

# 不同降糖药物对肌肉减少及骨代谢的影响

马彩霞, 吴良燕, 王丽宏\*

暨南大学附属第一医院内分泌科, 广东 广州

收稿日期: 2026年1月5日; 录用日期: 2026年1月29日; 发布日期: 2026年2月6日

## 摘要

2型糖尿病(T2DM)患者常面临肌少症与骨质疏松症的双重威胁, 而不同机制的降糖药物对“肌肉-骨骼系统”的影响存在显著异质性。本文系统评价了各类主流降糖药的肌骨效应及潜在机制, 以为临床提供兼顾肌骨健康的用药参考。综述发现, GLP-1受体激动剂(GLP-1RA)虽可能引起瘦体重减少, 但能显著优化体成分比例, 且对骨折风险总体呈中性; SGLT-2抑制剂(SGLT-2i)骨骼安全性总体良好, 但需警惕体液减少引发的非代谢性跌倒风险; 二甲双胍显示出潜在的抗衰老与肌骨保护作用; 相比之下, 噻唑烷二酮类药物(TZDs)因促进骨髓脂肪化明确增加骨折风险, 应在骨折高危人群中避免使用; 胰岛素治疗相关的骨折风险则主要归因于严重低血糖诱发的跌倒而非直接骨毒性。综上所述, T2DM的临床管理应高度关注药物的肌骨脱靶效应, 建议根据患者的肌骨表型实施个体化选药, 并结合生活方式干预以协同维护患者的代谢健康与肌骨功能。

## 关键词

2型糖尿病, 降糖药物, 肌少症, 骨质疏松, 骨折风险

# Effects of Different Antidiabetic Drugs on Sarcopenia and Bone Metabolism

Caixia Ma, Liangyan Wu, Lihong Wang\*

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: January 5, 2026; accepted: January 29, 2026; published: February 6, 2026

## Abstract

Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) frequently face the dual threat of sarcopenia and osteoporosis. Antidiabetic drugs, with their diverse mechanisms, exert significantly heterogeneous effects on the “muscle-bone system”. This review systematically evaluates the musculoskeletal effects

\*通讯作者。

and underlying mechanisms of various mainstream antidiabetic agents, aiming to provide clinical guidance for pharmacotherapy that considers musculoskeletal health. The review found that glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA), despite potentially causing a reduction in lean body mass, significantly optimize body composition ratios and have an overall neutral effect on fracture risk. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) generally exhibit good bone safety, but caution is warranted regarding non-metabolic falls induced by volume depletion. Metformin shows potential anti-aging and musculoskeletal protective effects. In contrast, thiazolidinediones (TZDs) are definitively associated with an increased risk of fractures due to the promotion of bone marrow adipogenesis and should be avoided in high-risk populations. The fracture risk associated with insulin therapy is primarily attributed to falls induced by severe hypoglycemia rather than direct skeletal toxicity. In summary, clinical management of T2DM should highly prioritize the off-target musculoskeletal effects of pharmacotherapy. Individualized drug selection based on the patient's muscle-bone phenotype is recommended, alongside lifestyle interventions, to synergistically maintain metabolic health and musculoskeletal function.

## Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Antidiabetic Drug, Sarcopenia, Osteoporosis, Fracture Risk

Copyright © 2026 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

肌少症(Sarcopenia),即以肌量减少和肌肉功能减退为特征的综合征,其与2型糖尿病(T2DM)及肥胖症之间存在密切联系,共同构成了世界范围的重大公共卫生挑战。研究证实,T2DM患者的骨骼肌质量与肌肉功能显著低于非糖尿病患者[1]。与此同时,骨质疏松(Osteoporosis)作为以骨量减少和骨微结构破坏为特征的全身性骨病,其与T2DM之间的紧密联系亦不容忽视[2]。鉴于肌肉与骨骼共同构成机体的运动系统,二者紧密关联、相互影响,随着增龄,T2DM患者肌少症与骨质疏松常合并出现,已成为临床上严峻的挑战。

特别是近年来,随着胰高糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)及钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)等新型降糖减重药物的广泛应用,其在带来显著心血管代谢获益的同时,所引发的体质量减轻中去脂体重的流失问题日益引发关注,并可能对肌肉功能及数量带来一定损失,肌量下降会进一步显著削弱施加于骨骼的机械应力,进而加速骨吸收、抑制骨形成,最终诱发或加剧骨质疏松[3],需同时兼顾对骨代谢的潜在影响。因此,如何有效评估、监测并干预降糖药物可能带来的肌骨风险,已成为临床亟待解决的重要问题。

流行病学数据显示,T2DM患者的肌少症患病率高达18% [4],其发生风险是血糖正常人群的1.6倍,而在60岁以上老年群体中这一风险比更是升至1.62倍[5]。此外,T2DM患者骨质疏松的风险也明显高于无糖尿病人群。有研究发现,尽管部分患者的骨密度(BMD)维持正常,但其髌部骨折风险却增加了27% [6],且临床常用的FRAX评估工具常低估这一风险[7]。当肌少症与骨质疏松并存,形成骨骼肌减少症时,其导致的临床后果更为严峻。Kim等的研究观察到肌少症与骨质疏松呈正相关,且显著增加了骨质疏松的风险[3] [8]。此外,有研究证实该状态可使患者的跌倒风险增加1.62倍,全因死亡风险显著增加1.66倍[4]。

这种糖尿病患者肌少症与骨质疏松双重风险增高的病理生理基础,源于肌肉-骨骼系统稳态的系统

性崩塌与肌肉和骨骼间信号传递的紊乱。在 T2DM 环境下,肌肉与骨骼间的生化信号传导受阻:骨骼肌分泌的肌因子鸢尾素(Irisin)水平显著降低,削弱了成骨刺激[9];而肌生长抑制素(Myostatin)水平异常升高,进一步促进了骨吸收[9]。同时,骨源性反馈亦被破坏,硬化蛋白(Sclerostin)的升高不仅抑制成骨作用,还反向加剧了全身胰岛素抵抗[10]。此外,长期的“糖毒性微环境”通过两条关键路径加速了肌骨衰减:一方面,晚期糖基化终末产物(AGEs)与骨胶原发生非酶促交联[11],导致骨微结构破坏,引发“高骨密度、高脆性”的糖尿病性骨悖论(Diabetic Bone Paradox)[11][12][15][17];另一方面,严重的胰岛素抵抗阻断了 PI3K/Akt 信号通路,导致 mTOR 活性受抑,进而阻碍肌肉蛋白质合成并加速萎缩[13][14]。

鉴于 T2DM 患者肌骨代谢机制的复杂性及共病的高发性,降糖药物的选择与应用已从单纯的血糖控制,升格为防治并发症、改善患者远期预后的核心手段。目前临床常用的降糖药物涵盖钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, SGLT2i)、胰高糖素样肽-1 受体激动剂(Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, GLP-1RA)、胰岛素、二甲双胍、噻唑烷二酮类药物(Thiazolidinediones, TZDs)及二肽基肽酶-4 抑制剂(Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, DPP-4i)等。然而,上述不同机制的药物对肌骨系统产生的综合影响呈现显著异质性:部分药物可能通过改善微血管灌注或抗炎作用保护肌肉与骨骼,亦有部分药物或将加剧骨丢失、肌肉分解,甚至增加骨折风险。因此,在药物治疗过程中,如何有效评估、监测并干预其潜在的肌少症及骨质疏松风险,已成为临床亟待解决的关键问题。基于此,本文旨在系统综述上述各类药物对 T2DM 患者肌肉含量及骨代谢的具体影响及其潜在分子机制,深入分析其肌骨安全性差异,以期临床医生在全面优化血糖、多重代谢及并发症防治的同时,制定兼顾肌骨健康的综合治疗策略提供循证依据。

## 2. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2i)主要通过降低葡萄糖重吸收的肾脏阈值和诱导肾脏排泄葡萄糖来发挥降糖作用,既往研究已证实其具有降糖、减重及多重代谢改善作用,进而实现心肾获益。然而,SGLT-2i 对肌骨系统的安全性,尤其是对骨代谢及肌肉质量的影响,仍是目前学术界关注的热点。早期研究中提示的潜在骨折信号,一度引发临床警惕,加之其对肌肉影响仍存在争议,提示 SGLT2i 对肌骨系统的作用可能存在显著的药物特异性及人群异质性。

### 2.1. 对骨代谢及骨折风险的影响

SGLT-2i 对骨折风险的影响曾引发广泛争议,其源头在于 2013 年数据与安全委员会公布的 CANagli-flozin 心血管评估研究(CANVAS)中卡格列净组较高的骨折发生率[15]。Watts 等人研究 CANVAS 数据时发现,卡格列净组骨折发生率为 4.0%,高于安慰剂组的 2.6%。然而,其对非 CANVAS 研究的合并分析显示,卡格列净治疗并未普遍增加骨折风险[16]。随后,Neal 等人对 CANVAS 和 CANVAS-R 试验的合并数据(共 10,142 名 T2DM 合并高心血管风险患者)进行评估,结果证实 CANVAS 试验中所有骨折事件显著升高(15.4 vs 11.9 例/1000 患者年;HR = 1.26, 95% CI: 1.04~1.52),但在 CANVAS-R 试验中并未观察到此风险(HR = 0.76, 95% CI: 0.52~1.12)[17]。

然而,大型心血管结局试验(CVOT)和多项荟萃分析总体显示,SGLT2i 治疗并未显著增加 T2DM 患者的骨折风险,其骨骼安全性总体可接受[18][19]。多数研究亦未发现达格列净和恩格列净对骨密度有显著负面影响。值得注意的是,对卡格列净的观察发现,它可能轻微增加骨吸收标志物(如 CTX)并导致股骨骨密度的小幅下降,提示不同 SGLT2i 药物间在骨代谢影响上可能存在差异[18][20]。

在机制层面,SGLT-2i 对骨代谢的影响可能涉及钙磷代谢紊乱与非代谢因素的双重作用。一方面,SGLT-2i 抑制钠葡萄糖共转运可能继发性引起血磷升高,进而激活 FGF-23/PTH 轴,促进骨吸收[18][21]。

另一方面,其渗透性利尿作用导致的血容量收缩及体质量减轻引起的机械负荷减少,也可能对骨骼健康产生不利影响[21]。然而,SGLT-2i亦可能通过改善高血糖、减轻炎症及氧化应激等途径,间接对骨骼产生保护作用[19]。因此,SGLT-2i对骨代谢的最终效应是多种机制相互平衡的结果。

## 2.2. 对肌肉质量与体成分的影响

目前,SGLT-2i对肌肉质量及体成分的作用仍是学术界争论的热点,其在减重过程中对肌肉质量的具体影响尚无定论。部分研究认为,SGLT-2i诱导的体质量下降主要源于脂肪组织和体液的减少[22],提示其在改善代谢参数的同时,有助于维持或改善体成分构成。例如达格列净治疗后虽瘦体重(Lean Mass, LBM)绝对值略有下降,但脂肪质量减幅更为显著,进而改善了肌肉/脂肪比[23]。DAPA-HF、CAMEO-DAPA等研究的亚组分析也表明,患者的肌肉/脂肪比呈改善趋势,且握力等肌肉功能指标未受损害[24]。动物实验亦提示,SGLT-2i可能通过抑制骨骼肌中FOXO1基因的高表达来拮抗肌肉萎缩[25]。

然而,SGLT-2i潜在的肌肉流失风险不容忽视。有研究提示,达格列净治疗在改善代谢参数的同时,仍伴随肌肉流失的可能[26]。Xia等的回顾性分析也支持这一观点,提示SGLT-2i治疗组患者的LBM存在统计学显著减少[27]。最新临床研究更是指出,在合并代谢功能障碍相关脂肪肝病(MASLD)的T2DM患者中,达格列净组的骨骼肌指数(SMI)出现显著下降,明确指出其治疗可能导致肌肉流失,需临床密切监测[28]。这提示SGLT-2i对肌肉的影响具有复杂性。

对SGLT-2i在不同研究中呈现的肌量影响差异进行深度解析,有助于我们理解其复杂性,主要原因可归结为以下几个方面:1)研究方法学差异。包括肌肉质量评估方法(如BIA易受水合状态影响而DXA更精确)、研究设计与随访时间的不足,可能导致对LBM变化(特别是早期体液减少)的捕捉差异;2)人群异质性。患者基线特征(如年龄、基础BMI、是否存在肌少症、合并MASLD)决定了SGLT-2i的体成分净效应,如老年或虚弱患者在能量负平衡下更易出现肌肉流失;3)体液减少的混淆作用。LBM测定包含体液成分,SGLT-2i的利尿作用体液减少是早期LBM下降的主要原因之一,通过结合肌肉功能指标(如握力)评估方能区分真实肌肉流失与水分丢失;4)研究中营养摄入和运动干预等混杂因素的控制不足,以及不同SGLT-2i药物间可能存在的细微药理差异,也可能导致结果的解读偏差。

## 2.3. 综合评价:肌肉与骨代谢的平衡考量

综上所述,SGLT-2i对肌骨系统的影响需辩证评估。在骨代谢方面,现有证据支持其总体安全性,但对卡格列净及高危人群(如高龄、病程较长、血糖控制欠佳、骨质疏松、跌倒风险高者等)仍需保持警惕。在肌肉方面,虽然SGLT-2i有助于优化体成分,但其引起的肌肉流失风险在特定人群中依然存在。鉴于目前研究多为短期或小样本观察,未来仍需开展以肌少症和骨折为主要终点的大规模、长期前瞻性研究,以进一步厘清SGLT-2i对肌骨系统的真实净效应,指导临床个体化用药。

## 3. 胰高糖素样肽-1受体激动剂

胰高糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA,如司美格鲁肽、利拉鲁肽)凭借其明确的心肾保护获益及卓越的减重疗效,已成为国内外指南推荐用于T2DM及肥胖管理的热点降糖药物。然而,随着其临床应用的日益普及,GLP-1RA诱导大幅度体质量下降对肌肉质量及骨代谢稳态的潜在影响日益受到关注。快速减重是否伴随瘦体重(LBM)的病理性流失并引发肌少症风险,以及其对骨骼系统的双重影响——分子层面的潜在成骨保护与机械卸载效应所致骨量流失之间的平衡,仍是亟待厘清的关键科学问题。

### 3.1. 对骨代谢及骨折风险的影响

目前关于GLP-1RA对骨代谢的影响,证据总体呈现出倾向于保护或中性。大型荟萃分析提示其具有

潜在的骨折保护作用。数据显示, GLP-1RA 治疗可显著降低骨折风险 33% (OR = 0.67, 95% CI: 0.55~0.82), 并对骨代谢生化标志物产生积极影响[29]。Zhang 等人针对 T2D 患者的分析也证实了骨折风险的降低, 且长效制剂效果更为显著[30]。此外, 一项纳入 26 项 RCT 的荟萃分析显示, GLP-1RA 能显著增加患者的腰椎和股骨颈骨密度(BMD) [31]。

然而, 减重带来的机械卸载效应不容忽视。Hansen 等的研究指出, 司美格鲁肽治疗会导致腰椎和全髓 BMD 显著降低, 这通常被归因于体质量减轻导致的骨骼机械应力减弱[32]。此外, 快速减重若伴随肌肉质量(Lean Body Mass)的流失且缺乏运动干预, 可能削弱对骨骼的保护, 甚至增加跌倒风险。值得注意的是, 有部分研究观察到 GLP-1RA 治疗后骨吸收标志物(如 P-CTX)显著升高, 提示骨转换加快[33]。

### 3.2. 潜在的病理生理机制

尽管临床结局存在异质性, 但基础研究揭示了 GLP-1RA 对骨代谢潜在的分子调控机制, 主要涉及促进骨形成与抑制骨吸收的双重调节。在促进骨形成方面, GLP-1RA 可提高血清骨碱性磷酸酶和骨钙素水平, 特别是利拉鲁肽能增加 I 型前胶原 N-端前肽(P1NP), 提示其可能通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -Catenin 等信号通路刺激成骨细胞分化与活性[31]。在抑制骨吸收方面, 部分研究显示 GLP-1RA 治疗与 I 型胶原交联 C-末端肽(CTX)的降低相关[31], 且可能通过下调 AGEs/RANKL/NF- $\kappa$ B 通路抑制破骨细胞功能[34]。此外, GLP-1RA 还可能通过改善微血管血流及调节全身炎症环境, 间接维护骨骼健康。然而, 上述分子层面的获益在多大程度上能抵消减重带来的机械负荷减少, 仍需结合患者具体的体质量变化及肌肉状况进行综合评估。

### 3.3. 对肌肉质量及体成分的影响

GLP-1RA 诱导的体质量下降中, 瘦体重(LBM)流失是当前临床关注的重点。司美格鲁肽 STEP-1 临床试验分析显示, 约 40% 的体质量减轻源于瘦质量的减少[35]。Ida 等的荟萃分析亦证实, GLP-1RA 治疗后去脂体质量(FFM)较基线显著降低, 提示肌肉流失是其减重效应的重要组成部分[36]。这引发了关于“医源性肌少症”的担忧。

尽管如此, 其他系统评价与荟萃分析对这一现象提供了更精细的视角。针对合并肌少症的 T2DM 患者, GLP-1RA 在显著减脂的同时, 对瘦体重和骨骼肌指数的影响未达统计学显著差异[37]。另一项涵盖了 38 项研究的荟萃分析进一步指出, 在 T2DM 人群中, GLP-1RA 导致的肌肉质量减少(平均-0.74 kg)不具显著性且远低于脂肪质量的减少(-3.18 kg), 而在单纯肥胖人群中, 虽然肌肉减少量(-1.41 kg)有统计学意义, 但仍显著小于脂肪减少量(-6.02 kg) [38]。

基于上述发现可知, GLP-1RA 对肌肉质量的影响呈现出复杂的异质性, 其最终效应可能与目标人群特征(如是否合并糖尿病及肌少症)、药物种类及减重速率等密切相关。虽然减重伴随的 LBM 绝对值下降不可避免, 但现有证据倾向于认为其主要驱动了脂肪组织的减少, 对肌肉质量具有相对保留作用。

### 3.4. 多因素权衡与个体化策略

综上所述, GLP-1RA 对肌骨系统的影响需全面审视。在肌肉方面, 尽管存在 LBM 流失风险, 但最新证据表明其在 T2DM 人群中对肌肉质量具有相对保留作用。在骨代谢方面, 现有数据未完全支持确切的骨保护结论, 且由于大多数临床试验持续时间较短, 骨折风险评估尚不充分。因此, 临床医师在应用 GLP-1RA 时, 应充分评估患者的基线肌骨风险, 遵循个体化治疗原则, 并强烈建议联合运动与营养干预, 以在获取代谢益处的同时, 最大程度维护肌骨健康。未来亟需开展以肌少症和骨折为主要终点的大规模、长期前瞻性研究, 以进一步明确其长期安全性。

## 4. 传统及其他降糖药物的肌骨代谢影响

尽管新型降糖药物不断涌现,二甲双胍、胰岛素等传统药物在 T2DM 管理中仍扮演着重要角色。然而,这些药物对肌骨系统的影响机制与临床结局差异显著,其效应涵盖了从潜在的保护到明确的风险等多个层面,因此,临床实践中需全面考量其复杂性。

### 4.1. 二甲双胍

二甲双胍作为 T2DM 的一线治疗药物,其对肌骨系统的潜在获益近年来备受关注。基础研究提示,二甲双胍可能通过激活 AMPK 通路、抑制 mTORC1 复合物及诱导细胞自噬等机制,从而清除受损线粒体并改善细胞能量代谢,延缓肌肉衰老并减少肌纤维萎缩[39]。在骨代谢方面,动物实验显示二甲双胍能抑制骨髓间充质干细胞的成脂分化,减少骨髓脂肪堆积,进而改善骨小梁微结构并提升骨强度[40] [41]。

然而,上述保护效应的人体临床证据尚不充分且存在不一致性。值得注意的是,长期服用二甲双胍可能引起维生素 B12 缺乏,进而增加周围神经病变及跌倒风险[42]。尽管目前的流行病学证据并未证实二甲双胍是骨折的独立危险因素[42],但通过常规监测维生素 B12 水平并适时补充,仍是规避潜在风险的有效策略。总体而言,现有证据倾向于认为二甲双胍对肌骨系统具有中性或潜在的有益影响。

### 4.2. 噻唑烷二酮类药物

噻唑烷二酮类药物(TZDs,如吡格列酮、罗格列酮)对肌骨系统的影响具有复杂性:一方面对骨代谢存在明确的负面效应,另一方面对肌肉含量的影响呈现不一致性。

TZDs 对骨代谢的负面影响已得到充分证实。其机制主要源于 TZDs 激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ ),强烈促进骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化,同时竞争性抑制其向成骨细胞分化。进而导致骨髓腔内出现病理性的“脂多骨少”状态,直接削弱骨形成能力。临床数据一致显示,长期使用 TZDs 显著增加女性患者(尤其是绝经后女性)的骨折风险,且骨折部位多非典型的四肢骨骼[43]。因此,国内外多项权威指南明确建议,对于已存在骨质疏松或处于骨折高危风险的 T2DM 患者,应避免使用此类药物。

然而,TZDs 对肌肉健康的影响研究结果并不一致。零星的病例报告曾报道吡格列酮或曲格列酮引起 2 型糖尿病患者急性横纹肌溶解[44]。Lee 等人的研究表明,TZDs 治疗显著减少了患有糖尿病的老年女性的肌肉量,但未影响其步行速度[45]。与之矛盾的是,Yokota 等人发现,患有代谢综合症的男性患者在接受每日 15 mg 吡格列酮口服治疗 4 个月后,骨骼肌能量代谢和全身有氧能力显著增强[46]。

因此,在临床应用中,尽管 TZDs 可能通过改善胰岛素敏感性对肌肉功能产生间接益处,但其对骨代谢的明确负面影响(特别是增加骨折风险)使其在骨质疏松或骨折高危人群中的应用受到严格限制。

### 4.3. 二肽基肽酶-4 抑制剂

二肽基肽酶-4 抑制剂(DPP-4i)对骨骼系统的影响机制涉及抑制 DPP-4 酶活性及稳定基质细胞衍生因子-1(SDF-1/CXCL12)的水平,理论上可增强骨形成与修复能力[47]。然而,最新大规模证据及包含 51 项随机对照试验的荟萃分析表明,DPP-4i 治疗未显著增加或降低 T2DM 患者的骨折风险,提示其对骨骼安全性总体呈中性[48]。

在肌肉方面,目前缺乏直接探讨 DPP-4i 与 T2DM 患者肌少症发病率关系的高级别证据。尽管基础研究提示其可能通过改善线粒体功能(如减少活性氧生成)及发挥抗炎作用(如抑制 TNF- $\alpha$  等炎症因子的产生)对骨骼肌产生间接益处[49] [50],但这些机制在人体中的具体作用仍待证实。

总体而言,DPP-4i 具有良好的肌骨安全性,对骨骼影响趋于中性,而对肌肉的保护作用仍停留在理论探索阶段,需要更多针对性的临床研究予以验证。

#### 4.4. 胰岛素

胰岛素作为体内最强的合成激素，理论上应通过促进蛋白质合成、抑制肌肉降解并对成骨细胞发挥合成代谢作用。然而，临床流行病学调查却显示胰岛素治疗组患者的骨折风险往往高于口服药治疗组。解析这一矛盾，关键在于区分药物的直接作用与伴随风险。现有证据表明，这种高风险并非源于胰岛素对骨骼的直接毒性，而是主要归因于严重低血糖事件诱发的跌倒(机械性风险)。此外，需要接受胰岛素治疗的患者往往病程更长、血糖控制更差，且合并更多并发症(如视网膜病变、神经病变)，这些疾病严重程度本身的混淆因素也极大地推高了跌倒与骨折的风险。因此，对于胰岛素使用者，肌骨保护的核心策略在于通过精细化剂量调整以有效预防低血糖事件。

### 5. 综合比较与临床启示

综合前文所述，不同机制的降糖药物在通过改善高血糖、多重代谢及并发症防治的同时，对肌骨系统产生了迥异的效应。这些影响机制复杂且结局多样，故临床实践中需全面考量其对肌肉和骨骼的综合影响。

#### 5.1. 基于肌骨风险的药物调整与转换策略

对于已伴有肌骨并发症或处于高危风险的 T2DM 患者，降糖方案的制定不应仅局限于血糖达标，而应将肌骨安全性纳入核心考量。结合最新权威指南及临床循证证据，建议针对不同风险特征的患者实施以下差异化的药物调整与转换策略：

##### 1) 骨折高危人群的药物替代策略

噻唑烷二酮类药物(TZDs)因促进骨髓脂肪化及增加骨吸收，已被证实显著增加骨折风险。ADA 等指南明确建议，骨折高危人群应避免使用此类药物。对于正在接受 TZDs 治疗的患者，一旦双能 X 线吸收法(DXA)提示骨量减少(T 值  $< -1.0$ )或既往发生过脆性骨折，特别是绝经后女性患者，应视为停药指征。临床推荐优先切换至 GLP-1RA，该类药物在维持血糖控制的同时对骨代谢呈中性，且有助于优化体成分；对于不耐受注射制剂的患者，DPP-4i 可作为安全的口服替代方案，其不增加低血糖风险且对骨折影响中性。

##### 2) 老年衰弱及肌少症人群的跌倒风险管理

尽管 SGLT-2i 具有明确的心肾获益，但其渗透性利尿作用可能诱发血容量不足及体位性低血压，这在老年群体中极易转化为非代谢性跌倒风险。因此，对于合并严重肌少症、衰弱状态或存在体位性低血压病史(尤其是联合使用利尿剂)的老年患者，需审慎权衡 SGLT-2i 的获益与风险。若患者出现体位性低血压症状或监测到非预期的肌肉流失，建议及时减量或停用 SGLT-2i。在肾功能(eGFR)允许的前提下，可切换至二甲双胍(具有潜在肌骨保护效应)或安全性更高的 DPP-4i，以最大限度降低跌倒相关骨折的发生率。

##### 3) 低血糖高危人群的治疗简化策略

胰岛素及磺脲类药物引发的严重低血糖是导致继发性跌倒及机械性骨折的独立危险因素(OR = 1.68)。针对具有低血糖病史、认知功能障碍或跌倒高危的老年患者，应实施“去强化”治疗策略，并适度放宽 HbA1c 控制目标。建议在充分评估胰岛功能后，尝试将治疗方案中的胰岛素或磺脲类药物转换为低血糖风险极低的 GLP-1RA 或 DPP-4i。这一转换策略旨在维持适度血糖控制的同时，从源头上阻断“低血糖 - 跌倒 - 骨折”的病理链条，实现肌骨安全的综合获益。

#### 5.2. 协同干预：生活方式与综合管理

药物治疗是 T2DM 综合管理的核心，但并非全部。任何降糖策略，特别是涉及上述体质量显著变化或药物转换的方案，都必须与生活方式干预紧密结合，以形成协同效应，全面维护患者的肌骨健康：

抗阻运动：作为增加肌肉质量和力量、刺激骨形成的非药物基石，对于所有 T2DM 患者，特别是接受减重治疗或老年患者，规律的抗阻运动至关重要。

蛋白质摄入：确保每日适量蛋白质摄入( $\geq 1.0\sim 1.2\text{ g/kg}$  体重)，并均匀分配至各餐，为肌肉合成提供充足底物，以对抗年龄和疾病相关的肌肉分解。

综合跌倒预防：定期评估患者视力、平衡能力、居家环境，并适时补充维生素 D 和钙剂，以降低跌倒及骨折风险。

## 6. 总结与展望

### 6.1. 总结：超越血糖的肌骨系统综合管理

T2DM 管理理念的迭代，使得单一的降糖目标已逐步让位于以“改善长期预后”为核心的综合管理模式。本文系统回顾了不同类别降糖药物对肌肉 - 骨骼系统的复杂影响，从而揭示了降糖治疗中药物对肌骨系统的综合影响。这些药物的肌骨效应呈现显著异质性，临床医师需全面审视。

SGLT-2i 总体骨骼安全性良好，骨折风险虽未显示普遍增加，但特定人群(如老年、血容量不足者)需警惕因非代谢性因素(跌倒)引发的骨折风险，对肌肉影响尚无定论。GLP-1RA 虽在心肾保护及减重方面表现卓越，但在减重过程中需关注其导致的瘦体重丢失风险。二甲双胍作为基石药物，其对肌骨系统影响趋于中性甚至具有潜在获益。噻唑烷二酮类药物(TZDs)对骨代谢有明确负面影响，应避免在高危人群中应用。二肽基肽酶-4 抑制剂(DPP-4i)对骨骼影响趋于中性，而对肌肉的保护作用仍停留在理论探索阶段。此外，胰岛素治疗相关的骨折风险主要与低血糖及疾病严重程度混杂相关。

因此，临床医生在处方降糖药物时，应关注药物对肌骨代谢的影响，根据患者的年龄、BMI、糖尿病病程、肌少症风险及骨微结构状态、生活方式等因素，制定个体化的精准治疗方案，以真正实现从“降糖改善并发症”到“护人”的跨越。

### 6.2. 局限性与挑战

尽管现有证据丰富，但本综述仍存在一定的局限性。目前关于药物骨折风险的数据多源于大型心血管结局试验(CVOT)的次要终点分析或观察性研究的荟萃分析，缺乏以“跌倒”或“肌肉功能评分”为主要终点的头对头随机对照试验(RCT)。此外，由于研究人群的异质性(如种族、病程、合并用药等因素)以及未充分校正维生素 D 水平、钙摄入量及运动习惯等混杂因素，部分结论(如二甲双胍的抗衰老效应)在人体中的确切获益仍需高级别证据证实，这可能对结果判读产生一定干扰。

### 6.3. 未来展望

糖尿病肌骨共病领域的研究将向更深、更广的维度拓展。

#### 6.3.1. 新型药物的影响

随着双受体(如 GLP-1/GIP)甚至三受体激动剂(如 Retatrutide)的问世，其更强效的体重减轻是否会挑战骨骼承受的极限？这需要长期的骨骼安全性数据来回答。

#### 6.3.2. 精准生物标志物

寻找比 DEXA 骨密度更敏感的肌骨生物标志物(如血清鸢尾素、硬化蛋白或特定 microRNA)，以实现药物肌骨副作用的早期预警。

#### 6.3.3. 多学科协同模式

探索将内分泌治疗与康复医学(抗阻训练)、营养学(精准蛋白补充)深度融合的综合干预模式，以明确

其在预防糖尿病性骨骼肌减少症(Osteosarcopenia)中的协同增效作用。

## 参考文献

- [1] Kim, K., Park, K., Kim, M., Kim, S., Cho, Y. and Park, S.W. (2014) Type 2 Diabetes Is Associated with Low Muscle Mass in Older Adults. *Geriatrics & Gerontology International*, **14**, 115-121. <https://doi.org/10.1111/ggi.12189>
- [2] 《中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志》进入中文核心期刊[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(5): 456.
- [3] Kim, S., Won, C.W., Kim, B.S., Choi, H.R. and Moon, M.Y. (2014) The Association between the Low Muscle Mass and Osteoporosis in Elderly Korean People. *Journal of Korean Medical Science*, **29**, 995-1000. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.7.995>
- [4] Ai, Y., Xu, R. and Liu, L. (2021) The Prevalence and Risk Factors of Sarcopenia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **13**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00707-7>
- [5] Anagnostis, P., Gkekas, N.K., Achilla, C., Papanastasiou, G., Taoukidou, P., Mitsiou, M., *et al.* (2025) Correction to: Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Calcified Tissue International*, **116**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1007/s00223-025-01408-3>
- [6] 高鹏, 邵晋康. 2型糖尿病骨折风险评价的研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(5): 424-429.
- [7] 许继荣. 孕期握力与妊娠期糖尿病及糖代谢指标的关联研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2025.
- [8] Miyakoshi, N., Hongo, M., Mizutani, Y. and Shimada, Y. (2013) Prevalence of Sarcopenia in Japanese Women with Osteopenia and Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **31**, 556-561. <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0443-z>
- [9] Oguz, A., Sahin, M., Tuzun, D., Kurutas, E.B., Ulgen, C., Bozkus, O., *et al.* (2021) Irisin Is a Predictor of Sarcopenic Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Medicine*, **100**, e26529. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026529>
- [10] Da Silva Martins, J., Castro, J.H., Sainz Rueda, N.A., dos Reis, L.M., Jorgetti, V., Affonso Moysés, R.M., *et al.* (2017) Renal Osteodystrophy in the Obesity Era: Is Metabolic Syndrome Relevant? *PLOS ONE*, **12**, e0180387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180387>
- [11] Gao, Q., Jiang, Y., Zhou, D., Li, G., Han, Y., Yang, J., *et al.* (2024) Advanced Glycation End Products Mediate Biom mineralization Disorder in Diabetic Bone Disease. *Cell Reports Medicine*, **5**, Article ID: 101694. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101694>
- [12] Leanza, G., Maddaloni, E., Schwartz, A. and Napoli, N. (2019) Response to: Letter to Editor in Response to Article Published by Leanza *et al.* *Bone*, **127**, Article 675. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.06.028>
- [13] Kirwan, J.P., Heintz, E.C., Rebello, C.J. and Axelrod, C.L. (2023) Exercise in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes. *Comprehensive Physiology*, **13**, 4559-4585. <https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2023.tb00259.x>
- [14] Yang, X., Wang, L., Zhang, L., Zhai, X., Sheng, X., Quan, H., *et al.* (2023) Exercise Mitigates Dapagliflozin-Induced Skeletal Muscle Atrophy in STZ-Induced Diabetic Rats. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **15**, Article No. 154. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01130-w>
- [15] 关于重视引用国内文献的意见[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 962.
- [16] Chen, L., Xue, Q., Yan, C., Tang, B., Wang, L., Zhang, B., *et al.* (2023) Comparative Safety of Different Recommended Doses of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1256548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1256548>
- [17] Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K.W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erond, N., *et al.* (2017) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **377**, 644-657. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
- [18] Wang, J., Li, X., Li, Y. and Lei, C. (2024) Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Bone Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Endocrine Disorders*, **24**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01575-8>
- [19] Li, Z., Luo, C., Yu, X., Ye, L., Sun, D., Duan, C., *et al.* (2025) Diabetic Bone Fragility through Advanced Glycation End Product-Collagen Axis: Mechanisms and Therapy of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *World Journal of Diabetes*, **16**, Article ID: 111813. <https://doi.org/10.4239/wjd.v16.i10.111813>
- [20] Trost, S., Tesfaye, N. and Harindhanavudhi, T. (2023) The Interplay between Bone and Heart Health as Reflected in Medication Effects: A Narrative Review. *Women's Health*, **19**, 1-20. <https://doi.org/10.1177/17455057231165549>

- [21] Youssef, M.E., Yahya, G., Popoviciu, M.S., Cavalu, S., Abd-Eldayem, M.A. and Saber, S. (2023) Unlocking the Full Potential of SGLT2 Inhibitors: Expanding Applications Beyond Glycemic Control. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6039. <https://doi.org/10.3390/ijms24076039>
- [22] Wolf, V.L.W., Breder, I., de Carvalho, L.S.F., Soares, A.A.S., Cintra, R.M., Barreto, J., *et al.* (2021) Dapagliflozin Increases the Lean-To Total Mass Ratio in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrition & Diabetes*, **11**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1038/s41387-021-00160-5>
- [23] Naser, J.A., Tada, A., Harada, T., Reddy, Y.N.V., Carter, R.E., Testani, J.M., *et al.* (2024) Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Its Relation to Hemodynamics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **149**, 2026-2028. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.124.069479>
- [24] Mascolo, A., Rafaniello, C., di Mauro, G., Ruggiero, D., Campitiello, M.R., Donniacuo, M., *et al.* (2023) Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors and the Reporting of Falls and Fractures: An European Pharmacovigilance Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1245642. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1245642>
- [25] Okamura, T., Hashimoto, Y., Osaka, T., Fukuda, T., Hamaguchi, M. and Fukui, M. (2019) The Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin Can Suppress Muscle Atrophy in Db/Db Mice by Suppressing the Expression of *foxo1*. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **65**, 23-28. <https://doi.org/10.3164/jcfn.18-114>
- [26] Yamakage, H., Tanaka, M., Inoue, T., Odori, S., Kusakabe, T. and Satoh-Asahara, N. (2019) Effects of Dapagliflozin on the Serum Levels of Fibroblast Growth Factor 21 and Myokines and Muscle Mass in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Diabetes Investigation*, **11**, 653-661. <https://doi.org/10.1111/jdi.13179>
- [27] Zhang, S., Qi, Z., Wang, Y., Song, D. and Zhu, D. (2023) Effect of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors on Sarcopenia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1203666. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1203666>
- [28] Fukada, H., Kon, K., Yaginuma, R., Uchiyama, A., Morinaga, M., Ishizuka, K., *et al.* (2025) Effectiveness and Risks of Dapagliflozin in Treatment for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1542741. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1542741>
- [29] Khashayar, P., Rad, F.F., Tabatabaei-Malazy, O., Golabchi, S.M., Khashayar, P., Mohammadi, M., *et al.* (2024) Hypoglycemic Agents and Bone Health; an Umbrella Systematic Review of the Clinical Trials' Meta-Analysis Studies. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **16**, Article No. 310. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01518-2>
- [30] Zhang, Y., Chen, G., Wang, W., Yang, D., Zhu, D. and Jing, Y. (2025) Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Use with Fracture Risk in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Bone*, **192**, Article ID: 117338. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117338>
- [31] Li, X., Li, Y. and Lei, C. (2024) Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Bone Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Endocrinology*, **2024**, Article ID: 1785321. <https://doi.org/10.1155/2024/1785321>
- [32] Vuyyuru, S.K., Ma, C., Nguyen, T.M., Zou, G., Peyrin-Biroulet, L., Danese, S., *et al.* (2024) Corrigendum to "Differential Efficacy of Medical Therapies for Ulcerative Colitis According to Disease Extent: Patient-Level Analysis from Multiple Randomized Controlled Trials" Volume 72, 102621. *eClinicalMedicine*, **78**, Article ID: 102980. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2024.102980>
- [33] Mahalingasivam, A.A. and Rasmussen, N.H. (2025) Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials with Glucagon Like Peptide Receptor Agonists. *Current Osteoporosis Reports*, **23**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1007/s11914-025-00937-y>
- [34] 张鑫, 马朋朋, 刘肃, 等. GLP-1 受体激动剂改善糖尿病性骨质疏松大鼠椎体骨质量及生物力学研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(6): 824-830.
- [35] Wilding, J.P.H., Batterham, R.L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L.F., Lingvay, I., *et al.* (2021) Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*, **384**, 989-1002. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2032183>
- [36] Ida, S., Kaneko, R., Imataka, K., Okubo, K., Shirakura, Y., Azuma, K., *et al.* (2021) Effects of Antidiabetic Drugs on Muscle Mass in Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reviews*, **17**, 293-303. <https://doi.org/10.2174/1573399816666200705210006>
- [37] Wang, Y., Lan, B., Zhang, S., Mu, Y., Mi, J., Yu, J., *et al.* (2025) Dionysus or Apollo, Skeletal Muscle Mass Changes in Type 2 Diabetes with Sarcopenia Receiving GLP-1 Receptor Agonist: Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **17**, Article No. 315. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01877-4>
- [38] Anyiam, O., Ardavani, A., Rashid, R.S.A., Panesar, A. and Idris, I. (2025) How Do Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Affect Measures of Muscle Mass in Individuals with, and without, Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Reviews*, **26**, e13916. <https://doi.org/10.1111/obr.13916>
- [39] Tolosa, M.J., Chuguransky, S.R., Sedlinsky, C., Schurman, L., McCarthy, A.D., Molinuevo, M.S., *et al.* (2013) Insulin-

- deficient Diabetes-Induced Bone Microarchitecture Alterations Are Associated with a Decrease in the Osteogenic Potential of Bone Marrow Progenitor Cells: Preventive Effects of Metformin. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **101**, 177-186. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.05.016>
- [40] Shi, Q., Zhang, T., Chen, Y., Xu, Y., Deng, Z. and Xu, D. (2022) Local Administration of Metformin Improves Bone Microarchitecture and Biomechanical Properties during Ruptured Canine Achilles Tendon-Calcaneus Interface Healing. *The American Journal of Sports Medicine*, **50**, 2145-2154. <https://doi.org/10.1177/03635465221098144>
- [41] de Jager, J., Kooy, A., Lehert, P., Wulffele, M.G., van der Kolk, J., Bets, D., *et al.* (2010) Long Term Treatment with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes and Risk of Vitamin B-12 Deficiency: Randomised Placebo Controlled Trial. *BMJ*, **340**, c2181-c2181. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2181>
- [42] Joshi, A.S., Varthakavi, P.K., Bhagwat, N.M., Chadha, M.D. and Mittal, S.S. (2014) Coeliac Autoimmunity in Type I Diabetes Mellitus. *Arab Journal of Gastroenterology*, **15**, 53-57. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2014.04.004>
- [43] Bazelier, M.T. (2013) Risk of Fracture with Thiazolidinediones: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **4**, Article 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00011>
- [44] Slim, R., Salem, C.B., Zamy, M. and Biour, M. (2009) Pioglitazone-Induced Acute Rhabdomyolysis. *Diabetes Care*, **32**, e84. <https://doi.org/10.2337/dc09-0593>
- [45] Lee, C.G., Schwartz, A.V., Yaffe, K., Hillier, T.A., LeBlanc, E.S. and Cawthon, P.M. (2013) Changes in Physical Performance in Older Women According to Presence and Treatment of Diabetes Mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society*, **61**, 1872-1878. <https://doi.org/10.1111/jgs.12502>
- [46] Yokota, T., Kinugawa, S., Hirabayashi, K., Suga, T., Takada, S., Omokawa, M., *et al.* (2017) Pioglitazone Improves Whole-Body Aerobic Capacity and Skeletal Muscle Energy Metabolism in Patients with Metabolic Syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*, **8**, 535-541. <https://doi.org/10.1111/jdi.12606>
- [47] Pechmann, L.M., Pinheiro, F.I., Andrade, V.F.C. and Moreira, C.A. (2024) The Multiple Actions of Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4) and Its Pharmacological Inhibition on Bone Metabolism: A Review. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **16**, Article No. 175. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01412-x>
- [48] Mamza, J., Marlin, C., Wang, C., Chokkalingam, K. and Idris, I. (2016) DPP-4 Inhibitor Therapy and Bone Fractures in People with Type 2 Diabetes—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **116**, 288-298. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.029>
- [49] Pintana, H., Apaijai, N., Chattipakorn, N. and Chattipakorn, S.C. (2013) DPP-4 Inhibitors Improve Cognition and Brain Mitochondrial Function of Insulin-Resistant Rats. *Journal of Endocrinology*, **218**, 1-11. <https://doi.org/10.1530/joe-12-0521>
- [50] Henning, J. (2022) Somewhere Out There in a Place No One Knows: Yoko Ogawa's *The Memory Police* and the Literature of Forgetting. *Medical Humanities*, **49**, 117-122. <https://doi.org/10.1136/medhum-2022-012411>