

糖尿病致骨质疏松的相关机制、骨质风险评估及治疗进展

杨馨¹, 廖涌², 杨刚毅^{1*}

¹重庆医科大学附属第二医院内分泌科, 重庆

²武警重庆总队医院内分泌科, 重庆

收稿日期: 2024年12月15日; 录用日期: 2025年1月8日; 发布日期: 2025年1月20日

摘要

糖尿病是一种全球性健康问题, 与骨质疏松症的发病风险增加密切相关。本综述深入探讨了糖尿病患者罹患骨质疏松症的相关机制, 包括胰岛素缺乏、高胰岛素血症、高血糖水平、炎症因子和氧化应激等因素。并综述了骨密度(BMD)、生化标志物以及骨折预测模型(例如FRAX)、骨小梁评分等风险评估工具在糖尿病人群中的应用, 讨论了部分降糖药物可能对骨骼健康产生的不利影响以及各种抗骨质疏松治疗策略在该特定患者群体中的有效性。

关键词

糖尿病, 糖尿病相关骨病, 骨质疏松, 脆性骨折

The Mechanisms of Diabetes Mellitus-Induced Osteoporosis, Bone Quality Risk Assessment, and Advances in Treatment

Xin Yang¹, Yong Liao², Gangyi Yang^{1*}

¹Endocrinology Department of The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Endocrinology Department of Chongqing Armed Police Corps Hospital, Chongqing

Received: Dec. 15th, 2024; accepted: Jan. 8th, 2025; published: Jan. 20th, 2025

Abstract

Diabetes mellitus is a global health issue closely associated with an increased risk of developing

*通讯作者。

文章引用: 杨馨, 廖涌, 杨刚毅. 糖尿病致骨质疏松的相关机制、骨质风险评估及治疗进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 797-804. DOI: 10.12677/acm.2025.151107

osteoporosis. This review delves into the mechanisms by which diabetic patients develop osteoporosis, including the effects of insulin deficiency, hyperinsulinemia, hyperglycemia, inflammatory factors, and oxidative stress on bone health. Additionally, it summarizes the application of risk assessment tools such as bone mineral density (BMD), biochemical markers, fracture prediction models (such as FRAX), and trabecular bone score (TBS) in the diabetic population. The review also discusses the potential adverse effects of certain antidiabetic medications on bone health and evaluates the effectiveness of various osteoporosis treatment strategies in this specific patient group.

Keywords

Diabetes Mellitus, Diabetes-Related Bone Disease, Osteoporosis, Fragility Fracture

Copyright © 2025 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

随着我国老龄化加剧,糖尿病与骨质疏松症已成为老年患者中发病率较高的疾病,且往往相伴出现。相关研究显示,糖尿病对骨骼健康有不利影响,并且大幅增加罹患骨质疏松症及脆性骨折的风险[1]。1型糖尿病患者髌部骨折发生率比非糖尿病患者早 10~15 年[2]。2 型糖尿病也会增加患者骨折的风险[3] [4]。大量研究还发现糖尿病导致的骨折高风险不能完全通过双能 X 线吸收测定法(DXA)测定的骨密度来反映。许多非骨密度依赖性的诊断措施引入风险评估中可提高骨折高风险的识别率,常见的措施如骨小梁评分等[5]。有研究表明,糖尿病合并骨质疏松会显著增加患者远期不良结局,死亡率及社会医疗成本也显著增加[6],尽早干预、合理治疗至关重要。

2. 糖尿病导致骨质疏松的相关机制

糖尿病引起的骨质疏松症机制复杂,1 型糖尿病及 2 型糖尿病可能涉及不同的病理生理机制。目前糖尿病导致骨健康损害的病理机制尚不完全明确,但可以确定两种类型的糖尿病都会增加骨质疏松骨折风险。通过骨密度测定发现骨质疏松症是 1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1DM)患者中最常见的骨代谢疾病,低创伤性骨折在两种类型的糖尿病中均有明显发生[7]。T1DM 对骨骼的影响比 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)更为严重,可能是由于胰岛素和其他胰腺激素缺乏骨合成代谢的作用[8]。T2DM 患者胰岛素抵抗和高胰岛素血症、高血糖、AGE 蓄积、炎症和氧化应激是 T2DM 患者骨质量降低的重要因素。与骨密度(bone mineral density, BMD)降低的骨质疏松症不同, T2DM 骨脆性“高胰岛素血症-骨脆性”表型表现为 BMD 正常到增加。高胰岛素血症通过脂肪细胞隔离、减少树突连接和损害骨细胞活力来降低维生素 D 的可用性。随之而来的是骨重塑和微骨化的减少。且高胰岛素血症导致的维生素 D 缺乏使得骨钙素合成降低,并有利于骨细胞凋亡。高血糖水平和晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)蓄积、胰岛素抵抗、骨髓脂肪变性、炎症因子、内脏脂肪释放的脂肪因子和氧化应激[9]是 T2DM 导致骨脆性的主要机制。高血糖状态、氧化应激反应以及晚期糖基化终产物(AGEs)的累积,共同作用于骨骼系统。这些 AGEs 终末产物不仅损害胶原蛋白的原有特性,还促使骨髓脂肪含量上升,从内脏脂肪组织中释放炎症因子与脂肪因子,并可能干扰骨细胞功能的正常发挥。AGEs 在胶原纤维间形成的异常交联以及骨骼微结构的改变是骨质量逐渐恶化的关键因素。骨骼基质富含的 1 型胶原蛋白通过生理性交联的形成,但是

AGEs 是通过蛋白质氨基经历连续的非酶促糖氧化反应而生成的, 当糖尿病患者体内 AGEs 非生理性交联增多时, 胶原蛋白的柔韧度下降, 进而削弱了骨强度。在高血糖环境下, RAGE (晚期糖基化终产物受体) 的表达加速, 进一步增强了 AGEs 的信号传导。AGEs 能通过抑制 Runx2 (一种在成骨细胞分化过程中发挥关键作用的转录因子) 和成骨细胞特异基因的表达, 阻碍矿化过程的进行。同时, 炎性细胞因子水平的升高可激活破骨细胞的生成, 而抑制成骨细胞的分化。棕色脂肪组织分泌的胰岛素样生长因子结合蛋白-2 (IGFBP-2) 和 Wnt10b 等因子对骨代谢具有合成代谢作用, 能够增强成骨细胞的活性。但是在 T2DM 和肥胖患者中棕色脂肪组织呈现减少趋势。然而, T2DM 患者的脂联素水平普遍较低, 这种脂肪因子仅由脂肪组织产生。在体外实验中, 脂联素被证实对破骨细胞具有抑制作用, 而对成骨细胞则表现出合成代谢的促进作用。研究表明, T2DM 患者骨转换减少和成骨细胞活性受损, 且病程超过 10 年的患者脆性骨折风险显著增加[10]-[12]。此外, 值得注意的是, 在糖尿病病程的最初 5 年内, 骨折的风险并没有增加[13], 新诊断的 T2DM 患者骨折风险可能降低, 这可能与患者常合并肥胖有关, 肥胖可能为骨健康提供一定保护作用。除 T2DM 病程外, 血糖控制不良, 如糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平 $\geq 7.5\%$ 也与骨折风险增加[14]相关。另外肌少症是一种随着年龄增加, 以骨骼肌质量、质量和功能的下降为特征的综合性退行性疾病。可能是脆性骨折增加的另一个因素[15], 并且有研究表明它与 T2DM 有关, 与非糖尿病患者[16]相比, 在 T2DM 患者的肌肉力量和功能均有下降。

3. 骨折风险评估

为了准确评估骨折风险, 多种评估工具和指标被广泛使用。其中, 骨密度(BMD)是评估骨质疏松症的金标准, 但 BMD 只能反映骨强度变化的一部分, 其他评估工具如 FRAX、骨微观结构、微损伤和骨转换指标、骨小梁评分、磁共振成像和骨材料强度指数、骨转换标志物也可参与评估, 以提供更全面的骨折风险识别能力。

3.1. 骨密度

根据世界卫生组织(WHO)对骨质疏松症的定义是基于骨密度(bone mineral density, BMD)测量的 T 值 ≤ -2.5 , 或在骨量减少的人群中发生低能量骨折的情况。但是影响骨折的风险因素不止是 BMD [17], 内分泌性骨质疏松症的一个共同特征是 BMD 在预测脆性骨折发生方面有效性减弱[18]。研究表明, 与健康受试者相比, 虽然 1 型糖尿病患者的 BMD 较低明显[19], 但 2 型糖尿病患者的 BMD 可能保持较高水平, 这可能与 2 型糖尿病的危险因素肥胖对骨密度降低的保护作用可能有关, 2 型糖尿病患者的 BMD 水平不能真实反映其脆性骨折风险。因此, 需要寻找其他关于骨质疏松骨折的风险评估工具来早期识别患者骨折风险, 便于后续干预管理。国际骨质疏松基金会(International Osteoporosis Foundation, IOF)和 WHO 推荐可用 FRAX 计算器(断裂风险评估工具)来评估骨质疏松性骨折发生风险。该计算器工具不仅考虑了股骨颈的 BMD, 还纳入了其他危险因素, 如年龄、性别、体重、身高、既往低能量骨折、父母髋部骨折史、吸烟史、糖皮质激素使用史、类风湿性关节炎、继发性骨质疏松和饮酒史, 以估计 10 年内 40~90 岁人群中发生骨质疏松性骨折的概率[20]。FRAX 可计算出患者各个部位发生脆性骨折的风险, 其数据来源于前瞻性的大样本多中心研究, 可通过多种便捷途径使用, 如便携电子设备、纸质图表等。但 FRAX 计算器工具只对 1 型糖尿病骨质疏松症及骨折风险较敏感[21], FRAX 也可能低估 2 型糖尿病的骨折风险。

3.2. 骨小梁评分

骨组织的微观结构恶化、结构微损伤和骨转换等其他因素也可能影响骨折风险的评估[22]。骨小梁评分(Trabecula score, TBS)是通过腰椎双能 X 线吸收测定法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)扫描获

得的指标,便于分析骨微结构,评估骨小梁数量、密度和分离度[23]。高水平的 TBS 意味着抗骨折性和强大的骨微结构,较低的 TBS 反映了易断裂、较弱的骨微结构。骨小梁评分(TBS)能够不依赖骨密度(BMD)对椎体骨折做出风险评估。TBS 可以增强原发性与继发性骨质疏松症的脆性骨折风险预测,与 BMD 结合使用时可以为骨质疏松症的治疗提供指导。但是对于双磷酸盐治疗绝经后骨质疏松的患者无法提供监测作用。提供信息研究表明,骨小梁评分与糖化血红蛋白(HbA1c)和空腹血糖水平[24]呈负相关。提示 2 型糖尿病是骨质疏松骨折风险评估的重要因素。另外,磁共振成像有助于识别具有较高骨折风险的患者,其主要是评估外周和中轴骨骼的骨小梁和皮质骨参数[25]。

3.3. 骨材料强度指数

骨材料强度指数(bone material strength index, BMSi)可作为评估骨折抗力的指标,现已被用于评估 2 型糖尿病患者的骨性能。这是一种新兴的侵入性、微压痕技术,用于在体内直接测量皮质骨力学特性,该技术是通过在胫骨前侧皮质骨表面插入特定的探针来诱导微观骨折。研究表明,骨材料强度指数(BMSi)值与血糖控制和病程呈负相关[26],其使用直接的体内测量,证实了 T2DM 的骨质量受损,以及长期高血糖对骨的潜在有害影响。然而其侵入性操作难以在临床中常规使用。

3.4. 骨转换标志物

骨转换标志物:骨代谢可通过骨转换标志物 S-1 型前胶原氨基端前肽(P1NP)、骨钙素、I 型胶原羧基端交联肽(CTX)以及骨硬化素间接测定,反映成骨细胞活性及骨合成状态,以及破骨细胞活性及骨吸收水平。特别是成骨细胞产生的骨钙素和 P1NP 是骨形成的标志物。骨转换标志物在用于原发性骨质疏松症评估测定时,通常正常或轻度升高,但是如果骨转换标志物水平显著升高,超过正常上限 2 倍时,需要进一步排除继发性骨质疏松症或其他代谢性骨病的可能性,如甲状旁腺功能亢进、恶性肿瘤骨转移等。研究表明,2 型糖尿病中骨形成标志物 I 型前胶原氨基端前肽(P1NP)和骨钙素(OC)以及骨吸收标志物 c 端肽(CTX)和抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (抗酒石酸酸性磷酸酶 5b)活性通常降低,但是在 1 型糖尿病患者中松质骨、皮质内和皮质内表面的骨形成率和矿化表面的没有减少[27]。且在临床应用的骨转换标志物缺乏骨组织部位特异性,无法区分骨膜、皮质骨或是松质骨的骨转换情况,进而难以体现骨质量及骨脆性。

4. 降糖药物对糖尿病伴骨质疏松的影响

控制糖尿病病人血糖水平,是管理糖尿病性骨病的重要策略。同时在选择降糖药物时,我们需要考虑对骨健康的影响。

4.1. 胰岛素

多项观察性研究报告指出,胰岛素使用者的骨折风险有所上升[28]。相关数据揭示,相较于短效胰岛素,长效胰岛素较少引起低血糖发作,并与骨折风险的降低相关[29]。这一发现提示,胰岛素使用相关的高骨折风险可能与胰岛素诱发的低血糖现象有关。

4.2. 口服降糖药

二甲双胍是目前广泛用于 2 型糖尿病治疗的一种药物,可增加人体各组织对胰岛素的敏感性。研究表明,二甲双胍对转录因子 Runx2 的表达有积极影响,进而改善骨形成[27][30]。Runx2 是骨骼发育的基本转录因子。Runx2 发挥骨组织发育所必需的多种功能。其诱导软骨细胞成熟、增强成骨细胞祖细胞的增殖以及抑制终末肥大软骨细胞的凋亡,并诱导其分化转移分化为成骨细胞和成骨细胞祖细胞[31]。临床数据支持二甲双胍对骨健康的中性或积极作用,是糖尿病病人合并骨质疏松症的安全降糖药物[27]。目前

也有磺脲类药物对骨代谢作用的研究[32],对成骨细胞的增殖和分化具有潜在的刺激作用,并对高血糖的成骨细胞具有保护作用。不过有流行病学统计,使用磺脲类药物的病人的骨折风险增加,这可能与磺脲类药物引起低血糖事件而增加跌倒风险有关[33]。鉴于磺脲类药物的低血糖风险,对于骨折高风险的糖尿病患者来说,磺脲类药物应慎用。噻唑烷二酮类药物(TZDs),主要包括吡格列酮及罗格列酮,是通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)来降低胰岛素抵抗程度,进而改善胰岛 β 细胞对血糖水平变化的反应。研究表明,TZDs 可减少骨形成,增加破骨细胞生成,进而促进骨细胞凋亡。使用 TZDs 的患者,骨转换标志物中骨形成标志物降低,骨吸收标志物升高,BMD 下降[32]。对于糖尿病伴骨质疏松患者的降糖方案应避免 TZDs。钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT2)抑制剂通过抑制近曲小管中的 SGLT2,阻止葡萄糖的重吸收,诱导其在尿液中的排泄,也增加了管状磷酸盐的重吸收。但有研究指出,使用卡格列净治疗的糖尿病患者骨密度降低,骨折风险增加[34]。另有一些研究发现,在使用坎格列净的 12 周后,骨折就已经发生,并且随着时间的推移而增加[35]。

4.3. 新型降糖药物

肠促胰岛素类似物二肽酶-4 (DPP4)抑制剂和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)类似物在 2 型糖尿病中都未发现对骨健康具有损害作用,GLP-1 对骨形成可能具有积极作用,并且这类药物低血糖风险低[32]。但另一项荟萃分析显示,与其他降糖药物相比,在 GLP-1 类似物中的艾塞那肽与骨折风险增加有关,而利拉鲁肽与骨折风险显著降低有关[36]。二甲双胍、二肽基肽酶-4 抑制剂、磺脲类和胰高血糖素样肽-1 受体激动剂可作为糖尿病合并骨质疏松患者的安全药物[37]。

5. 糖尿病人抗骨质疏松药物治疗进展

目前骨质疏松长期治疗包括双磷酸盐、地舒单抗、特立帕肽以及规律运动等[38]。传统抗骨质疏松治疗包括维生素 D 及钙、双磷酸盐、甲状旁腺激素、降钙素等。钙是骨骼的重要组成成分,可增加骨质的形成和维持骨骼的健康;维生素 D 是促进肠道对钙和磷吸收的重要物质,可调节钙和磷的代谢平衡,还可促进骨细胞的增生和分化及骨骼的形成。而双磷酸盐类药物可与骨钙化的骨矿盐结合,抑制骨吸收细胞的活性,减少其在骨表面的活动,抑制骨质疏松的进程。甲状旁腺激素是通过刺激成骨细胞的增殖和合成细胞外基质促进骨形成,并抑制骨破坏,增加骨量并改善骨小梁和皮质骨的结构。除此之外,近年来新型治疗方案也陆续出现,其中包括骨形态发生蛋白、整合素拮抗剂、铁螯合剂、细胞因子疗法和雌激素替代疗法等。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是一类可促进骨细胞增殖和分化的调节剂,BMP2 可刺激骨矿化及间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)分化为成熟的成骨细胞。整合素拮抗剂如地舒单抗是作用于整合素受体的一类药物。它通过干扰整合素受体与骨细胞间的结合,抑制骨吸收细胞的活性,达到阻止骨质丢失和促进骨量增加的作用。铁稳态与骨稳态密切相关,过量的铁可破坏骨吸收和骨形成的动态平衡,进而导致骨量减少,因此降低铁水平可认为是骨质疏松的潜在治疗方法。铁螯合剂是治疗机体内铁超负荷的常用药物,如去铁酮、去铁胺和地拉罗司。细胞因子疗法是通过注射肽类和蛋白质类物质促进骨细胞的生成或抑制其活力,增加 BMD 并降低骨折风险。其中 WP9QY 是一种肽类物质,在骨髓培养物中添加 WP9QY 肽可同时抑制破骨细胞分化并刺激成骨细胞增殖。雌激素替代治疗(estrogen replacement therapy, ERT)是目前针对雌激素水平异常提出的一种较为有效的治疗方法,它可诱导破骨细胞的凋亡,抑制其分化,降低骨吸收作用。选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)如雷洛昔芬,通过在骨组织中模拟雌激素的作用,增加 BMD,减少骨吸收,是一类以组织特异性方式作为雌激素受体激动剂或拮抗剂的药物。除药物治疗外还有物理治疗如针灸、电刺激、超声波、磁疗等均可刺激骨组织的生长和修复。

研究表明,患有骨质疏松症的成年人中,与口服双膦酸盐相比,使用地舒单抗(也被称为地诺单抗, denosumab)可降低 2 型糖尿病骨质疏松风险。尤其对于 2 型糖尿病高风险人群,如糖尿病前期或肥胖症患者,使用地舒单抗可能会进一步降低其患糖尿病的风险[39]。除了药物治疗外,也有研究指出,运动的主要成分即机械信号,可以促进骨骼和肌肉的合成代谢,同时限制脂肪团的形成和扩张[40]。机械信号可用于预防和/或治疗骨质疏松和肥胖,且国家骨质疏松症基金会建议每天进行至少 30 分钟,每周 5~7 天的高冲击和低冲击承重运动,以预防和治疗骨质疏松症。

在常规抗骨质疏松症治疗方案中,双膦酸盐如阿仑膦酸钠、唑来膦酸等适用于绝经后女性、成年男性、糖皮质激素性骨质疏松症,能有效降低椎体与非椎体骨折风险;特立帕肽作为骨形成促进剂,可显著增加腰椎与髌部的骨密度,与地舒单抗联用时使髌部骨密度增加更为显著;药物的使用常伴有一定不良反应,如药物过敏、下颌骨坏死、胃肠道不适等,相比较而言,非药物治疗如运动、针灸等的安全性更高,患者更容易接受,但需要注意的是运动或其他物理治疗所带来的损伤问题。

6. 小结与展望

尽管糖尿病对骨骼的影响机制尚未完全明确,但现有研究已明确糖尿病患者面临更高的骨质疏松和脆性骨折风险。因此,在糖尿病管理中,维护骨骼健康和降低骨折风险至关重要。由于骨密度(BMD)未能充分反映 2 型糖尿病患者的骨折风险,我们引入了 FRAX、骨小梁评分(TBS)、骨材料强度指数(BMSi)和骨转换标志物等工具,以更准确地识别骨质疏松并预测骨折风险。特别是病程长(≥ 10 年)、使用胰岛素、血糖控制不良及存在糖尿病并发症的 2 型糖尿病患者,其脆性骨折风险更高。在糖尿病骨质疏松症的治疗中,应避免使用可能对骨骼健康产生负面影响的药物,如噻唑烷二酮类和卡格列净。在使用磺脲类和胰岛素时,需警惕低血糖引起的跌倒和骨折风险。长期管理中,地舒单抗可能对糖尿病高风险人群更有益。此外,运动作为一种机械信号干预手段,对骨质疏松症的治疗同样重要。

基金项目

重庆市南岸区科卫联合医学科研项目(项目编号:2021-14, 2023-03, 2023-04)。

参考文献

- [1] Kong, X., Zhao, Z., Zhang, D., Xie, R., Sun, L., Zhao, H., et al. (2022) Major Osteoporosis Fracture Prediction in Type 2 Diabetes: A Derivation and Comparison Study. *Osteoporosis International*, **33**, 1957-1967. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06425-8>
- [2] Weber, D.R., Haynes, K., Leonard, M.B., Willi, S.M. and Denburg, M.R. (2015) Type 1 Diabetes Is Associated with an Increased Risk of Fracture across the Life Span: A Population-Based Cohort Study Using the Health Improvement Network (Thin). *Diabetes Care*, **38**, 1913-1920. <https://doi.org/10.2337/dc15-0783>
- [3] 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>
- [4] Bonds, D.E., Larson, J.C., Schwartz, A.V., Strotmeyer, E.S., Robbins, J., Rodriguez, B.L., et al. (2006) Risk of Fracture in Women with Type 2 Diabetes: The Women's Health Initiative Observational Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 3404-3410. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0614>
- [5] Hans, D., Goertzen, A.L., Krieg, M. and Leslie, W.D. (2011) Bone Microarchitecture Assessed by TBS Predicts Osteoporotic Fractures Independent of Bone Density: The Manitoba Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **26**, 2762-2769. <https://doi.org/10.1002/jbmr.499>
- [6] Valderrábano, R.J. and Linares, M.I. (2018) Diabetes Mellitus and Bone Health: Epidemiology, Etiology and Implications for Fracture Risk Stratification. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, **4**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0060-9>
- [7] Bai, J., Gao, Q., Wang, C. and Dai, J. (2019) Diabetes Mellitus and Risk of Low-Energy Fracture: A Meta-Analysis.

- Aging Clinical and Experimental Research*, **32**, 2173-2186. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01417-x>
- [8] Hamann, C., Kirschner, S., Günther, K. and Hofbauer, L.C. (2012) Bone, Sweet Bone—Osteoporotic Fractures in Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **8**, 297-305. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.233>
- [9] Beltowski, J., Wójcicka, G. and Jamroz-Wiśniewska, A. (2018) Hydrogen Sulfide in the Regulation of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity: Implications for the Pathogenesis and Treatment of Diabetes Mellitus. *Biochemical Pharmacology*, **149**, 60-76. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.004>
- [10] Gaudio, A., Privitera, F., Battaglia, K., Torrisi, V., Sidoti, M.H., Pulvirenti, I., et al. (2012) Sclerostin Levels Associated with Inhibition of the Wnt/ β -Catenin Signaling and Reduced Bone Turnover in Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 3744-3750. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1901>
- [11] 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>
- [12] Melton, L.J., Leibson, C.L., Achenbach, S.J., Therneau, T.M. and Khosla, S. (2008) Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Update of a Population-Based Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **23**, 1334-1342. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080323>
- [13] Kanis, J.A. (2008) Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. World Health Organization Scientific Group. University of Sheffield, WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases.
- [14] Li, C., Liu, C., Lin, W., Meng, N., Chen, C., Yang, S., et al. (2015) *Journal of Bone and Mineral Research*, **30**, 1338-1346. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2462>
- [15] Sarodnik, C., Bours, S.P.G., Schaper, N.C., van den Bergh, J.P. and van Geel, T.A.C.M. (2018) The Risks of Sarcopenia, Falls and Fractures in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Maturitas*, **109**, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.011>
- [16] Kim, T.N., Park, M.S., Yang, S.J., Yoo, H.J., Kang, H.J., Song, W., et al. (2010) Prevalence and Determinant Factors of Sarcopenia in Patients with Type 2 Diabetes: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care*, **33**, 1497-1499. <https://doi.org/10.2337/dc09-2310>
- [17] Sriruanthong, K., Philawuth, N., Saloa, S., Daraphongsataporn, N. and Sucharitpongpan, W. (2022) Risk Factors of Refracture after a Fragility Fracture in Elderly. *Archives of Osteoporosis*, **17**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01143-4>
- [18] Eller-Vainicher, C., Falchetti, A., Gennari, L., Cairolì, E., Bertoldo, F., Vescini, F., et al. (2019) Diagnosis of Endocrine Disease: Evaluation of Bone Fragility in Endocrine Disorders. *European Journal of Endocrinology*, **180**, R213-R232. <https://doi.org/10.1530/eje-18-0991>
- [19] Hough, F.S., Pierroz, D.D., Cooper, C., Ferrari, S.L. (2016) Mechanisms in Endocrinology: Mechanisms and Evaluation of Bone Fragility in Type 1 Diabetes Mellitus. *European Journal of Endocrinology*, **174**, R127-R138. <https://doi.org/10.1530/eje-15-0820>
- [20] Kanis, J.A., Cooper, C., Rizzoli, R. and Reginster, J. (2018) European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Osteoporosis International*, **30**, 3-44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
- [21] Popp, A.W., Meer, S., Krieg, M., Perrelet, R., Hans, D. and Lippuner, K. (2015) Bone Mineral Density (BMD) and Vertebral Trabecular Bone Score (TBS) for the Identification of Elderly Women at High Risk for Fracture: The SEMOF Cohort Study. *European Spine Journal*, **25**, 3432-3438. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-4035-6>
- [22] Ferrari, S.L., Abrahamsen, B., Napoli, N., Akesson, K., Chandran, M., Eastell, R., et al. (2018) Diagnosis and Management of Bone Fragility in Diabetes: An Emerging Challenge. *Osteoporosis International*, **29**, 2585-2596. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>
- [23] Kanis, J.A., Johansson, H., Oden, A., Johnell, O., De Laet, C., Eisman, J.A., et al. (2004) A Family History of Fracture and Fracture Risk: A Meta-Analysis. *Bone*, **35**, 1029-1037. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.06.017>
- [24] Shah, V.N., Sippl, R., Joshee, P., Pyle, L., Kohrt, W.M., Schauer, I.E., et al. (2017) Trabecular Bone Quality Is Lower in Adults with Type 1 Diabetes and Is Negatively Associated with Insulin Resistance. *Osteoporosis International*, **29**, 733-739. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4353-0>
- [25] Patsch, J.M., Burghardt, A.J., Yap, S.P., Baum, T., Schwartz, A.V., Joseph, G.B., et al. (2012) Increased Cortical Porosity in Type 2 Diabetic Postmenopausal Women with Fragility Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, **28**, 313-324. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1763>
- [26] Jiang, N. and Xia, W. (2018) Assessment of Bone Quality in Patients with Diabetes Mellitus. *Osteoporosis International*, **29**, 1721-1736. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4532-7>
- [27] 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>
- [28] Napoli, N., Strotmeyer, E.S., Ensrud, K.E., Sellmeyer, D.E., Bauer, D.C., Hoffman, A.R., *et al.* (2014) Fracture Risk in Diabetic Elderly Men: The Mros Study. *Diabetologia*, **57**, 2057-2065. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3289-6>
- [29] Kostev, K., Pscherer, S., Rathmann, W. and Dippel, F. (2016) Fracture Risk in Patients with Type 2 Diabetes under Different Antidiabetic Treatment Regimens: A Retrospective Database Analysis in Primary Care. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **9**, 17-23. <https://doi.org/10.2147/dmso.s101370>
- [30] Xue, X., Li, Z. and Zhao, M. (2022) Metformin and Lipopolysaccharide Regulate Transcription of NFATc2 Gene via the Transcription Factor RUNX2. *Journal of Southern Medical University*, **42**, 425-431.
- [31] Komori, T. (2022) Whole Aspect of Runx2 Functions in Skeletal Development. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 5776. <https://doi.org/10.3390/ijms23105776>
- [32] Palermo, A., D'Onofrio, L., Eastell, R., Schwartz, A.V., Pozzilli, P. and Napoli, N. (2015) Oral Anti-Diabetic Drugs and Fracture Risk, Cut to the Bone: Safe or Dangerous? A Narrative Review. *Osteoporosis International*, **26**, 2073-2089. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3123-0>
- [33] 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>
- [34] Ruanpeng, D., Ungprasert, P., Sangtian, J. and Harindhanavudhi, T. (2017) Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Fracture Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **33**, e2903. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2903>
- [35] 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>
- [36] Su, B., Sheng, H., Zhang, M., Bu, L., Yang, P., Li, L., *et al.* (2014) Risk of Bone Fractures Associated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists' Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocrine*, **48**, 107-115. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0361-4>
- [37] 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>
- [38] 王露, 刘伟兵, 钟嘉伟, 廖翔, 徐王兵. 骨质疏松症药物治疗的现状和研究进展[J]. 中国现代医生, 2024, 62(27): 124-128.
- [39] Lyu, H., Zhao, S.S., Zhang, L., Wei, J., Li, X., Li, H., *et al.* (2023) Denosumab and Incidence of Type 2 Diabetes among Adults with Osteoporosis: Population Based Cohort Study. *BMJ*, **381**, e073435. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-073435>
- [40] Pagnotti, G.M., Styner, M., Uzer, G., Patel, V.S., Wright, L.E., Ness, K.K., *et al.* (2019) Combating Osteoporosis and Obesity with Exercise: Leveraging Cell Mechanosensitivity. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 339-355. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0170-1>