

胰高血糖素样肽-1受体激动剂对肥胖2型糖尿病患者骨代谢的双向调控作用

王钰琪¹, 李艳英^{2*}

¹济宁医学院临床学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院内分泌与遗传代谢科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年3月2日

摘要

胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1 RAs)通过发挥肠促胰岛素作用, 在控制血糖、体重管理、改善心血管结局等方面受到广泛关注。肥胖与2型糖尿病(Type 2 diabetes)均可通过多种作用机制导致骨代谢紊乱, 且许多研究发现, 当两者共存时, 上述负面效应呈协同放大, 而目前, 关于GLP-1 RAs对骨代谢的作用机制尚不明确, 在其发挥降糖、减重作用的同时是否可以增加骨骼获益仍需进一步探讨, 因此, 本综述系统整合临床证据、动物与细胞研究, 探讨GLP-1 RAs在肥胖2型糖尿病背景下对骨密度、骨转换标志物及骨折风险的综合效应, 解析其双重调控机制, 旨在为糖尿病骨并发症的精准管理和临床合理用药提供循证依据与未来研究方向。

关键词

GLP-1受体激动剂, 肥胖, 2型糖尿病, 骨代谢, 双向调控

Bidirectional Regulation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist on Bone Metabolism in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Yuqi Wang¹, Yanying Li^{2*}

¹Clinical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Endocrinology and Genetic Metabolic Department, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: March 2, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王钰琪, 李艳英. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂对肥胖2型糖尿病患者骨代谢的双向调控作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 253-261. DOI: 10.12677/acm.2026.163787

Abstract

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), by exerting their incretin effect, have attracted widespread attention for improving glycaemic control, promoting weight loss and delivering cardiovascular benefits. Both obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) can disturb bone metabolism through multiple mechanisms, and accumulating evidence indicates that these deleterious effects are synergistically amplified when the two conditions coexist. At present, however, the precise actions of GLP-1 RAs on bone remain unclear; whether these agents can confer additional skeletal advantages while lowering glucose and reducing body weight still needs to be fully elucidated. Therefore, this review systematically integrates clinical, animal and cellular studies to evaluate the overall impact of GLP-1 RAs on bone mineral density, bone-turnover markers and fracture risk in the setting of obese T2DM, and to dissect their dual regulatory mechanisms. Our aim is to provide evidence-based guidance for the precision management of diabetic bone complications and for rational clinical use of these drugs, while also identifying directions for future research.

Keywords

GLP-1 RAs, Obesity, Type 2 Diabetes, Bone Metabolism, Bidirectional Regulation

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. 肥胖及 T2DM 对骨代谢的影响

1.1 肥胖对骨代谢的影响

肥胖与骨代谢之间关系复杂, 既往传统研究发现, 体重增加使骨骼承受极大机械应力, 刺激成骨细胞, 增加骨密度, 这解释了早期横断面研究中“肥胖人群骨密度更高”的现象[1] [2]。然而这短暂的正向作用马上便被肥胖所带来的代谢-炎症风暴所打破, 促炎因子(如 IL-6、TNF- α)通过激活 NF- κ B 通路, 抑制成骨细胞分化, 促进破骨细胞生成, 从而导致骨形成减少和骨吸收增加[3], 而肥胖伴胰岛素抵抗和氧化应激所致的 AGEs 堆积和 ROS 增加, 进一步抑制成骨细胞线粒体功能, 加速骨胶原交联异常, 使得骨质量下降及脆性增加[4]。在炎症及氧化环境联合作用下, “高体重”带来的机械优势被完全抵消, 甚至出现“高 BMI 合并高骨折”悖论。另有研究发现, 脂肪因子与中枢信号微调也通过复杂的作用机制在骨代谢中发挥作用, 瘦素在生理剂量下可以促进骨形成, 但肥胖产生过多的瘦素会导致交感神经张力增加, 并通过激活 β 2 受体抑制成骨细胞分化, 从而抑制骨形成[5] [6]。脂联素可以通过增强 AMPK-OPG 通路、抑制 RANKL 通路, 来增强成骨细胞活性并抑制破骨细胞生成[7], 从而对骨骼起到保护作用, 但肥胖患者的脂联素分泌减少, 骨保护作用被大大削弱。另外, 中枢信号分子神经肽 Y (NPY)的高表达可以直接抑制成骨前体细胞分化, 与瘦素协同作用, 放大骨流失[8] [9]。多项研究表明, 内脏脂肪面积(VFA)与 BMD 呈独立负相关, 是骨质疏松的预测指标; 皮下脂肪则因炎症负荷低、脂联素保留高, 对骨骼相对友好[10] [11], 因此减重时优先减少内脏脂肪, 可在降体重同时最小化骨丢失。

1.2. 2 型糖尿病骨代谢变化

T2DM 可以增加骨质疏松和骨折风险, 即便骨矿物质密度(BMD)正常或偏高, 这主要与骨转化降低

和骨质量受损有关。有研究表明, 与非糖尿病患者相比, T2DM 患者骨形成标志物(如 I 型前胶原氨基端前肽、PINP 和骨钙素、OC)与骨吸收标志物(如 I 型胶原 β -交联 C-末端肽、 β -CTX)均减少, 低骨转化可能使其难以有效地重塑骨骼, 致使整体骨脆性降低[12] [13]。此外, T2DM 患者还可能还存在较低水平的甲状旁腺激素(PTH), 对骨重塑和矿化产生不利影响, 而较高的血糖则可抑制成骨细胞活性, 增强破骨细胞活性, 进一步加剧骨代谢损害[14] [15]。在慢性高血糖的状态下, 晚期糖基化终末产物(AGEs)的积累也可以破坏骨微结构, 降低机械强度, 加剧骨损害[16]。此外, T2DM 患者小梁骨连接性下降、皮质骨孔隙率增加亦可升高骨折风险[12] [14]。肠-骨轴失调也可能通过代谢途径影响骨转换, 肠道菌群失衡, 使得短链脂肪酸、5-HT 等骨代谢调控因子异常, 这间接发挥了抑制成骨、增加破骨的作用, 这一重要发现或许可以揭示全身代谢与骨骼健康之间的复杂联系[13] [15]。

1.3. 共病骨架

肥胖与 T2DM 对骨代谢的影响并非简单叠加, 而是形成代谢-炎症-老化三重夹击, 使骨强度与骨量出现显著分离。脂肪细胞、成骨细胞、肌细胞起源于共同的祖细胞, 在肥胖和 T2DM 的共病环境下, 间充质干细胞的三项分化平衡被彻底打破, 脂肪生成的增加可能以成骨及肌生成减少为代价, 同时高血糖-AGEs 及炎症信号抑制 Runx2、Osx, 使得成骨生成减少并伴有卫星细胞功能受损, 致使肌生成减少, 最终, 骨髓脂肪组织(BMAT)迅速扩张, 成骨细胞来源枯竭, 堆积的脂肪包绕微血管, 造成局部缺氧和 ROS 爆发, 进而启动 NF- κ B 炎症环路, 为后续骨老化和脆性骨折埋下伏笔[17] [18]。

肥胖与 T2DM 在对骨代谢负向调控上拥有共同分子语言, AGEs、促炎因子、硬化蛋白及 PTH/VD 轴四条信号通路相互放大、协同破坏骨骼。AGEs 在高糖与脂质氧化双重驱动下大量生成, 既加速异常骨胶原交联导致骨脆性增加, 又通过与 RAGE 结合诱导成骨细胞凋亡[19] [20]; 促炎因子 TNF- α 和 IL-6 一方面源于内脏脂肪持续分泌, 另一方面被 AGEs 进一步诱导, 激活 NF- κ B 通路抑制成骨并激活破骨; 硬化蛋白在机械负荷瞬时升高时短暂增加, 在 AGEs 作用下持续上调, 阻断 Wnt/ β -catenin 信号, 造成成骨细胞分化停滞[21] [22]; 与此同时, 脂肪组织整合维生素 D 及 T2DM 所致低 PTH 共同削弱 PTH/VD 轴功能, 导致钙供给不足和矿化缺陷, 最终使骨骼在微结构、力学性能与矿化完整性上全面受损[23] [24]。

有临床研究发现, 伴有肥胖的 T2DM 患者骨代谢呈现出典型的低周转表型[25] [26]。在一项针对老年妇女的研究发现, 与患有单因素疾病的女性相比, 骨钙素和 C 端端肽(CTX)等骨标志物减少, 骨折风险更高。此项研究另外发现, 合并有肥胖的 T2DM 患者虽然骨密度较高, 但血清骨形成标志物及骨吸收标志物均同步下降[25], 这提示骨重塑进入“停滞状态”。而后续的高分辨率 μ CT/HR-pQCT 进一步揭示, 在共病状态下, 小梁骨连接度显著降低、板状结构向杆状转化, 皮质骨孔隙率增加并伴骨内膜面侵蚀。这表明, 尽管 DXA-BMD 可能正常甚至偏高, 但力学强度已明显受损, 从而出现骨折风险与骨密度“分离”的矛盾现象。

此外, 肥胖-T2DM 环境持续输出高血糖、ROS 与炎症因子, 诱导骨髓间充质干细胞(MSC) DNA 损伤、端粒缩短, 使得成骨潜能下降, 肌卫星细胞进入不可逆衰老, 导致肌生成受阻, 肌-骨交互作用减弱, 跌倒风险增加, 为骨折提供二次打击[27]。

肥胖与 T2DM 通过形成以“骨髓脂肪化-AGEs-炎症-衰老”为代表的恶性网络, 将骨重塑压进“低周转陷阱”, 最终造成“骨量看似充足、骨质量早已千疮百孔”的骨折高危状态。

2. GLP-1 RAs 对骨代谢的影响

2.1. 抑制骨髓脂肪化

肥胖及 2 型糖尿病所引发的高血糖、高脂肪和轻度炎症共同促进了骨髓间充质干细胞向脂肪细胞的

转化。众多研究表明, GLP-1 RAs 可能有助于改善这一代谢过程。GLP-1 受体不仅在胰腺和中枢神经系统中存在, 还在骨骼和脂肪组织中被发现[28]。在骨髓的微环境中, GLP-1 RAs 通过抑制脂肪细胞的分化并促进骨细胞的形成, 显著降低了骨髓中脂肪的积聚。利拉鲁肽在动物实验中显示, 能够通过下调与脂肪生成相关的基因如 PPAR γ 和 C/EBP α , 抑制骨髓间充质干细胞向脂肪细胞的转化, 同时上调与骨生成相关的基因如 Runx2 和 Osterix, 促进骨细胞的形成[29] [30]。此外, GLP-1 RAs 还通过调节炎症因子(如 TNF- α 和 IL-6)的分泌, 改善骨髓微环境中的炎症状态, 从而进一步抑制骨髓脂肪化的进展[31]。

在肥胖 2 型糖尿病患者中, 骨髓中的脂肪积累与胰岛素抵抗有着密切的联系。高血糖和游离脂肪酸的增加通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 抑制骨生成的过程, 同时促进脂肪生成[32]。GLP-1 RAs 通过提升胰岛素的敏感性, 降低血糖和游离脂肪酸的浓度, 从而间接减少骨髓脂肪化的发生。在一项针对 STZ 诱导糖尿病小鼠的研究中, 利拉鲁肽的治疗显著减少了肝脏和骨髓中的脂肪含量, 并改善了骨密度及其微观结构[33]。这一效果可能与 GLP-1 RAs 对 Wnt/ β -catenin 信号通路的调节作用有关[34]。

2.2. 影响肠道菌群

此外, GLP-1 RAs 可能通过影响肠道微生物群和胆汁酸的代谢, 间接地对骨髓脂肪化产生影响。有研究表明, GLP-1 RAs 能够改变肠道微生物的组成, 提升有益菌(如 *Akkermansia muciniphila*)的数量, 同时减少有害菌(如 *Enterobacteriaceae*)的比例[35]。这种微生物群的变化可能通过调节胆汁酸的合成与代谢, 间接影响骨髓脂肪化的过程(例如, 胆汁酸受体 TGR5 的激活可以促进成骨细胞的分化, 并抑制脂肪细胞的形成) [36], 最终通过调节肠道微生物群、胆汁酸及 TGR5 的相互作用, 发挥对骨髓脂肪化的抑制作用[37]。

2.3. 调节炎症代谢

在肥胖型 2 型糖尿病患者体内, 晚期糖基化终末产物(AGEs)的积累被视为导致骨密度降低和骨折风险增加的关键因素之一[38]。有研究表明, GLP-1 RAs 能够通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进成骨细胞的分化与骨骼形成, 从而间接抵御 AGEs 引起的骨损伤。例如, 利拉鲁肽能够上调 Wnt10B 和 LEF-1 等重要基因的表达, 同时抑制 Wnt 信号通路的抑制因子 SOST, 从而增强骨生成[39] [40]。此外, GLP-1 RAs 还通过抑制核因子 κ B 配体受体激活剂(RANKL)信号通路, 减少破骨细胞的生成, 进一步促进骨重塑的平衡[41]。

而在肥胖 2 型糖尿病患者中, GLP-1 RAs 对糖基化终产物(AGEs)积累的直接影响同样引人注目。研究表明, GLP-1 RAs 能够通过优化血糖水平和降低氧化应激, 减少 AGEs 的生成与积累[35]。此外, GLP-1 RAs 可能通过调节肠道微生物群间接影响 AGEs 的代谢。例如, 利拉鲁肽的治疗显著改变了肠道微生物的组成, 增加了丁酸菌的比例。这些微生物的变化可能通过增强肠道屏障功能和减轻全身性炎症反应, 进一步降低 AGEs 的生成及其对骨代谢的不利影响[36] [37]。

肥胖 2 型糖尿病患者通常处于一种慢性低度炎症的状态。这种炎症环境通过激活核因子 κ B (NF- κ B) 等信号通路, 促进破骨细胞分化相关标志物如 Trem2、Nfatc1 和 Ctsk 的表达增加, 导致骨吸收加剧和骨微结构的损害。GLP-1 RAs (如利拉鲁肽)能够通过抑制这些与炎症相关的基因表达, 显著降低 T2DM 小鼠模型中的骨吸收活性, 并在一定程度上修复其受损的骨小梁微结构。这一机制可能涉及 GLP-1 RAs 对炎症通路的直接调节, 例如抑制 TREM2 介导的破骨细胞活化, 从而改善与肥胖 T2DM 相关的骨脆性问题[42] [43]。

2.4. 调节骨代谢

一项针对 2 型糖尿病患者的随机对照研究发现, 利拉鲁肽的治疗显著提升了骨形成标志物 PINP 的

水平,同时降低了骨吸收标志物 sCTX 和 TRACP5b 的水平,表明其在促进骨生成和抑制骨吸收方面具有双重效果[44]。此外, GLP-1 RAs 如艾塞那肽在肥胖的 2 型糖尿病患者中应用时,显示出对骨密度的中性或积极影响,尤其是在体重显著减轻的情况下, GLP-1 RAs 能够有效阻止骨密度的进一步下降[45]。

与 2 型糖尿病相关的慢性高血糖状况会通过晚期糖基化终产物(AGEs)的积累及 RAGE 信号通路的激活,促进骨组织中衰老细胞的增加。研究表明,在高脂饮食与链脲佐菌素(STZ)诱导的 T2DM 小鼠模型中,骨组织显示出明显的衰老特征,包括衰老相关分泌表型(SASP)的上调以及 p16 阳性巨噬细胞的浸润。GLP-1 RAs 可能通过抑制 mTOR 的磷酸化和 GLUT1 介导的葡萄糖摄取,减缓高糖环境下的细胞衰老过程[38] [46]。值得一提的是,肥胖的 T2DM 患者的骨组织通常呈现低周转状态,其特征为成骨细胞活性降低(表现为 I 型胶原蛋白(COL1A1)和 RUNX2 的表达下调)以及 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制(表现为 SOST 上调、WNT10B 和 LEF-1 下调) [12]。这种低周转状态与 AGEs 的积累有显著关联。接受 GLP-1 RAs 治疗的患者,其骨形成标志物(如 PINP)和骨吸收标志物(如 β -CTX)的水平均低于其他降糖药物组,进一步证实了其对骨代谢的影响[13]。

在临床前的研究中, GLP-1 RAs 展现了对骨形成代谢的正面作用。例如,利拉鲁肽通过激活 AMPK/mTOR 和 PI3K 信号通路,促进成骨细胞的增殖与分化,同时减少晚期糖基化终产物(AGEs)在骨基质中的积累。此外, GLP-1 RAs 还通过调节 OPG/RANK/RANKL 信号通路,显著降低 RANK 和 RANKL 的水平,并增加 OPG 的表达,从而抑制破骨细胞的生成,改善骨重塑的平衡。在绝经后患有 2 型糖尿病的女性中,经过 24 周的艾塞那肽治疗,尽管体重显著下降,但骨密度(BMD)并未减少,这与传统减重方法导致的骨质流失形成了鲜明对比。这一现象表明, GLP-1 RAs 可能通过多种机制来抵消肥胖 2 型糖尿病患者因炎症和代谢失调引起的骨代谢异常[36] [39]。

3. 临床应用

尽管 GLP-1 受体激动剂(GLP-1 RAs)对骨骼代谢的作用仍存在争议,但已有研究表明,将患者从 DPP-4 抑制剂转为 GLP-1 RAs 可能会导致腰椎骨密度降低,这一现象可能与 GLP-1 RAs 引起的体重减轻有关 [47]。与传统的抗骨吸收药物如双膦酸盐相比, GLP-1 RAs 不仅能够防止骨量的减少,还可能通过改善骨微结构和皮质骨的孔隙率来增强骨骼的生物力学特性[37] [43]。此外, Meta 分析表明,长期使用 GLP-1 RAs (超过 52 周)的 2 型糖尿病患者,其骨折风险明显低于其他降糖药物或安慰剂组,这种保护作用在伴随肥胖的 2 型糖尿病患者中尤为突出[48]。值得一提的是,新型口服非肽类 GLP-1 RAs (如奥孚格列酮 (orforglipron))在减重效果上与注射剂型相当,且其胃肠道不良反应通常为轻度至中度,这为长期用药的依从性提供了良好的保障[49]。总体来看, GLP-1 RAs 通过多重靶点干预与炎症相关的骨代谢失调,展现出在肥胖型 2 型糖尿病患者骨骼保护方面的广阔应用潜力。

对于合并骨质疏松或既往骨折史的患者而言,尽管 GLP-1 RAs 能“重启”骨转换(表现为骨转换标志物升高),但现有证据显示其仅能部分抵消 T2DM 相关的骨质量恶化。例如,一项为期 12 个月的研究发现, GLP-1 RAs (度拉糖肽/司美格鲁肽)治疗虽增加骨转换标志物和脂联素水平,但 DXA 检测的腰椎 BMD 仍显著下降[50]。这表明在高危人群中,仍需考虑联合双膦酸盐等抗骨吸收药物以协同优化骨健康。

此外,多项研究观察到 GLP-1 RAs 使用后 PINP 水平升高,提示骨形成活性增强,而 CTX 下降反映骨吸收抑制。这种双向调节作用使得骨代谢标志物可能成为评估药物骨保护效果的动态指标[50]。

需要注意的是, GLP-1 RAs 对骨骼的影响是与剂量和时间相关的。使用高剂量(例如 36 mg 的奥孚格列酮)进行为期 72 周的治疗,能够显著降低肥胖患者的体重(平均减少 11.2%),但同时也需警惕可能带来的骨量流失风险[35]。针对 1 型糖尿病小鼠的研究表明,利拉鲁肽在 8 周内通过下调与破骨细胞分化相关的关键基因(如 Trem2、Nfatc1、Ctsk)的表达,能够改善骨骼微结构。这种差异可能源于 1 型和 2 型糖尿

病在骨骼病理机制上的不同——1 型糖尿病主要表现为破骨细胞的过度活跃, 而 2 型糖尿病则以成骨细胞功能的障碍为特征[12][41]。此外, GLP-1 RAs 对骨骼的保护作用可能会因其引起的体重减轻而受到一定程度的抵消, 因为脂肪组织的减少会导致脂联素水平下降, 从而削弱其对破骨细胞分化的抑制效果[50][51]。

4. 争议与展望

目前, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1 RAs)被广泛应用于 2 型糖尿病(T2DM)和肥胖症的治疗, 其在代谢调节方面的作用已得到认可, 但其对骨骼代谢的影响仍存在争议。研究表明, GLP-1 RAs 可能通过多种机制影响骨代谢和细胞衰老, 尤其在肥胖的 T2DM 患者中展现出复杂的双向调节特性。从分子层面来看, GLP-1 RAs 通过激活 β -catenin 信号通路, 促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞的转化, 同时上调骨保护素(OPG)的基因表达, 从而抑制核因子 κ B 受体激活剂配体(RANKL)引起的破骨细胞活化。然而, 临床研究显示, 尽管 GLP-1 RAs (如利拉鲁肽)能有效改善血糖水平并减轻体重, 但从二肽基肽酶-4 (DPP-4)抑制剂转为 GLP-1 RAs 治疗时, 腰椎骨密度(BMD)却显著下降。这可能与小梁骨(腰椎的主要成分)对药物的反应比皮质骨(股骨颈的主要成分)更为敏感有关[50][51]。这一矛盾现象提示, GLP-1 RAs 对骨骼的影响可能具有特定部位的差异, 并与治疗前的骨代谢基线状态密切相关。

此外, 在快速减重背景下, 骨骼系统的适应性反应可能会受到干扰, 首先, 快速减重本身会导致机械负荷减少, 进而降低骨骼的机械刺激, 这是骨量丢失的重要诱因。体重减轻通常伴随骨矿物质密度(BMD)下降和骨转换增加, 这种现象在肥胖患者中尤为显著, 尤其在非糖尿病肥胖人群中, 在缺乏适当运动干预的情况下, 快速减重很可能加剧骨骼的负平衡状态[52]。其次, 从激素分泌角度来看, 脂肪组织分泌的瘦素和脂联素在促进成骨细胞增殖和抑制骨吸收等方面发挥重要作用, 快速减重所导致的脂肪组织急剧减少会打破脂肪因子的平衡(瘦素、脂联素分泌减少), 进而影响骨代谢稳态[53]。快速减重可能加剧骨骼的微结构损伤。但应用不同药物, 其效果并不一致。例如, 一项针对 2 型糖尿病患者的临床试验发现, 艾塞那肽可增加髌部 BMD, 而杜拉鲁肽则对骨密度无显著影响。这种差异可能与药物种类、剂量和减重速度有关。此外, 快速减重可能导致皮质骨孔隙率增加和骨材料强度下降, 这些结构性变化可能进一步增加骨折风险[54]。

未来的研究应当着重探讨 GLP-1 受体激动剂(GLP-1 RAs)在肥胖型 2 型糖尿病患者中的骨骼安全性优化方案。一方面, 结合使用抗吸收药物(例如双膦酸盐)可能有助于减轻 GLP-1 RAs 可能引起的骨量减少; 另一方面, 针对 AGEs-RAGE 通路或衰老细胞清除(senolysis)的辅助治疗, 或许能为改善糖尿病引起的骨脆性提供新的思路。目前, 关于口服 GLP-1 RAs (如奥孚格列酮)的临床试验尚未对骨代谢参数进行系统性评估, 这为后续的研究奠定了重要基础[35][37]。总之, GLP-1 RAs 对肥胖型 2 型糖尿病患者骨骼健康的影响是代谢调节与细胞衰老相互作用的复杂结果, 因此需要进行个性化的风险评估和长期跟踪, 以明确其临床效益。

参考文献

- [1] Salvio, G., Petrelli, M., Paolini, S., Baldini, V., Sbaffi, C., Basili, S., *et al.* (2023) Gender-Specific Effects of Capsiate Supplementation on Body Weight and Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Slightly Overweight Women. *Journal of Endocrinological Investigation*, **46**, 1415-1422. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01999-w>
- [2] Korkmaz, H.A. and Özkan, B. (2022) Impact of Obesity on Bone Metabolism in Children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **35**, 557-565. <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0714>
- [3] Bilinski, W.J., Paradowski, P.T. and Sypniewska, G. (2020) Bone Health and Hyperglycemia in Pediatric Populations. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **57**, 444-457. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1739619>

- [4] Mendonça, F.M., Soares, R., Carvalho, D. and Freitas, P. (2022) The Impact of Obesity on Bone Health: An Overview. *Endokrynologia Polska*, **73**, 954-958. <https://doi.org/10.5603/ep.a2022.0063>
- [5] Noroozadeh, M., Amiri, M., Farhadi-Azar, M. and Ramezani Tehrani, F. (2022) Bone Health in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review. *Journal of Clinical Densitometry*, **25**, 606-614. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2022.02.005>
- [6] Yerlikaya, F.H. and Eryavuz Onmaz, D. (2022) Inflammation and Bone Turnover Markers in Adult Obesity. *Journal of Clinical Densitometry*, **25**, 470-474. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2022.08.002>
- [7] Valentini, A., Perrone, M.A., Cianfarani, M.A., Tarantino, U., Massoud, R., Merra, G., *et al.* (2020) Obesity, Vitamin D Status and Physical Activity: 1,25(OH)2D as a Potential Marker of Vitamin D Deficiency in Obese Subjects. *Panminerva Medica*, **62**, 83-92. <https://doi.org/10.23736/s0031-0808.20.03770-2>
- [8] Vilaca, T., Evans, A., Gossiel, F., Paggiosi, M., Eastell, R. and Walsh, J.S. (2022) Fat, Adipokines, Bone Structure and Bone Regulatory Factors Associations in Obesity. *European Journal of Endocrinology*, **187**, 743-750. <https://doi.org/10.1530/eje-22-0530>
- [9] Maciejewski, M., Siódmiak, J., Borkowski, B., Lorkowski, M. and Olszewska-Słonina, D.M. (2023) Lipid Peroxidation as a Possible Factor Affecting Bone Resorption in Obese Subjects—Preliminary Research. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 11629. <https://doi.org/10.3390/ijms241411629>
- [10] García-Gavilán, J.F., Paz-Graniel, I., Babio, N., Romaguera, D., Martínez, J.A., Martin, V., *et al.* (2022) Inflammatory Potential of Diet and Bone Mineral Density in a Senior Mediterranean Population: A Cross-Sectional Analysis of Predimed-Plus Study. *European Journal of Nutrition*, **61**, 1445-1455. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02751-5>
- [11] Iepsen, E.W., Zhang, J., Hollensted, M., Madsbad, S., Hansen, T., Holst, J.J., *et al.* (2020) Adults with Pathogenic MC4R Mutations Have Increased Final Height and Thereby Increased Bone Mass. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **38**, 117-125. <https://doi.org/10.1007/s00774-019-01034-8>
- [12] Leanza, G., Cannata, F., Faraj, M., Pedone, C., Viola, V., Tramontana, F., *et al.* (2024) Bone Canonical Wnt Signaling Is Downregulated in Type 2 Diabetes and Associates with Higher Advanced Glycation End-Products (AGEs) Content and Reduced Bone Strength. *eLife*, **12**, RP90437. <https://doi.org/10.7554/elife.90437>
- [13] Padilla Apuntate, N., Puerto Cabeza, C.G., Gallego Royo, A., Goñi Ros, N., Abadía Molina, C., Acha Pérez, J., *et al.* (2024) Effects of Antidiabetic Drugs on Bone Metabolism. *Advances in Laboratory Medicine*, **5**, 85-89. <https://doi.org/10.1515/almed-2024-0038>
- [14] Liu, X.X., Jiang, L., Liu, Q., Zhang, J., Niu, W., Liu, J., *et al.* (2020) Low Bone Turnover Markers in Young and Middle-Aged Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, **2020**, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2020/6191468>
- [15] Huang, K.C., Chuang, P.Y., Yang, T.Y., Tsai, Y.H., *et al.* (2024) Diabetic Rats Induced Using a High-Fat Diet and Low-Dose Streptozotocin Treatment Exhibit Gut Microbiota Dysbiosis and Osteoporotic Bone Pathologies. *Nutrients*, **16**, Article 1220. <https://doi.org/10.3390/nu16081220>
- [16] Song, P., Chen, T., Rui, S., Duan, X., Deng, B., Armstrong, D.G., *et al.* (2022) Canagliflozin Promotes Osteoblastic MC3T3-E1 Differentiation via AMPK/RUNX2 and Improves Bone Microarchitecture in Type 2 Diabetic Mice. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1081039. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1081039>
- [17] Scarda, A., Franzin, C., Milan, G., Sanna, M., Dal Prà, C., Pagano, C., *et al.* (2010) Increased Adipogenic Conversion of Muscle Satellite Cells in Obese Zucker Rats. *International Journal of Obesity*, **34**, 1319-1327. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.47>
- [18] Vertino, A.M., Taylor-Jones, J.M., Longo, K.A., Bearden, E.D., Lane, T.F., McGehee, R.E., *et al.* (2005) Wnt10b Deficiency Promotes Coexpression of Myogenic and Adipogenic Programs in Myoblasts. *Molecular Biology of the Cell*, **16**, 2039-2048. <https://doi.org/10.1091/mbc.e04-08-0720>
- [19] An, Y., Liu, S., Wang, W., Dong, H., Zhao, W., Ke, J., *et al.* (2021) Low Serum Levels of Bone Turnover Markers Are Associated with the Presence and Severity of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes*, **13**, 111-123. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13089>
- [20] Hou, Y., Hou, X., Nie, Q., Xia, Q., Hu, R., Yang, X., *et al.* (2023) Association of Bone Turnover Markers with Type 2 Diabetes Mellitus and Microvascular Complications: A Matched Case-Control Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **16**, 1177-1192. <https://doi.org/10.2147/dms0.s400285>
- [21] Ramírez-Moreno, E., Arias-Rico, J., Jiménez-Sánchez, R.C., Estrada-Luna, D., Jiménez-Osorio, A.S., Zafra-Rojas, Q.Y., *et al.* (2022) Role of Bioactive Compounds in Obesity: Metabolic Mechanism Focused on Inflammation. *Foods*, **11**, Article 1232. <https://doi.org/10.3390/foods11091232>
- [22] Gkastaris, K., Goulis, D.G., Potoupnis, M., Anastasilakis, A.D. and Kapetanios, G. (2020) Obesity, Osteoporosis and Bone Metabolism. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, **20**, 372-381.
- [23] Farr, J.N. (2023) Skeletal Senescence with Aging and Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism*, **38**, 295-301.

- <https://doi.org/10.3803/enm.2023.1727>
- [24] Chen, X., Yang, K., Sun, P., Zhao, R., Liu, B. and Lu, P. (2021) Exercise Improves Bone Formation by Upregulating the Wnt3a/ β -Catenin Signalling Pathway in Type 2 Diabetic Mice. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **13**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00732-6>
- [25] Vigeveno, F., Gregori, G., Colletuori, G., Chen, R., Autemrongsawat, V., Napoli, N., *et al.* (2021) In Men with Obesity, T2DM Is Associated with Poor Trabecular Microarchitecture and Bone Strength and Low Bone Turnover. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, 1362-1376. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab061>
- [26] López-Gómez, J.J., Pérez-Castrillón, J.L., García de Santos, I., Pérez-Alonso, M., Izaola-Jauregui, O., Primo-Martín, D., *et al.* (2022) Influence of Obesity on Bone Turnover Markers and Fracture Risk in Postmenopausal Women. *Nutrients*, **14**, Article 1617. <https://doi.org/10.3390/nu14081617>
- [27] Yoshimoto, Y. and Oishi, Y. (2023) Mechanisms of Skeletal Muscle-Tendon Development and Regeneration/Healing as Potential Therapeutic Targets. *Pharmacology & Therapeutics*, **243**, Article 108357. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108357>
- [28] Bae, J.H., Choi, H.J., Cho, K.I.K., Kim, L.K., Kwon, J.S. and Cho, Y.M. (2020) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Differentially Affects Brain Activation in Response to Visual Food Cues in Lean and Obese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, **44**, 248-259. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0018>
- [29] Xu, Q., Zhang, X., Li, T. and Shao, S. (2022) Exenatide Regulates Th17/Treg Balance via PI3K/Akt/FoxO1 Pathway in db/db Mice. *Molecular Medicine*, **28**, Article No. 144. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00574-6>
- [30] Yu, J., Zhao, Y., Xu, L., Li, W., Zhang, H., Ping, F., *et al.* (2023) Liraglutide Attenuates Hepatic Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice by Modulating the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Mediators of Inflammation*, **2023**, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2023/8974960>
- [31] Chou, H., Cheng, K., Lin, A., Hung, H., Lin, C., Wang, C., *et al.* (2022) Real-World Comparative Evaluation of Add-On Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Type 2 Diabetes Treated with or without Insulin. *Pharmaceuticals*, **15**, Article 1569. <https://doi.org/10.3390/ph15121569>
- [32] Mourougavelou, V. and Chowdhury, T.A. (2023) Management of Hyperglycaemia in People with Obesity. *Clinical Medicine*, **23**, 364-371. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0135>
- [33] Zhou, F., Jiang, L., Guo, J., Fan, Y., Pan, Q., Li, T., *et al.* (2023) Degree of Obesity and Gastrointestinal Adverse Reactions Influence the Weight Loss Effect of Liraglutide in Overweight or Obese Patients with Type 2 Diabetes. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **14**, Article 20406223231161516. <https://doi.org/10.1177/20406223231161516>
- [34] Meng, Q., Chepurny, O.G., Leech, C.A., Pruekprasert, N., Molnar, M.E., Collier, J.J., *et al.* (2022) The Alpha-7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist GTS-21 Engages the Glucagon-Like Peptide-1 Incretin Hormone Axis to Lower Levels of Blood Glucose in db/db Mice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **24**, 1255-1266. <https://doi.org/10.1111/dom.14693>
- [35] Wharton, S., Aronne, L.J., Stefanski, A., *et al.* (2025) Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity Treatment. *The New England Journal of Medicine*, **393**, 1796-1806.
- [36] Wharton, S., Blevins, T., Connery, L., Rosenstock, J., Raha, S., Liu, R., *et al.* (2023) Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *New England Journal of Medicine*, **389**, 877-888. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2302392>
- [37] Rosenstock, J., Hsia, S., Ruiz, L.N., *et al.* (2025) Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist, in Early Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **393**, 1065-1076.
- [38] Park, S.Y., Choi, K.H., Jun, J.E. and Chung, H.Y. (2021) Effects of Advanced Glycation End Products on Differentiation and Function of Osteoblasts and Osteoclasts. *Journal of Korean Medical Science*, **36**, e239. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e239>
- [39] Akyay, O.Z., Canturk, Z., Selek, A., Cetinarslan, B., Tarkun, İ., Cakmak, Y., *et al.* (2023) The Effects of Exenatide and Insulin Glargine Treatments on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Postmenopausal Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Medicine*, **102**, e35394. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000035394>
- [40] Chen, F., He, L., Li, J., Yang, S., Zhang, B., Zhu, D., *et al.* (2022) Polyethylene Glycol Loxenatide Injection (GLP-1) Protects Vascular Endothelial Cell Function in Middle-Aged and Elderly Patients with Type 2 Diabetes by Regulating Gut Microbiota. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article 879294. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.879294>
- [41] Rubin, M.R., de Boer, I.H., Backlund, J.C., Arends, V., Gubitosi-Klug, R., Wallia, A., *et al.* (2022) Biochemical Markers of Bone Turnover in Older Adults with Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, e2405-e2416. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac099>
- [42] Yu, J., Shi, Y., Ping, F., Li, W., Zhang, H., He, S., *et al.* (2021) Liraglutide Inhibits Osteoclastogenesis and Improves Bone Loss by Downregulating Trem2 in Female Type 1 Diabetic Mice: Findings from Transcriptomics. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 763646. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.763646>

- [43] Marino, S., Akel, N., Li, S., Cregor, M., Jones, M., Perez, B., *et al.* (2023) Reversal of the Diabetic Bone Signature with Anabolic Therapies in Mice. *Bone Research*, **11**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1038/s41413-023-00261-0>
- [44] Maher, M. and Dinneen, S. (2024) In T2D, SGLT-2 Inhibitor Effects on CV and Kidney Outcomes Were Consistent Regardless of GLP-1 Receptor Agonist Use. *Annals of Internal Medicine*, **177**, JC124. <https://doi.org/10.7326/annals-24-02849-jc>
- [45] Neves, J.S., Borges-Canha, M., Vasques-Nóvoa, F., Green, J.B., Leiter, L.A., Granger, C.B., *et al.* (2023) GLP-1 Receptor Agonist Therapy with and without SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, **82**, 517-525. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.048>
- [46] Eckhardt, B.A., Rowsey, J.L., Thicke, B.S., Fraser, D.G., O'Grady, K.L., Bondar, O.P., *et al.* (2020) Accelerated Osteocyte Senescence and Skeletal Fragility in Mice with Type 2 Diabetes. *JCI Insight*, **5**, e135236. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.135236>
- [47] Morissette, A. and Mulvihill, E.E. (2025) Cardioprotective Benefits of Metabolic Surgery and GLP-1 Receptor Agonist-Based Therapies. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **36**, 316-329. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.07.012>
- [48] Lahey, A.M., Duprey, K., Montague, R.C., *et al.* (2025) Insulin Requirements after Switching from GLP-1 Receptor Agonist to Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy*, **45**, 220-226.
- [49] Ji, L.N., Gao, L.L., Xue, H.B., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of a Biased GLP-1 Receptor Agonist Ecnoglutide in Adults with Overweight or Obesity: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **13**, 777-789.
- [50] Al Refaie, A., Baldassini, L., Mondillo, C., Ceccarelli, E., Tarquini, R., Gennari, L., *et al.* (2024) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Diabetic Osteopathy: Another Positive Effect of Incretines? A 12 Months Longitudinal Study. *Calcified Tissue International*, **115**, 160-168. <https://doi.org/10.1007/s00223-024-01240-1>
- [51] Hansen, M.S., Wölfel, E.M., Jeromdesella, S., Møller, J.K., Ejersted, C., Jørgensen, N.R., *et al.* (2024) Once-Weekly Semaglutide versus Placebo in Adults with Increased Fracture Risk: A Randomised, Double-Blinded, Two-Centre, Phase 2 Trial. *eClinicalMedicine*, **72**, Article 102624. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102624>
- [52] Huang, C., Mao, T. and Hwang, S. (2023) The Effects of Switching from Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors to Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Bone Mineral Density in Diabetic Patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **16**, 31-36. <https://doi.org/10.2147/dms0.s389964>
- [53] Picoli, C.D.C., Tsubulnikov, S., Ho, M., DeMambro, V., Feng, T., Eltahir, M., *et al.* (2025) Vertical Sleeve Gastrectomy and Semaglutide Have Distinct Effects on Skeletal Health and Heart Function in Obese Male Mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **328**, E555-E566. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00521.2024>
- [54] Lv, F., Cai, X., Lin, C., Yang, W. and Ji, L. (2024) Effects of Semaglutide and Tirzepatide on Bone Metabolism in Type 2 Diabetic Mice. *Pharmaceuticals*, **17**, Article 1655. <https://doi.org/10.3390/ph17121655>