602469>
- [3] Papatheodorou, K., Papanas, N., Banach, M., Papazoglou, D. and Edmonds, M. (2016) Complications of Diabetes 2016. *Journal of Diabetes Research*, **2016**, Article ID: 6989453. <https://doi.org/10.1155/2016/6989453>
- [4] Janghorbani, M., Van Dam, R.M., Willett, W.C. and Hu, F.B. (2007) Systematic Review of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Fracture. *American Journal of Epidemiology*, **166**, 495-505. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm106>
- [5] 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(2022) [J]. 中国全科医学, 2022, 26(14): 1671-1691.
- [6] Mohsin, S., Baniyas, M.M., AlDarmaki, R.S., Tekes, K., Kalász, H. and Adeghate, E.A. (2019) An Update on Therapies for the Treatment of Diabetes-Induced Osteoporosis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **19**, 937-948. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1618266>
- [7] Jackuliak, P. and Payer, J. (2014) Osteoporosis, Fractures, and Diabetes. *International Journal of Endocrinology*, **2014**, Article ID: 820615. <https://doi.org/10.1155/2014/820615>
- [8] Neglia, C., Argentiero, A., Chitano, G., Agnello, N., Ciccarese, R., Vigilanza, A., *et al.* (2016) Diabetes and Obesity as Independent Risk Factors for Osteoporosis: Updated Results from the ROIS/EMEROS Registry in a Population of Five Thousand Post-Menopausal Women Living in a Region Characterized by Heavy Environmental Pressure. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **13**, Article No. 1067. <https://doi.org/10.3390/ijerph13111067>
- [9] Napoli, N., Chandran, M., Pierroz, D.D., Abrahamsen, B., Schwartz, A.V. and Ferrari, S.L. (2016) Mechanisms of Diabetes Mellitus-Induced Bone Fragility. *Nature Reviews Endocrinology*, **13**, 208-219. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
- [10] Majumdar, S.R., Leslie, W.D., Lix, L.M., Morin, S.N., Johansson, H., Oden, A., *et al.* (2016) Longer Duration of Diabetes Strongly Impacts Fracture Risk Assessment: The Manitoba BMD Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 4489-4496. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2569>
- [11] Aung, M., Amin, S., Gulraiz, A., Gandhi, F.R., Pena Escobar, J.A. and Malik, B.H. (2020) The Future of Metformin in the Prevention of Diabetes-Related Osteoporosis. *Cureus*, **12**, e10412. <https://doi.org/10.7759/cureus.10412>
- [12] Vestergaard, P., Rejnmark, L. and Mosekilde, L. (2005) Relative Fracture Risk in Patients with Diabetes Mellitus, and the Impact of Insulin and Oral Antidiabetic Medication on Relative Fracture Risk. *Diabetologia*, **48**, 1292-1299. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1786-3>
- [13] Oei, L., Zillikens, M.C., Dehghan, A., Buitendijk, G.H.S., Castaño-Betancourt, M.C., Estrada, K., *et al.* (2013) High Bone Mineral Density and Fracture Risk in Type 2 Diabetes as Skeletal Complications of Inadequate Glucose Control: The Rotterdam Study. *Diabetes Care*, **36**, 1619-1628. <https://doi.org/10.2337/dc12-1188>
- [14] Ma, P., Gu, B., Ma, J., E, L., Wu, X., Cao, J., *et al.* (2010) Glimepiride Induces Proliferation and Differentiation of Rat Osteoblasts via the PI3-Kinase/Akt Pathway. *Metabolism*, **59**, 359-366. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.08.003>
- [15] Abe, H., Shikuma, J., Suwanai, H., Sano, K., Okumura, T., Kan, K., *et al.* (2019) Assessing Hypoglycemia Frequency Using Flash Glucose Monitoring in Older Japanese Patients with Type 2 Diabetes Receiving Oral Hypoglycemic Agents. *Geriatrics & Gerontology International*, **19**, 1030-1035. <https://doi.org/10.1111/ggi.13765>
- [16] Kalaitzoglou, E., Fowlkes, J.L., Popescu, I. and Thrailkill, K.M. (2018) Diabetes Pharmacotherapy and Effects on the Musculoskeletal System. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **35**, e3100. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3100>

- [17] Paschou, S.A., Dede, A.D., Anagnostis, P.G., Vryonidou, A., Morganstein, D. and Goulis, D.G. (2017) Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 3621-3634. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00042>
- [18] Benvenuti, S., Cellai, I., Luciani, P., Deledda, C., Baglioni, S., Giuliani, C., *et al.* (2007) Rosiglitazone Stimulates Adipogenesis and Decreases Osteoblastogenesis in Human Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Endocrinological Investigation*, **30**, RC26-RC30. <https://doi.org/10.1007/bf03350807>
- [19] Shockley, K.R., Lazarenko, O.P., Czernik, P.J., Rosen, C.J., Churchill, G.A. and Lecka-Czernik, B. (2008) Ppar γ 2 Nuclear Receptor Controls Multiple Regulatory Pathways of Osteoblast Differentiation from Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, **106**, 232-246. <https://doi.org/10.1002/jcb.21994>
- [20] Schwartz, A.V. and Sellmeyer, D.E. (2007) Thiazolidinediones: New Evidence of Bone Loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 1232-1234. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0328>
- [21] Zhu, Z., Jiang, Y. and Ding, T. (2014) Risk of Fracture with Thiazolidinediones: An Updated Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Bone*, **68**, 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.08.010>
- [22] Huang, L., Zhong, W., Liang, X., Wang, H., Fu, S. and Luo, Z. (2024) Meta-Analysis on the Association between DPP-4 Inhibitors and Bone Mineral Density and Osteoporosis. *Journal of Clinical Densitometry*, **27**, Article ID: 101455. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2023.101455>
- [23] Paschou, S.A., Anagnostis, P., Pavlou, D.I., Vryonidou, A., Goulis, D.G. and Lambrinoudaki, I. (2019) Diabetes in Menopause: Risks and Management. *Current Vascular Pharmacology*, **17**, 556-563. <https://doi.org/10.2174/1570161116666180625124405>
- [24] Chino, Y., Samukawa, Y., Sakai, S., Nakai, Y., Yamaguchi, J., Nakanishi, T., *et al.* (2014) SGLT2 Inhibitor Lowers Serum Uric Acid through Alteration of Uric Acid Transport Activity in Renal Tubule by Increased Glycosuria. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, **35**, 391-404. <https://doi.org/10.1002/bdd.1909>
- [25] Koike, Y., Shirabe, S., Maeda, H., Yoshimoto, A., Arai, K., Kumakura, A., *et al.* (2019) Effect of Canagliflozin on the Overall Clinical State Including Insulin Resistance in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **149**, 140-146. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.01.029>
- [26] Lupsa, B.C. and Inzucchi, S.E. (2018) Use of SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: Weighing the Risks and Benefits. *Diabetologia*, **61**, 2118-2125. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4663-6>
- [27] Watts, N.B., Bilezikian, J.P., Usiskin, K., Edwards, R., Desai, M., Law, G., *et al.* (2016) Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 157-166. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3167>
- [28] Lu, N., Sun, H., Yu, J., Wang, X., Liu, D., Zhao, L., *et al.* (2015) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Liraglutide Has Anabolic Bone Effects in Ovariectomized Rats without Diabetes. *PLOS ONE*, **10**, e0132744. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132744>
- [29] Yamada, C., Yamada, Y., Tsukiyama, K., Yamada, K., Udagawa, N., Takahashi, N., *et al.* (2007) The Murine Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Is Essential for Control of Bone Resorption. *Endocrinology*, **149**, 574-579. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1292>
- [30] Cai, T., Li, H., Jiang, L., Wang, H., Luo, M., Su, X., *et al.* (2021) Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 52-Week Clinical Study. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 3361309. <https://doi.org/10.1155/2021/3361309>
- [31] Cheng, L., Hu, Y., Li, Y., Cao, X., Bai, N., Lu, T., *et al.* (2019) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Risk of Bone Fracture in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **35**, e3168. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3168>
- [32] 张岩松, 王可可, 刘力嘉, 等. GLP-1 受体激动剂对 2 型糖尿病患者骨折风险影响的 Meta 分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(7): 847-855.
- [33] Yang, J., Zhang, X., Wang, W. and Liu, J. (2010) Insulin Stimulates Osteoblast Proliferation and Differentiation through ERK and PI3K in MG-63 Cells. *Cell Biochemistry and Function*, **28**, 334-341. <https://doi.org/10.1002/cbf.1668>
- [34] Cornish, J., Callon, K.E. and Reid, I.R. (1996) Insulin Increases Histomorphometric Indices of Bone Formation *in Vivo*. *Calcified Tissue International*, **59**, 492-495. <https://doi.org/10.1007/s002239900163>
- [35] Clemens, T.L. and Karsenty, G. (2010) The Osteoblast: An Insulin Target Cell Controlling Glucose Homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **26**, 677-680. <https://doi.org/10.1002/jbmr.321>
- [36] Thrailkill, K.M., Lumpkin, C.K., Bunn, R.C., Kemp, S.F. and Fowlkes, J.L. (2005) Is Insulin an Anabolic Agent in Bone? Dissecting the Diabetic Bone for Clues. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **289**, E735-E745. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00159.2005>

- [37] Dutta, M., Pakhetra, R. and Garg, M. (2012) Evaluation of Bone Mineral Density in Type 2 Diabetes Mellitus Patients before and after Treatment. *Medical Journal Armed Forces India*, **68**, 48-52. [https://doi.org/10.1016/s0377-1237\(11\)60120-2](https://doi.org/10.1016/s0377-1237(11)60120-2)
- [38] Schwartz, A.V., Hillier, T.A., Sellmeyer, D.E., Resnick, H.E., Gregg, E., Ensrud, K.E., *et al.* (2002) Older Women with Diabetes Have a Higher Risk of Falls. *Diabetes Care*, **25**, 1749-1754. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1749>
- [39] Ivers, R.Q., Cumming, R.G., Mitchell, P. and Peduto, A.J. (2001) Diabetes and Risk of Fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care*, **24**, 1198-1203. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.7.1198>
- [40] Cremers, S. and Papapoulos, S. (2011) Pharmacology of Bisphosphonates. *Bone*, **49**, 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.01.014>
- [41] Vestergaard, P., Rejnmark, L. and Mosekilde, L. (2010) Are Antiresorptive Drugs Effective against Fractures in Patients with Diabetes? *Calcified Tissue International*, **88**, 209-214. <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9450-4>
- [42] Eastell, R., Vittinghoff, E., Lui, L., Ewing, S.K., Schwartz, A.V., Bauer, D.C., *et al.* (2020) Diabetes Mellitus and the Benefit of Antiresorptive Therapy on Fracture Risk. *Journal of Bone and Mineral Research*, **37**, 2121-2131. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4697>
- [43] Keegan, T.H.M., Schwartz, A.V., Bauer, D.C., Sellmeyer, D.E. and Kelsey, J.L. (2004) Effect of Alendronate on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Type 2 Diabetic Women. *Diabetes Care*, **27**, 1547-1553. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.7.1547>
- [44] Schwartz, A., Vittinghof, E., Bauer, D.C., Cummings, S.R., Grey, A., McClung, M.R. and Black, D.M. (2015) Bisphosphonates Reduce Fracture Risk in Postmenopausal Women with Diabetes: Results from FIT and HORIZON Trials. American Society for Bone and Mineral Research.
- [45] Karimi Fard, M., Aminorroaya, A., Kachuei, A., Salamat, M.R., Hadi Alijanvand, M., Aminorroaya Yamini, S., *et al.* (2018) Alendronate Improves Fasting Plasma Glucose and Insulin Sensitivity, and Decreases Insulin Resistance in Prediabetic Osteopenic Postmenopausal Women: A Randomized Triple-Blind Clinical Trial. *Journal of Diabetes Investigation*, **10**, 731-737. <https://doi.org/10.1111/jdi.12944>
- [46] Cummings, S.R., Martin, J.S., McClung, M.R., Siris, E.S., Eastell, R., Reid, I.R., *et al.* (2009) Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, **361**, 756-765. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0809493>
- [47] Kiechl, S., Wittmann, J., Giaccari, A., Knoflach, M., Willeit, P., Bozec, A., *et al.* (2013) Blockade of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B (RANKL) Signaling Improves Hepatic Insulin Resistance and Prevents Development of Diabetes Mellitus. *Nature Medicine*, **19**, 358-363. <https://doi.org/10.1038/nm.3084>
- [48] Passeri, E., Benedini, S., Costa, E. and Corbetta, S. (2015) A Single 60 mg Dose of Denosumab Might Improve Hepatic Insulin Sensitivity in Postmenopausal Nondiabetic Severe Osteoporotic Women. *International Journal of Endocrinology*, **2015**, Article ID: 352858. <https://doi.org/10.1155/2015/352858>
- [49] Celer, O., Akalın, A. and Oztunali, C. (2016) Effect of Teriparatide Treatment on Endothelial Function, Glucose Metabolism and Inflammation Markers in Patients with Postmenopausal Osteoporosis. *Clinical Endocrinology*, **85**, 556-560. <https://doi.org/10.1111/cen.13139>
- [50] Karras, S.N., Anagnostis, P., Antonopoulou, V., Tsekmekidou, X., Koufakis, T., Goulis, D.G., *et al.* (2017) The Combined Effect of Vitamin D and Parathyroid Hormone Concentrations on Glucose Homeostasis in Older Patients with Prediabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **15**, 150-153. <https://doi.org/10.1177/1479164117738443>
- [51] Vestergaard Kvist, A., Faruque, J., Vallejo-Yagüe, E., Weiler, S., Winter, E.M. and Burden, A.M. (2021) Cardiovascular Safety Profile of Romosozumab: A Pharmacovigilance Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 1660. <https://doi.org/10.3390/jcm10081660>
- [52] Feigh, M., Hjuler, S.T., Andreassen, K.V., Gydesen, S., Ottosen, I., Henriksen, J.E., *et al.* (2014) Oral Salmon Calcitonin Enhances Insulin Action and Glucose Metabolism in Diet-Induced Obese Streptozotocin-Diabetic Rats. *European Journal of Pharmacology*, **737**, 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.05.016>
- [53] Khosla, S. and Hofbauer, L.C. (2017) Osteoporosis Treatment: Recent Developments and Ongoing Challenges. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **5**, 898-907. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30188-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30188-2)
- [54] Kanazawa, I. (2017) Interaction between Bone and Glucose Metabolism. *Endocrine Journal*, **64**, 1043-1053. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej17-0323>
- [55] Dionello, C.F., Sá-Caputo, D., Pereira, H.V.F.S., Sousa-Gonçalves, C.R., Maiworm, A.I., Morel, D.S. and Bernardo-Filho, M. (2016) Effects of Whole Body Vibration Exercises on Bone Mineral Density of Women with Postmenopausal Osteoporosis without Medications: Novel Findings and Literature Review. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, **16**, 193-203.

-
- [56] Liu, X., Gao, X., Tong, J., Yu, L., Xu, M. and Zhang, J. (2022) Improvement of Osteoporosis in Rats with Hind-Limb Unloading Treated with Pulsed Electromagnetic Field and Whole-Body Vibration. *Physical Therapy*, **102**, pzac097. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzac097>