

糖尿病患者如何预防骨质疏松的研究进展

牛婷玉^{1*}, 李小凤^{2#}

¹西安医学院, 陕西 西安

²西安医学院附属陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年1月16日; 录用日期: 2022年2月9日; 发布日期: 2022年2月21日

摘要

糖尿病(Diabetes)是一类以高血糖为特征可影响全身多个脏器和系统的慢性疾病, 不仅使患者心血管、肾脏病等发病风险升高, 也与骨质疏松的发生发展密切相关。骨质疏松一旦发生不可逆转, 最终甚至演变为骨折的结局, 给患者治疗和康复造成很大困难, 因此早期预防至关重要。若能采取有效预防方法, 就能降低糖尿病骨质疏松的患病率, 减少患者痛苦、提高生活质量。本文主要就现阶段糖尿病患者如何预防骨质疏松的研究进展予以总结。

关键词

糖尿病, 骨质疏松, 预防方法

Research Progress on How to Prevent Osteoporosis in Diabetic Patients

Tingyu Niu^{1*}, Xiaofeng Li^{2#}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital Affiliated to Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 16th, 2022; accepted: Feb. 9th, 2022; published: Feb. 21st, 2022

Abstract

Diabetes is a chronic disease characterized by hyperglycemia that affects multiple organs and systems throughout the body. It not only increases the risk of cardiovascular and renal diseases, but also is closely related to the occurrence and development of osteoporosis. Once osteoporosis

*第一作者。

#通讯作者。

occurs irreversibly, it may even evolve into fracture, which causes great difficulties for the treatment and rehabilitation of patients. Therefore, early prevention is crucial. If effective prevention methods can be adopted, the prevalence of diabetic osteoporosis can be reduced, the pain of patients can be reduced, and the quality of life can be improved. This article mainly summarizes the research progress of how to prevent osteoporosis in diabetic patients at present.

Keywords

Diabetes Mellitus, Osteoporosis, The Prevention Methods

Copyright © 2022 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. 前言

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是内分泌代谢系统疾病中最常见的一类慢性病。调查显示糖尿病大流行正在全世界迅速蔓延,无论在发达国家还是发展中国家,糖尿病的发病率均呈快速增长的趋势,成为危害全球人民公共健康安全的一个重要因素[1]。我国近30年来,糖尿病患病率也在显著增加,据2015至2017年中华医学会内分泌学分会在全国31个省进行的甲状腺、碘营养状态和糖尿病的流行病学调查显示,我国18岁及以上人群糖尿病患病率高达11.2% [2]。

随着对糖尿病研究的不断深入,发现长期高血糖状态不仅引发各营养物质代谢紊乱,也会并发多个脏器的损害,包括心、肾、眼、骨骼等,其中对骨骼的影响逐渐受到广泛关注。意大利一项流行病学调查显示在2006~2010年期间糖尿病的发病率约为6.5%,其中21.1%伴发骨质疏松性骨折[3]。一项对韩国T2DM女性患者的前瞻性研究发现,糖尿病组与非糖尿病组骨折风险相比,其相对危险度(relative risk, RR)为1.38 [4]。糖尿病与骨质疏松相互关联、相互影响,10余年前就有试验证据表明,糖尿病患者髋关节、肱骨近端、足和所有非椎体骨折的风险均升高,1型和2型DM均易发生骨质疏松性骨折[5] [6] [7]。糖尿病合并骨质疏松性骨折给患者、患者家庭,以及社会均带来了巨大的负担,因此对糖尿病患者应该防患于未然,尽可能采取有效措施避免骨质疏松乃至骨折的发生,这对患者、社会等均有重大意义,现就目前已知的预防糖尿病患者发生骨质疏松的方法予以综述。

2. 药物应用

2.1. 降糖药物

血糖管理是糖尿病患者一切治疗的基础及核心,将血糖控制在合理范围内,可以减少甚至避免许多并发症的发生,从而延长糖尿病患者的寿命。在糖尿病控制与并发症试验(DCCT)、英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)等严格控制血糖的临床研究中,结果显示处于糖尿病早期阶段的患者,严格控制血糖可以显著降低糖尿病微血管病变以及骨质疏松的发生风险[8]。药物治疗是糖尿病首选的治疗方案,随着各类降糖药物的研发日新月异,对降糖机制以及副作用的研究也不断深入。药物是把双刃剑,多个研究发现,一些降糖药物在降低血糖的同时,会对骨骼产生不利影响,加速了骨质疏松的发生[9] [10] [11]。因此在选择降糖药物时应兼顾其对骨骼的影响,尽可能选取对骨骼有利的药物从而预防骨质疏松的发生,以下列举了一些目前已知对骨代谢较为安全的降糖药物。

2.1.1. 二甲双胍

二甲双胍作为基础和一线口服降糖药物广泛应用于临床,是最古老的降糖药物之一。它的作用机制是通过抑制肝葡萄糖输出,改善外周组织对胰岛素的敏感性、增加对葡萄糖的摄取和利用从而降低血糖。国外一项大鼠试验中发现被去除卵巢的大鼠,应用二甲双胍既能促进成骨细胞分化,又抑制了破骨细胞分化,防止骨丢失同时又增加了骨密度,因此得出二甲双胍在雌激素缺乏的条件下对骨量是有保护作用的结论[12]。一项培养成骨细胞的研究发现,二甲双胍可以逆转晚期糖基化终末产物的有害作用,对骨质是有利的[13]。但实验证据与临床观察尚存在一定的差异,在对糖尿病人群的部分观察性研究中,关于二甲双胍对 T2DM 患者骨折风险的影响,降低及无明显关联的结论均有报道,尚未有增加骨折风险的报道[14][15]。目前二甲双胍对骨代谢的影响机制大致可以总结为以下几点:1) 二甲双胍对骨髓间充质干细胞起到诱导作用,使脂肪细胞、软骨细胞及成骨细胞分化,刺激 I 型胶原纤维合成同时加强碱性磷酸酶活性,促使骨钙沉积,可修复与再生机体骨病变;2) 二甲双胍通过抑制破骨细胞分化,减少破骨细胞数量,预防骨破坏;3) 二甲双胍可以促进细胞外信号调节激酶活性,激活腺苷酸活化蛋白激酶信号通路,增加骨形态蛋白表达量,刺激成骨细胞生成,预防骨质疏松。目前仍需要进一步的研究探索二甲双胍对糖尿病患者骨代谢的作用。总体上看,二甲双胍对骨代谢的作用是正向的、积极的、安全的,可以稳妥应用于临床。

2.1.2. 肠促胰素相关性药物(GLP-1 受体激动剂/DPP-IV 抑制剂)

肠促胰素是人体进食后,食物刺激胃肠道 L 细胞合成分泌的一种特殊激素,具有促进胰岛素分泌、调节糖代谢的作用,主要包括胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide, GLP)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose dependent insulinotropic peptide, GIP)。这两种肠促胰素的生物活性可被二肽酰基肽酶-4 (dipeptidylpeptidase-4, DPP-4)快速降解而失活,这一作用机制使 GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂相应而生[16]。肠促胰素作为一种新型降糖药,不仅具有理想的降糖效果,也能使心、肾获益,显著降低体重。

在其对骨代谢影响的研究中,Nuche-Berenguer 等的动物实验发现 GLP-1 受体激动剂可通过糖基磷脂酰肌醇/肌醇磷酸多糖(GPI/IPG)信号通路直接作用于成骨细胞,使骨生成增加,还可通过增加成骨细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路的表达促进骨生成[17][18]。Ma 等研究表明,艾塞那肽(GLP-1 受体的长效激动剂)可以增加血清碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(OC)的水平,减少尿钙、尿磷的排泄,促进骨形成抑制骨吸收,从而提高大鼠的骨质量[19][20]。但也有临床研究发现,艾塞那肽治疗 T2DM 患者 44 周,骨密度及血清骨转换标志物并未受到明显影响[21]。关于 DPP-4 抑制剂的研究,Monami 等 Meta 分析显示 DPP-4 抑制剂总体上有骨保护作用,能有效降低骨折风险[22]。目前在国内上市的 DPP-IV 抑制剂主要有:西格列汀、维格列汀和沙格列汀,关于这三种药物对骨代谢的研究呈现了不同的结论:Hegazy 认为西格列汀具有促进骨生成,减缓骨质疏松的正性调节作用[23];Bunck 等试验表明,轻度 2 型 DM 患者服用维格列汀 1 年后,患者的骨吸收和钙平衡标志物较用药前无明显改变[24];Sbaraglini 等研究发现,沙格列汀则会显著降低股骨干骺端骨密度、减少成骨细胞的数量[25]。目前关于肠促胰素对骨代谢的影响仍在不断探索中,但此类药物从总体上看,研究发现除了沙格列汀可能会降低骨密度外,其余药物对骨代谢均无不良影响甚至有利,这提示我们在临床中如能排除此类药物的禁忌症,就可以大胆应用于糖尿病患者,使患者从多个方面获益。

2.1.3. 磺酰脲类

磺酰脲类药物属于胰岛素促泌剂,通过作用于胰腺 β 细胞膜上的 ATP 敏感钾离子通道,促进钙离子内流和细胞内钙离子浓度升高,刺激胰岛素的释放降低血糖。尽管磺酰脲类药物降糖效果显著且价格低廉,但由于其促胰岛素分泌作用不依赖于血糖浓度,导致低血糖、体重增加、跌倒等风险也大幅度升高,在临床中应用受限。关于磺酰脲类药物对骨密度的影响仍在不断探索中, Ma 和同事进行了一系列临床前研究,研究数据表明,格列美脲通过激活 pi3k/Akt 通路刺激大鼠成骨细胞的增殖和分化,还可降低雌激

素缺乏引起的骨质疏松风险[26] [27]; 格列吡嗪可通过激活 pi3k/Akt 通路刺激成骨细胞增殖、增加了骨钙素和碱性磷酸酶的活性[28]。在日本的一项临床研究中发现, 与未治疗组相比, 磺脲类药物显著降低了绝经后妇女尿中 I 型胶原 n 末端交联末端肽(uNTX)的水平(48.3 ± 21.1 vs. 57.0 ± 36.2 , $P = 0.038$) [29]。另有 ADOPT 研究表明, 磺脲类药物可以降低女性 I 型胶原羧基末端肽(CTX)的表达(3.3%; $P = 0.002$), 但对男性无显著影响(4.3%) [30]。目前关于磺脲类药物与骨代谢的关系尚无定论, 但大多倾向于对骨质本身无不利影响, 可由于其不良反应低血糖易引发高跌倒骨折风险, 因此在实际应用中我们应该对药物权衡利弊、因人而异, 明确患者的适用性。

2.1.4. 胰岛素

胰岛素治疗是降血糖的重要手段, 1 型糖尿病患者胰岛素绝对缺乏, 只能靠外源性胰岛素来控制血糖、维持生命。2 型糖尿病患者虽然胰岛素相对缺乏, 大多情况可以选择口服降糖药物, 但在某些情况下, 例如当口服降糖药物效果不佳或存在口服药使用禁忌时, 仍需使用胰岛素。而且根据 2020 年中国 2 型糖尿病防治指南推荐, 胰岛素的地位再次得到了极大的提升。关于应用胰岛素对骨代谢的影响的问题, 很早就有学者进行探索, 研究发现, 胰岛素在骨代谢的合成代谢调节中发挥重要作用[31]。国外一项临床前研究发现, 在成年小鼠体内连续 5 天注射胰岛素, 可以增加骨形成、降低骨吸收指标, 从而提高骨密度[32]。一项对 62 例 T1DM 患者的前瞻性研究报告称, 胰岛素治疗恢复了骨密度, 并显著降低了骨吸收标志物中抗酒石酸酸性磷酸酶 TRAP 的含量(4.30 ± 2.62 vs. 2.65 ± 0.97 IU/L; $P = 0.0001$) [33]。其他临床研究也报道了 T2DM 患者骨密度与胰岛素治疗呈正相关关系[34]。但也有研究却发现, 使用胰岛素不会降低甚至还会增加骨折风险, 对罗切斯特市居民的历史性队列研究($n = 1964$)结果表明, 接受胰岛素治疗的患者骨折风险增加(HR 1.3; 95% CI 1.1~1.5) [35]。由 Vestergaard 和同事进行的另一项病例对照研究发现: 髌部、脊柱和前臂骨折风险的变化与胰岛素的使用无关[36]。与磺脲类药物对骨的影响的结论大致相同, 胰岛素存在增加骨密度和增加骨折风险之间的矛盾, 因此使用胰岛素也要综合考虑, 应注意用药时机、剂量大小以及使用频率等, 尽量减少不良反应的发生。

其他降糖药物包括噻唑烷二酮类(TZDs)、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2 抑制剂)、格列奈类及 α 葡萄糖苷酶抑制剂, 研究认为这些降糖药会对骨密度产生不利影响或存在争议。其中, TZDs 与 SGLT2 抑制剂是现有证据支持会降低骨密度、增加骨质疏松风险的一类降糖药, 一些临床前试验和临床试验证明: TZDs 诱导的过氧化物酶体增殖物激活受体 g (PPARg)激活增加了骨髓间质干细胞的脂肪生成, 改变了各骨转换标志物的水平, 并降低了成骨细胞的生成, 增加了骨质疏松的风险[37] [38]。而 SGLT2 抑制剂降低骨密度可能是由于排钠排水降低了血清钠浓度, 低钠血症则会刺激破骨细胞增殖, 还会增加氧化应激标志物如 8-羟基-20-脱氧鸟苷的水平, 导致骨吸收增加、骨形成减少, 使骨质疏松风险增加[39]。Taylor 等人的另一假说认为, SGLT2 抑制剂通过管状重吸收增加血清磷酸盐浓度, 导致甲状旁腺激素浓度增加, 骨吸收增强[40]。而格列奈类和 α 葡萄糖苷酶抑制剂由于临床研究的证据不足, 对骨密度的影响存在争议, 还需要进一步探索。总而言之药物是把双刃剑, 降糖药也不例外, 应用降糖药物时, 不仅要关注降糖效果也要综合考虑患者全身情况, 在降糖同时尽量避免对心血管、神经系统、骨骼系统等产生不利影响。以上列举的各降糖药对骨代谢的影响可供临床参考, 为预防糖尿病病人发生骨质疏松提供了思路。

2.2. 抗骨质疏松药物

抗骨质疏松药物包括钙剂、双磷酸盐、雷洛昔芬和特立帕肽等, 虽然迄今为止的数据显示, 上述药物对 T2DM 患者和非 T2DM 患者均能有效增加骨密度, 且对糖代谢无任何不利影响[41] [42], 但尚无指南推荐糖尿病患者骨密度正常时就应用抗骨质疏松药物来预防骨质疏松, 因此还需要更多临床研究和分析明确糖尿病患者应用抗骨质疏松药物预防骨质疏松的价值。

3. 生活方式

3.1. 饮食结构

目前普遍认为钙与维生素 D 缺乏与骨质疏松症密切相关。加拿大骨质疏松症协会科学咨询委员会在其 1993 年会议上表明, 有多个证据支持饮食中的钙无论是对骨骼质量的积极影响还是在降低骨折率方面均有重要作用, 保证钙摄入是预防骨质疏松的重要方面[43]。另外维生素 D 也是不能忽视的一个重要因素, 它是促进钙吸收和维护骨骼健康所必需的, 摄入充足的钙和维生素 D 也有助于改善糖代谢[44]。我国人口基数大, 对钙的摄入量普遍较低, 加之糖尿病患者对饮食有严格限制, 更是缺钙和患骨质疏松的高危人群。针对糖尿病病人, 应按照糖尿病膳食指南推荐合理安排饮食, 控制血糖均衡营养, 加强钙、维生素 D 等的摄入预防骨质疏松发生。据《中国糖尿病膳食指南(2017 版)》推荐糖尿病病人应每日摄入钙 1000 mg, 对于极少接受紫外线照射的患者应每日摄入 VitD 400~800 U 促进钙磷吸收。富含钙的食物包括奶类、虾皮、豆制品、骨头、绿叶蔬菜等[45]。

3.2. 规律运动

规律运动、维持健康体重是糖尿病管理的重要方面, 运动可增加胰岛素敏感性, 有助于控制血糖、减少心血管等危险事件发生, 对糖尿病高危人群有明显预防效果。流行病学调查显示, 规律运动 8 周以上可使 T2DM 患者糖化血红蛋白(HbA1c)降低 0.66%, 坚持规律运动的糖尿病患者死亡风险也会显著降低[46]。国内一项关于运动疗法(运动内容包括柔韧性锻炼、阻力运动和有氧运动)对 T2DM 老年患者骨质疏松情况的预防效果的临床研究表明, 这些运动能改善患者骨密度[47]。其原因可能是由于在运动过程中, 骨骼受到了来自地面、以及不同肌肉、肌腱之间相互作用力的刺激, 促进了雌激素水平的升高和 Wnt、BMP 等信号通路中关键因子的表达, 这些促进骨形成因素可以有效降低骨质疏松的发生率。糖尿病病人强调吃、动平衡, 《中国糖尿病膳食指南(2017 版)》建议糖尿病病人应以中等强度、有氧运动为主, 每周至少 3 次, 每次不少于 20 分钟[45]。上述临床试验提示运动时可以综合柔韧性锻炼和阻力运动, 对糖尿病患者骨密度有积极作用。运动强度不宜太大, 要注意防止低血糖发生。总之, 运动的总原则是“循序渐进、量力而行、持之以恒”。

3.3. 戒烟

吸烟有害身体健康, 吸烟不仅是导致呼吸、循环系统疾病的重要危险因素, 也与糖尿病及其并发症的发生发展密切相关。一项纳入 46 个前瞻性研究的 Meta 分析显示, 吸烟使糖尿病患者全因死亡风险增加 48%, 冠心病风险增加 54%, 脑卒中风险增加 44%, 心肌梗死风险增加 52% [48]。有报道指出, 吸烟对糖尿病患者的骨密度也会产生不利影响, 造成骨质疏松风险增加[49]。一项关于糖尿病中年男性吸烟与骨密度(BMD)改变的关系的研究发现, 与非吸烟者相比, 吸烟糖尿病患者股骨颈、大转子区的骨密度均低于不吸烟者(P 均<0.05) [50]。在一篇关于糖尿病性骨质疏松常见危险因素的 Meta 分析中也再次论证了吸烟是 T2DM 伴发骨质疏松的相关危险因素(OR = 1.424; 95% CI: 1.095~1.850) [51]。吸烟对糖尿病患者的影响是多方面的, 烟草中含尼古丁、烟碱等有害物质, 一方面尼古丁可以使糖皮质激素、肾上腺素、生长激素等升糖激素水平上升造成血糖升高, 另一方面烟碱直接或间接刺激破骨细胞表达, 打破骨吸收和骨形成之间平衡, 增加了骨质疏松的风险。研究表明, 骨密度的降低与烟碱的刺激量成正相关, 吸烟作为一个独立于年龄与体质指数的降低骨量的危险因素, 增加了骨折的发生率[52]。因此戒烟对糖尿病患者是至关重要的, 不仅有助于控制血糖也有助于预防骨质疏松, 应该加强对患者戒烟知识的宣教。

4. 定期监测骨密度及骨代谢标志物等指标

目前公认的骨质疏松症的诊断主要基于双能 X 线吸收检测法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)测定的骨密度和/或脆性骨折。WHO 发布的 DXA 测定骨密度分类标准为: T 值 ≥ -1 , 骨量正常; $-2.5 < T$ 值 < -1 , 骨量减少; $T \leq -2.5$, 骨质疏松症; T 值 ≤ -2.5 合并脆性骨折, 严重骨质疏松症(T 值是利用两种不同能量的 x 射线来计算骨密度, 并通过与规范数据库进行比较的结果) [53]。糖尿病病人是骨质疏松的高危人群, 定期监测骨密度有助于早期发现骨量变化, 采取有效防治措施抑制骨质疏松进展。其他可以反映全身骨代谢情况的指标, 包括骨代谢标志物水平和一些基于影像学的检查, 如定量计算机断层照相术(quantitative computed tomography, QCT)、外周 QCT (peripheral quantitative computed tomography, pQCT)和定量超声(quantitative ultrasound, QUS)等, 也可以作为预测骨质疏松的依据, 有助于预测骨丢失速率、评估骨折风险、了解病情进展、选择干预措施等。定期监测骨密度等指标是预防糖尿病患者骨质疏松的重要举措, 但目前尚无指南明确规定监测的时间及频率等, 仍需要更多临床研究和探讨。

糖尿病骨质疏松重在预防, 但目前预防糖尿病骨质疏松的知识相对缺乏, 以上是在查阅了大量文献后分别从药物应用、生活方式以及定期监测三大方面总结了糖尿病患者预防骨质疏松的方法, 可供临床参考, 未来仍需要更多的研究探索, 以期总结出更完整的预防体系造福于广大糖尿病患者。

参考文献

- [1] 熊雪松, 余显霞. 2 型糖尿病与骨质疏松症相关性研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(1): 130-135.
- [2] Li, Y.Z., Teng, D., Shi, X.G., *et al.* (2020) Prevalence of Diabetes Recorded in Mainland China Using 2018 Diagnostic Criteria from the American Diabetes Association: National cross Sectional Study. *British Medical Journal*, **369**, m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>
- [3] Notarnicola, A., *et al.* (2016) Epidemiology of Diabetes Mellitus in the Fragility Fracture Population of a Region of Southern Italy. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **30**, 297-302.
- [4] Junk, J.K., *et al.* (2012) Fracture Incidence and Risk of Osteoporosis in Female Type 2 Diabetic Patients in Korea. *Diabetes & Metabolism Journal*, **36**, 144-150. <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.2.144>
- [5] de Liefde, I.I., van der Klift, M., de Laet, C.E., van Daele, P.L., Hofman, A. and Pols, H.A. (2005) Bone Mineral Density and Fracture Risk in Type-2 Diabetes Mellitus: The Rotterdam Study. *Osteoporosis International*, **16**, 1713-1720. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1909-1>
- [6] Ottenbacher, K.J., Ostir, G.V., Peek, M.K., Goodwin, J.S. and Markides, K.S. (2002) Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Hip Fracture in Mexican American Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*, **57**, M648-M653.
- [7] Strotmeyer, E.S., Cauley, J.A., Schwartz, A.V., *et al.* (2005) Nontraumatic Fracture Risk with Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glucose in Older White and Black Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Archives of Internal Medicine*, **165**, 1612-1617. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.14.1612>
- [8] 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.
- [9] Viscoli, C.M., Inzucchi, S.E., Young, L.H., *et al.* (2017) Pioglitazone and Risk for Bone Fracture. Safety Data from a Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 914-922.
- [10] Ye, Y.L., Zhao, C.H., Liang, J., *et al.* (2018) Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Bone Metabolism and Fracture Risk. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 1517. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01517>
- [11] Lecka-Czernik, B. (2017) Diabetes, Bone and Glucose-Lowering Agents: Basic Biology. *Diabetologia*, **60**, 1163-1169. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4269-4>
- [12] Mai, Q.G., Zhang, Z.M., Xu, S., *et al.* (2011) Metformin Stimulates Osteoprotegerin and Reduces RANKL Expression in Osteoblasts and Ovariectomized Rats. *Journal of Cellular Biochemistry*, **112**, 2902-2909. <https://doi.org/10.1002/jcb.23206>
- [13] Schurman, L., McCarthy, A.D., Sedlinsky, C., *et al.* (2008) Metformin Reverts Deleterious Effects of Advanced Glycation End-Products (AGEs) on Osteoblastic Cells. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, **116**, 333-340.
- [14] Starup-Linde, J., Gregersen, S., Frost, M., *et al.* (2017) Use of Glucose-Lowering Drugs and Risk of Fracture in Pa-

- tients with Type 2 Diabetes. *Bone*, **95**, 136-142.
- [15] Monami, M., Cresci, B., Colombini, A., *et al.* (2008) Bone Fractures and Hypoglycemic Treatment in Type 2 Diabetic Patients: A Case-Control Study. *Diabetes Care*, **31**, 199-203. <https://doi.org/10.2337/dc07-1736>
- [16] Campbell, J.E. and Drucker, D.J. (2013) Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Metabolism*, **17**, 819-837.
- [17] Nuche-Berenguer, B., Moreno, P., Portal-Núñez, S., *et al.* (2010) Exendin-4 Exerts Osteogenic Actions in Insulin-Resistant and Type 2 Diabetic States. *Regulatory Peptides*, **159**, 61-66.
- [18] Nuche-Berenguer, B., Portal-Núñez, S., Moreno, P., *et al.* (2010) Presence of a Functional Receptor for GLP-1 in Osteoblastic Cells, Independent of the cAMP-Linked GLP-1 Receptor. *Journal of Cellular Physiology*, **225**, 585-592. <https://doi.org/10.1002/jcp.22243>
- [19] Ma, X., Meng, J.R., Jia, M., *et al.* (2013) Exendin-4, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Prevents Osteopenia by Promoting Bone Formation and Suppressing Bone Resorption in Aged Ovariectomized Rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, **28**, 1641-1652. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1898>
- [20] Papazafiropoulou, A., Papanas, N., Pappas, S., *et al.* (2014) Role of Endogenous GLP-1 and Its Agonists in Osteopenia and Osteoporosis: But We Little Know Until Tried. *Current Diabetes Reviews*, **10**, 43-47. <https://doi.org/10.2174/1573399810666140217114848>
- [21] Bunck, M.C., Eliasson, B., Cornér, A., *et al.* (2011) Exenatide Treatment Did Not Affect Bone Mineral Density Despite Body Weight Reduction in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **13**, 374-377. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01355.x>
- [22] Monami, M., Dicembrini, I., Antenore, A., *et al.* (2011) Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Diabetes Care*, **34**, 2474-2476. <https://doi.org/10.2337/dc11-1099>
- [23] Hegazy, S.K. (2015) Evaluation of the Anti-Osteoporotic Effects of Metformin and Sitagliptin in Postmenopausal Diabetic Women. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **33**, 207-212. <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0581-y>
- [24] Bunck, M.C., Poelma, M., Eekhoff, E.M., *et al.* (2012) Effects of Vildagliptin on Postprandial Markers of Bone Resorption and Calcium Homeostasis in Recently Diagnosed, Well-Controlled Type 2 Diabetes Patients. *Journal of Diabetes*, **4**, 181-185. <https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2011.00168.x>
- [25] Sbaraglini, M.L., Molinuevo, M.S., Sedlinsky, C., *et al.* (2014) Saxagliptin Affects Long-Bone Microarchitecture and Decreases the Osteogenic Potential of Bone Marrow Stromal Cells. *European Journal of Pharmacology*, **727**, 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.01.028>
- [26] Ma, P., Gu, B., Ma, J., Lingling, E., 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.
- [27] Fronczek-Sokół, J. and Pytlik, M. (2014) Effect of Glimepiride on the Skeletal System of Ovariectomized and Non-Ovariectomized Rats. *Pharmacological Reports*, **66**, 412-417. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2013.12.013>
- [28] Ma, P., Xiong, W., Liu, H.C., Ma, J.L., Gu, B. and Wu, X. (2011) Extrapancreatic Roles of Glimepiride on Osteoblasts from Rat Mandibular Bone *in Vitro*: Regulation of Cytodifferentiation through PI3-Kinases/Akt Signalling Pathway. *Archives of Oral Biology*, **56**, 307-316. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.10.009>
- [29] Kanazawa, I., Yamaguchi, T., Yamamoto, M. and Sugimoto, T. (2010) Relationship between Treatments with Insulin and Oral Hypoglycemic Agents versus the Presence of Vertebral Fractures in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **28**, 554-560. <https://doi.org/10.1007/s00774-010-0160-9>
- [30] Adila, M., Ali Khana, R., Kalama, A., Venkatab, S.K., Kandhareb, A.D., Ghoshb, P. and Sharmaa, M. (2017) Effect of Anti-Diabetic Drugs on Bone Metabolism: Evidence from Preclinical and Clinical Studies. *Pharmacological Reports*, **69**, 1328-1340. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.05.008>
- [31] Thomas, D., Ng, K. and Insulin Best, J. (1997) Bone: A Clinical and Scientific Review. *Endocrinology and Metabolism*, **4**, 5-17.
- [32] Cornish, J., Callon, K. and Reid, I. (1996) Insulin Increases Histomorphometric Indices of Bone Formation *in Vivo*. *Calcified Tissue International*, **59**, 492-495.
- [33] Pastor, M.C., Lopez-Ibarra, P., Escobar-Jimenez, F., Pardo, M.S. and Garcia-Cervigon, A. (2000) Intensive Insulin Therapy and Bone Mineral Density in Type 1 Diabetes Mellitus: A Prospective Study. *Osteoporosis International*, **11**, 455-459. <https://doi.org/10.1007/s001980070114>
- [34] Dennison, E.M., Syddall, H.E., Aihie Sayer, A., Craighead, S., Phillips, D.I. and Cooper, C. (2004) Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated with Increased Axial Bone Density in Men and Women from the Hertfordshire Cohort Study: Evidence for an Indirect Effect of Insulin Resistance. *Diabetologia*, **47**, 1963-1968. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1560-y>
- [35] 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>
- [36] 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>
- [37] Mieczkowska, A., Baslé, M.F., Chappard, D. and Mabileau, G. (2012) Thiazolidinediones Induce Osteocyte Apoptosis by a G Protein-Coupled Receptor 40-Dependent Mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 23517-23526.
- [38] Mabileau, G., Mieczkowska, A. and Edmonds, M. (2010) Thiazolidinediones Induce Osteocyte Apoptosis and Increase Sclerostin Expression. *Diabetic Medicine*, **27**, 925-932. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03048.x>
- [39] Ayus, J.C., Negri, A.L., Kalantar-Zadeh, K. and Moritz, M.L. (2012) Is Chronic Hyponatremia a Novel Risk Factor for Hip Fracture in the Elderly? *Nephrology Dialysis Transplantation*, **27**, 3725-3731. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs412v>
- [40] Taylor, S.I., Blau, J.E. and Rother, K.I. (2015) Possible Adverse Effects of SGLT2 Inhibitors on Bone. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **3**, 8-10. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70227-X)
- [41] Schwartz, A.V. (2017) Efficacy of Osteoporosis Therapies in Diabetic Patients. *Calcified Tissue International*, **100**, 165-173. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0177-8>
- [42] Schwartz, A.V., Pavo, I., Alam, J., Disch, D.P., Schuster, D., Harris, J.M. and Krege, J.H. (2016) Teriparatide in Patients with Osteoporosis and Type 2 Diabetes. *Bone*, **91**, 152-158. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.06.017>
- [43] Murray, T.M. (1988) The Importance of Calcium in Osteoporosis Prevention. Official Position of the Osteoporosis Society of Canada. *Osteoporosis Society of Canada Bulletin for Physicians*, **1**, 2-6.
- [44] Baeke, F., Gysemans, C., Korf, H., *et al.* (2010) Vitamin D Insufficiency: Implications for the Immune System. *Pediatric Nephrology*, **25**, 1597-1606. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1452-y>
- [45] 张永文. 糖尿病膳食指南八条建议[J]. 家庭医学(下), 2019(11): 26-27.
- [46] Colberg, S.R., Sigal, R.J., Yardley, J.E., *et al.* (2016) Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, **39**, 2065-2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
- [47] 邹冬梅, 冯平. 运动疗法对 2 型糖尿病老年患者骨质疏松情况的预防效果[J]. 基础医学与调查报告, 2020, 7(28): 281-282.
- [48] Qin, R., Chen, T., Lou, Q.Q., *et al.* (2013) Excess Risk of Mortality and Cardiovascular Events Associated with Smoking among Patients with Diabetes: Meta-Analysis of Observational Prospective Studies. *International Journal of Cardiology*, **167**, 342-350.
- [49] 刘凤娟, 周慧敏, 徐绍娟. 吸烟对老年男性糖尿病患者骨密度的影响[J]. 中国骨质疏松杂志. 2012, 18(9): 808-810.
- [50] 张洪霞, 刘丽红, 龚雄辉. 吸烟对中年男性糖尿病患者骨含量影响的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(4): 427-428.
- [51] 姚坤, 侯丽艳, 姜丽平, 刘晓芳, 张聪, 汪源. 糖尿病性骨质疏松常见危险因素 Meta 分析[J]. 中国保健营养, 2019, 29(16): 8-9.
- [52] 陈一萍, 李芳渊, 楼晓君, 陈锦平, 边平达. 老年男性吸烟与骨转换标志物、骨密度和骨质疏松性骨折风险的关系[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(1): 15-17.
- [53] 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(2017) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(10): 890-913.