

Study on the Mechanism about the Effect of Diabetes Mellitus on the Occurrence of Frozen Shoulder

Zengshuai Han¹, Yi Zhang², Tengbo Yu²

¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: 820496280@qq.com

Received: Aug. 3rd, 2020; accepted: Aug. 21st, 2020; published: Aug. 28th, 2020

Abstract

With the continuous acceleration of the aging process of the population, the prevalence rate of frozen shoulder is increasing year by year, and a large number of patients are accompanied by diabetes. The occurrence of frozen shoulder with diabetes often has serious symptoms and poor prognosis, which has become a major challenge for clinicians. In this paper, we discussed the related mechanisms of diabetic patients affecting the occurrence of frozen shoulder by reviewing the literature, from the aspects of high prevalence rate of frozen shoulder in diabetic patients, diabetes microcirculation disturbance, pro-inflammatory fibrosis factor, vascular endothelial growth factor and advanced glycation end products, in order to improve the management effect of frozen shoulder in diabetic patients and find new treatment methods.

Keywords

Frozen Shoulder, Diabetes, Incidence Rate, Mechanism, Review

糖尿病影响冻结肩发生的相关机制研究

韩增帅¹, 张益², 于腾波²

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

Email: 820496280@qq.com

收稿日期: 2020年8月3日; 录用日期: 2020年8月21日; 发布日期: 2020年8月28日

摘要

随着人口老龄化进程的不断加快,冻结肩的患病率逐年升高,其中很大一部分患者同时伴有糖尿病。伴有糖尿病冻结肩的发生往往症状严重,治疗预后效果比较差,成为临床医师的一大挑战。本文通过回顾文献,从糖尿病患者冻结肩的高患病率及糖尿病微循环障碍、促炎症纤维化因子、血管内皮生长因子、糖基化终末产物几个方面,探讨了糖尿病患者影响冻结肩发生的相关机制,以提高糖尿病患者冻结肩的管理效果和新治疗方法的开发研究。

关键词

冻结肩, 糖尿病, 发病率, 机制, 综述

Copyright © 2020 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

冻结肩,最早是在1872年被法国病理学家Duplay提出,当时更习惯称“孟肱关节炎”或“肩关节周围炎”,后来Codman认为“冻结肩”应该成为规范化标准,用来描述肩关节周围软组织炎症及伴有疼痛的肩功能活动障碍这一临床疾病,到1945年,Neviaser又提出了“粘连性肩关节囊炎”这一概念。最近几年关于冻结肩定义的争论仍然火热,大部分学者一致认为,“肩部僵硬”仅作为一医学术语,用来描述肩关节活动受限,“冻结肩”特指原发性特发性冻结肩,不再推荐使用“粘连性肩关节囊炎”、“肩周炎”此等概念[1][2]。据[3][4]统计,冻结肩在50岁到60岁年龄人群中的患病率达2%~5%,女性多发,两侧发病率无明显差别,临床上以肩关节夜间疼痛和外旋、外展、内旋活动受限为主要症状,严重影响生活质量。对于冻结肩发病机制一直是一个热门话题,从病理方面分析炎症介质、纤维化因子、免疫细胞、神经血管因子、细胞生长因子的改变到研究内分泌因素高血糖、高血脂、甲状腺功能、骨质疏松与冻结肩发生的关系[2][3][4][5],糖尿病相关的冻结肩在人群中患病率之高应该得到临床重视。

2. 糖尿病冻结肩患病率

既往的研究发现,糖尿病患者并发冻结肩的概率是正常人的2~4倍。最近,Zreik NH [6]通过检索文献,从5411篇文献中确定18篇进行了数据分析,糖尿病患者发生粘连性肩关节囊炎的概率增加到了5倍,并且在糖尿病患者中粘连性关节囊炎的总患病率达13.4%。Inayat Faisal [7]调查了巴基斯坦地区80名糖尿病患者的冻结肩的患病情况,其中33名患者诊断为冻结肩,占41.2%,女性发病率比男性高2.66倍。另一研究在216名糖尿病患者中通过刮痕实验诊断出195名冻结肩患者,患病率高达90.3%,其中糖尿病病程在1~5年之间的占32.3%,在5~10年之间的占33.8% [8]。一项关于1型糖尿病患者骨骼肌肉并发症的调查,同样证实了冻结肩为最常见的部位[9]。尽管受样本含量不同,样本含量太小,降糖药物和胰岛素影响,病程的长短不一,年龄阶段的不一致等不同因素的影响,糖尿病患者冻结肩的患病率未得到一个具体的概念,但统一的高度相关患病率为临床医师的诊疗和预防带来了警示作用,故了解糖尿病如何影响冻结肩的发生,有助于糖尿病患肩的预防及新治疗方法的研究进展。

3. 影响机制

3.1. 糖尿病微循环障碍

糖尿病患者发生大血管、微血管及神经损害造成心脏、肾脏、眼等多器官功能障碍已达成共识。其中大血管主要表现为动脉粥样硬化，管壁增厚，伴有血液黏稠度增加，易形成血栓阻塞血管，导致循环障碍[10]。

微血管病变首先则由于血液中过高的葡萄糖与血红蛋白结合形成葡萄糖化血红蛋白，沉积在毛细血管基底膜中，使基底膜增厚，弹性下降，通透性改变，影响组织微循环。李慎军[11]在一项糖尿病肾病基底膜成分的改变研究中也证实了正常人毛细血管基底膜的厚度大约 100~600 nm，而糖尿病患者毛细血管的基底膜厚度可达 2500 nm。基底膜的增厚使管腔狭窄，血流减少，增加了营养物质和血氧成分的弥散障碍，引起组织缺血缺氧。另外，微循环中的毛细血管内皮细胞是血糖非酶糖基化首要的靶细胞，张宏[12]等人在糖尿病肌病显微结构的研究中发现，骨骼肌细胞中毛细血管内皮细胞崩解、破碎，形成“无细胞性血管”，组织“无灌注”状态，加重了微循环障碍。同时，组织缺血缺氧又会导致乳酸、缓激肽等代谢物质的堆积，进一步刺激疼痛神经末梢，引起肌肉收缩挤压血管，加重组织缺血，如此往复形成恶性循环[11]。

肩关节滑膜具有丰富的微循环血管网，可以产生滑液营养关节软骨，微循环障碍可导致滑膜组织退变。肩关节周围肌腱、韧带得不到充足的血液供应，也会出现相应的病理改变。纪晓华[13]在分析糖尿病小鼠形成肩周炎成因的实验中，得到了正常小鼠和糖尿病小鼠肩关节滑膜、软骨、韧带的镜下改变。滑膜绒毛纤维化、滑膜细胞肥大；软骨面粗糙，伴细胞外基质裂开；韧带胶原纤维大量断裂；糖尿病组中出现的异常病理改变与正常组的镜下改变相似，只是在正常小鼠组中出现的概率占 20%，而在糖尿病小鼠组占 70%，由此笔者认为糖尿病引发的肩关节病理改变是微循环障碍引发的正常组织过早的退变过程。

3.2. 糖尿病促进炎症纤维化过程

许多致力于原发性冻结肩的病理机制的研究已经证实了白介素炎症因子、肿瘤坏死因子、基质金属蛋白酶等引起的慢性无菌性炎症反应和纤维化过程是冻结肩的发病机制。多年来一直认为，糖尿病可以引起促炎和纤维化相关的转化生长因子 TGF- β 1 和肿瘤坏死因子 TNF- α 浓度增高[14][15]。进一步探讨糖尿病引起肩关节过早退变可能的原因，推测糖尿病引起的微循环障碍在冻结肩慢性无菌性炎症反应和纤维化过程中起到了推动作用。郝永壮[16]在容纳了 25 只糖尿病模型组大鼠和 20 只正常组大鼠的实验中，同样发现了上述肩关节的病理退变改变，并进一步分析了两组血浆、滑膜、肌腱组织中致痛炎症因子前列腺素 PGE2、纤维化相关的转化生长因子 TGF- β 1 和羟脯氨酸的含量的差异，结果显示，糖尿病模型组血浆中的前列腺素 PGE2、滑膜和肌腱中的转化生长因子 TGF- β 1、冈上肌腱中羟脯氨酸的表达都明显升高。

然而不同的是，Benjamin Kabbabe [17]在收集的 13 例冻结肩，其中 4 例糖尿病患者，与 10 例正常对照组的病例对照研究中，通过受试者滑膜活检发现了不同的观点，纤维化相关的基质金属蛋白酶 MMP1 在糖尿病冻结肩患者中表达较低。同时，他还发现，在糖尿病患者中，滑膜组织中的炎症因子巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF 浓度降低。这一下降原因尚不清楚，但人们认为它会导致单核细胞刺激不足，引起炎症反应减慢、延迟或异常。由于炎症介质白介素 IL-13 被证明在小鼠模型中可以激活完全独立于转化生长因子途径的纤维化过程[18]，而且近年来也有学者提出，在正常的肩关节囊中，用白介素 IL-1 炎性蛋白刺激成纤维细胞可以使其激活标志物“CD48”、“PDPN”显著增加，推测成纤维细胞介导的肩关节囊纤维化粘连与炎症因子的刺激或表达失调有关[4]。因此炎症反应的减慢、延迟和异常可能也是形成

肩关节慢性纤维化的另一个独立因素。

细胞间粘附分子-1 (ICAM-1)在免疫系统介导的炎症反应中起着核心作用。Kim [19]等人发现粘连性肩关节囊炎患者关节囊组织、滑液以及血清中 ICAM-1 的水平明显高于对照组。ICAM-1 可以诱导正常人滑膜细胞增殖,促进关节囊纤维化诱发肩关节粘连。而 ICAM-1 在糖尿病患者中明显升高已得到证实[20] [21],因此这一研究为糖尿病和肩关节粘连之间提供了另一种潜在的促炎纤维化分子机制。

糖尿病患者促进肩关节囊炎症纤维化过程的另一个因素是肥胖。有研究在冻结肩关节囊的标本中发现脂肪细胞数量增加,认为脂肪细胞分泌的瘦素、白介素炎症因子也参与了冻结肩的发生[22]。糖尿病患者往往伴发肥胖,脂肪细胞过度分泌的白介素 IL-6 和肿瘤坏死因子 TNF- α 与炎症的维持和滑膜结缔组织纤维化有关[23] [24]。此外,脂肪细胞分泌的脂肪酸也可以上调炎症因子的表达,并且促进中性粒细胞的激活,中性粒细胞分泌 TNF- α 和 IL-6,又具有一定的胰岛素抵抗作用,影响糖尿病的病程,维持炎症纤维化的过程[25] [26]。

3.3. 糖尿病促进血管内皮生长因子 VEGF 表达

冻结肩最常见的关节镜下病理改变是关节囊及喙肱韧带增厚挛缩,滑膜肥厚、滑膜血管炎及肩袖间隙血管肉芽组织增生。血管炎及血管肉芽组织增生与血管再生有关,血管再生受多种细胞因子的调控,其中血管内皮生长因子(VEGF)是控制血管内皮细胞再生最强的生长因子,在组织缺血缺氧状态下表达最明显。VEGF 是一种结合糖蛋白分子,可以增强血管通透性,诱导蛋白酶表达和内皮细胞、单核细胞的迁移,这些过程都与新血管的再生有关。

许多研究证明,血管内皮生长因子在糖尿病引发的滑膜血管增生、肩关节囊挛缩中发挥着重要作用。Akiyoshi Handa [27]将 67 名肩袖撕裂伴明显被动活动受限患者分成 14 名糖尿病患者组和 53 名非糖尿病患者组分析 VEGF 是否参与了肩关节囊挛缩的发生。检测肩峰下滑囊 VEGFmRNA 表达结果发现,14 名糖尿病患者全部都有表达,53 名非糖尿病患者有 37 名表达。此外 VEGF 亚型 121 和 165 在糖尿病组和非糖尿病组中的表达具有明显的统计学差异。因此推测 VEGF121 和 165 两亚型可能通过促进糖尿病合并肩袖撕裂患者滑膜增生和新生血管生成参与了肩关节囊挛缩的发生。为了进一步探讨糖尿病冻结肩患者中 VEGF 引起了滑膜增生和新生血管生成,在一项容纳了 11 名糖尿病冻结肩患者和 5 名常规患者肩关节镜获取的滑膜组织标本的对比分析中,所有糖尿病患者中均可发现肥厚充血性滑膜炎,利用 CD34 染色发现糖尿病组滑膜组织血管密度明显大于对照组,同时 VEGF 蛋白的表达在糖尿病冻结肩中同样高于对照组。故而作者认为分泌 VEGF 的确是诱导糖尿病冻结肩滑膜增生及新生血管生成的因素之一[28]。同样,张宇明在糖尿病大鼠肩袖间隙的滑膜组织中也发现了高度表达的 VEGF 和高密度的血管数量[29]。糖尿病促进 VEGF 表达的原因尚未完全清楚,已证实的有糖尿病并发症相关的几个因素,包括晚期糖基化终产物、血管紧张素 II、活性氧和蛋白激酶 C²⁹。

3.4. 糖尿病促进糖基化终末产物 AGEs 升高

AGEs 是还原糖(葡萄糖、果糖、半乳糖)与氨基酸、脂类和核酸反应形成的一组多种类的异质分子,该反应不需要酶的催化,因此称非酶糖基化反应[30]。虽然此反应在衰老过程中持续发生,但糖尿病可以加速对蛋白质氨基酸残基的糖基化,形成 AGEs 的过度积累。有研究表明,葡萄糖苷是胶原蛋白中最丰富的一种 AGEs 交联剂,其浓度在对照组 100 岁时,达到 2000 pmol/mg,而在 30~40 岁糖尿病患者中高达 4000 pmol/mg [31]。AGEs 对组织细胞造成一定的负面效应体现在:首先,对细胞内蛋白的修饰,损伤细胞功能;对细胞外基质胶原蛋白糖基化,导致胶原纤维的交联;促进血管壁基质蛋白和胶原蛋白发生交联,引起血管壁纤维化、顺应性降低。其次,它们与细胞表面的 AGEs 结合受体相互作用,激活了

几条关键的分子通路, 包括通过产生活性氧而激发促氧化作用, 以及通过 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 信号进一步促进炎症活动。最后, AGEs 还可以通过氧化应激促进细胞的凋亡[32] [33] [34]。

近年来, AGEs 在糖尿病引起肩关节囊粘连过程中的作用引起广泛研究。长期暴露于高血糖中的胶原蛋白与 AGEs 作用发生共价交联, 引起细胞外基质胶原纤维超微结构改变, 导致胶原硬度增加, 被一致认为是肩关节僵硬的潜在机制之一[35] [36]。Kyu Rim [22] 设计了 8 名原发性冻结肩患者和以 6 名不稳定肩关节患者和 8 名肩袖撕裂患者为对照的研究, 发现冻结肩患者关节囊纤维区成纤维细胞增生, 滑膜下血管增多, 通过免疫荧光染色和化学组织分析, 冻结肩中的 AGEs 比对照组增强。AGEs 的过度表达可能是原发性冻结肩成纤维细胞增生和胶原基质沉积的原因。糖尿病既然可以加速 AGEs 的积累, 便不可忽视 AGEs 在糖尿病冻结肩发生中的影响。令人惊讶的是, 在 1 型糖尿病手、肩、背部僵硬与皮肤胶原 AGEs 的研究中, 葡萄糖作为最常见的与胶原交联形成 AGEs 的交联剂, 并未证实与肩关节僵硬有关。而是羟甲基赖氨酸二聚体和五聚氰胺这两种含量较少的交联剂与关节僵硬呈现正相关关系[37], 推测原因可能与取样组织部位的不同有关。但是该研究的结果同样支持了糖尿病患者 AGEs 与胶原的交联增加了关节周围结缔组织的粘连, 引起了关节僵硬。

另外, AGEs 与其结合受体(RAGE)结合通过 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 途径促进炎症活动是引起冻结肩的另一因素。有研究证明, 在糖尿病相关并发症中, AGEs 与 RAGE 的结合, 激活 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 途径, 可以上调成纤维细胞 IL-6 和粘附分子 ICAM-1 的表达, 加重炎症反应[38]。Toshihisa Yano [39] 等人将研究者分为 33 名严重冻结肩组和 25 名肩袖撕裂对照组, 取喙肱韧带和孟肱下韧带组织, 分别检测 RAGE、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 、IL-1B、IL-6、ICAM-1 等细胞因子基因的表达以及 RAGE、羟甲基赖氨酸和五聚氰胺的免疫活性。其结果发现冻结肩患者组中 RAGE、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 及炎症因子显著高于对照组, 其中, 两组比较中, RAGE 在喙肱韧带组织的 $p = 0.06$, 孟肱下韧带组织的 $p = 0.16$, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 在孟肱下韧带组织中 $p = 0.35$, IL-6 在喙肱韧带组织中 $p = 0.44$, IL-1B 在喙肱韧带组织中的 $p = 0.11$, 都具有明显的统计学差异。RAGE 和羟甲基赖氨酸免疫活性明显强于对照组, 而五聚氰胺的免疫活性较对照组弱。该明显的统计学差异表明, 羟甲基赖氨酸形成的 AGEs 结合其受体激活 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 途径与冻结肩的发生相关。

4. 结语

糖尿病患者影响冻结肩发生的机制既可以单独作用, 又可以相互联系。例如, 微循环障碍可以促进炎症纤维化因子的表达, 同时又是血管内皮生长因子表达的最强刺激因素; 糖基化终末产物影响血管内皮因子表达的同时, 也可以作用于血管壁结构, 引起微循环障碍。由于糖尿病增加了冻结肩患者管理和治疗的难度, 因此了解其发生机制有助于对糖尿病冻结肩患者早期预防、早期诊断、早期治疗, 不仅可以大大节省医疗成本, 还可以使患者得到更好的疗效。然而该研究机制在指导临床工作过程中, 有多种干扰因素。糖尿病患者往往高龄, 且伴有高脂血症、高尿酸血症等代谢因素紊乱, 而且各种代谢因素之间相互作用、相互影响, 剥离其他的代谢紊乱因素而单独确认血糖水平对冻结肩的影响比较困难, 以后的研究需要进一步发现其他代谢因素与糖尿病之间的相互作用及冻结肩之间的关联, 更好地为指导临床开发更完善的治疗措施。

参考文献

- [1] Tsutomu, K., Hiroshi, K., Hirotaka, S., *et al.* (2019) Representative Survey of Frozen Shoulder Questionnaire Responses from the Japan Shoulder Society: What Are the Appropriate Diagnostic Terms for Primary Idiopathic Frozen Shoulder, Stiff Shoulder or Frozen Shoulder? *Journal of Orthopaedic Science*, **24**, 631-635. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2018.12.012>
- [2] Degenhardt, H., *et al.* (2019) Primary (Idiopathic) Shoulder Stiffness: Definition, Disease Progression, Epidemiology

- and Etiology. *Unfallchirurg*, **122**, 917-924. <https://doi.org/10.1007/s00113-019-0703-z>
- [3] 王玥, 党晓谦, 王坤正, 王建华. 原发性冻结肩发病的分子机制及研究现状[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014, 8(1): 113-115.
- [4] Akbar, M., McLean, M., Garcia-Melchor, E., et al. (2019) Fibroblast Activation and Inflammation in Frozen Shoulder. *PLoS ONE*, **14**, e0215301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215301>
- [5] 李林, 汪方, 李立, 李鸣. 原发性冻结肩病理机制及治疗方案的研究进展[J]. 中华肩肘外科电子杂志, 2019, 7(2): 178-181.
- [6] Zreik, N.H., Malik Rayaz, A. and Charalambous, C.P. (2016) Adhesive Capsulitis of the Shoulder and Diabetes: A Meta-Analysis of Prevalence. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, **6**, 26-34. <https://doi.org/10.11138/mltj/2016.6.1.026>
- [7] Inayat, F., Ali Nouman, S., Shahid, H. and Younus, F. (2017) Prevalence and Determinants of Frozen Shoulder in Patients with Diabetes: A Single Center Experience from Pakistan. *Cureus*, **9**, e1544. <https://doi.org/10.7759/cureus.1544>
- [8] Alhashimi, R.A.H. (2018) Analytical Observational Study of Frozen Shoulder among Patients with Diabetes Mellitus. *Joints*, **6**, 141-144. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676105>
- [9] Picard, S., Vasilevski, D. and Fagherazzi, G. (2019) Musculoskeletal Disorders in Patients with Type 1 Diabetes: An Understudied Group of Diabetes Complications That Deserves Further Investigation. *Diabetes & Metabolism*, **46**, 177-178. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.01.009>
- [10] 张永泉, 王平. 糖尿病微血管病变对冻结肩发病因素影响的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(6): 1359-1362.
- [11] 李慎军, 张忠辉. 糖尿病肾病基底膜成分的改变[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2000, 20(3): 132-135.
- [12] 张宏, 白景文, 于德民, 谢云, 田原, 赵刚, 王家弛. 糖尿病性肌病的超微病理结构及可能机理[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(6): 326-329.
- [13] 纪晓华. 糖尿病对肩周炎成因影响的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2008.
- [14] Bunker, T.D., Reilly, J., Baird, K.S. and Hamblen, D.L. (2000) Expression of Growth Factors, Cytokines and Matrix Metalloproteinases in Frozen Shoulder. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, **82**, 768-773. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.82B5.0820768>
- [15] Qiao, Y.-C., Chen, Y.-L., Pan, Y.-H., Ling, W., Tian, F., Zhang, X.-X. and Zhao, H.-L. (2017) Changes of Transforming Growth Factor Beta 1 in Patients with Type 2 Diabetes and Diabetic Nephropathy: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **96**, e6583. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006583>
- [16] 郝永壮, 张宇明, 高刚, 卫小春. 糖尿病大鼠肩关节病理改变及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(12): 2811-2813.
- [17] Benjamin, K., Satish, R. and Martin, R. (2010) Cytogenetic Analysis of the Pathology of Frozen Shoulder. *International Journal of Shoulder Surgery*, **4**, 75-78. <https://doi.org/10.4103/0973-6042.76966>
- [18] Mallika, K., Matthias, H., Mary, L., Allen, W., Cheever, S.J., Davies, J.H., McKerrow, L.M., Wakefield, J.J. and Letterio, T.A.W. (2004) IL-13 Activates a Mechanism of Tissue Fibrosis That Is Completely TGF- β Independent. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **173**, 4020-4029. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.6.4020>
- [19] Kim, Y.-S., Kim, J.-M., Lee, Y.-G., Hong, O.-K., Kwon, H.-S. and Ji, J.-H. (2013) Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1, CD54) Is Increased in Adhesive Capsulitis. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, **95**, e181-e188. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00525>
- [20] Clausen, P., Jacobsen, P., Rossing, K., Jensen, J.S., Parving, H.H. and Feldt-Rasmussen, B. (2000) Plasma Concentrations of VCAM-1 and ICAM-1 Are Elevated in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus with Microalbuminuria and Overt Nephropathy. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, **17**, 644-649. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00347.x>
- [21] Kado, S. and Nagata, N. (1999) Circulating Intercellular Adhesion Molecule-1, Vascular Cell Adhesion Molecule-1, and E-Selectin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **46**, 143-148. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(99\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(99)00083-2)
- [22] Kyu, R., Hwang, G.A.C., Murrell, N.L., Millar, F., Bonar, P. and Lam, J.R. (2016) Advanced Glycation End Products in Idiopathic Frozen Shoulders. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, **25**, 981-988. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2015.10.015>
- [23] Spite, M., Clària, J. and Serhan, C.N. (2014) Resolvins, Specialized Proresolving Lipid Mediators, and Their Potential Roles in Metabolic Diseases. *Cell Metabolism*, **19**, 21-36. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.10.006>
- [24] Welty, F.K., Alfaddagh, A. and Elajami, T.K. (2016) Targeting Inflammation in Metabolic Syndrome. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **167**, 257-280. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.017>

- [25] Audrey, M.T., Svetlana, N., Anh-Khoi, F., Donna, N., *et al.* (2007) A Subpopulation of Macrophages Infiltrates Hypertrophic Adipose Tissue and Is Activated by Free Fatty Acids via Toll-Like Receptors 2 and 4 and JNK-Dependent Pathways. *The Journal of Biological Chemistry*, **282**, 35279-35292. <https://doi.org/10.1074/jbc.M706762200>
- [26] Glass, C.K. and Olefsky, J.M. (2012) Inflammation and Lipid Signaling in the Etiology of Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, **15**, 635-645. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.001>
- [27] Handa, A., Gotoh, M., Hamada, K., Yanagisawa, K., Yamazaki, H., Nakamura, M., Ueyama, Y., Mochida, J. and Fukuda, H. (2003) Vascular Endothelial Growth Factor 121 and 165 in the Subacromial Bursa Are Involved in Shoulder Joint Contracture in Type II Diabetics with Rotator Cuff Disease. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, **21**, 1138-1144. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(03\)00102-5](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(03)00102-5)
- [28] Ryu, J.D., Kirpalani, P.A., Kim, J.M., Nam, K.H., Han, C.W. and Han, S.H. (2006) Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Diabetic Frozen Shoulder. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, **15**, 679-685. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2006.01.002>
- [29] 张宇明, 郝永壮, 高刚, 卫小春. 糖尿病大鼠盂肱关节血管内皮生长因子表达与血管生成的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(5): 1130-1132.
- [30] Svantesson, S.J. and Sven, B. (2009) Characteristics, Formation, and Pathophysiology of Glucosepane: A Major Protein Cross-Link. *Rejuvenation Research*, **12**, 137-148. <https://doi.org/10.1089/rej.2009.0846>
- [31] Monnier, V.M., Sun, W., Sell, D.R., Fan, X.J., Nemet, I. and Genuth, S. (2014) Glucosepane: A Poorly Understood Advanced Glycation End Product of Growing Importance for Diabetes and Its Complications. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **52**, 21-32. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0174>
- [32] Brownlee, M. (2005) The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes*, **54**, 1615-1625. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
- [33] Peppas, M. and Vlassara, H. (2005) Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications: A General Overview. *Hormones (Athens, Greece)*, **4**, 28-37. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.11140>
- [34] Abate, M., Schiavone, C., Salini, V. and Andia, I. (2013) Management of Limited Joint Mobility in Diabetic Patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **6**, 197-207. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S33943>
- [35] Larkin, M.E., Barnie, A., Braffett, B.H., Cleary, P.A., Diminick, L., Harth, J., Gatcomb, P., Golden, E., Lipps, J., Lorenzi, G., Mahony, C. and Nathan, D.M. (2014) Musculoskeletal Complications in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, **37**, 1863-1869. <https://doi.org/10.2337/dc13-2361>
- [36] Lebidz-Odrobina, D. and Kay, J. (2010) Rheumatic Manifestations of Diabetes Mellitus. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, **36**, 681-699. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.008>
- [37] Holte, K.B., Juel, N.G., Brox, J.I., Hanssen, K.F., Fosmark, D.S., Sell, D.R., Monnier, V.M. and Berg, T.J. (2017) Hand, Shoulder and Back Stiffness in Long-Term Type 1 Diabetes; Cross-Sectional Association with Skin Collagen Advanced Glycation End-Products. The Dialong Study. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **31**, 1408-1414. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.06.007>
- [38] Nonaka, K., Kajiura, Y., Bando, M., Sakamoto, E., Inagaki, Y., Lew, J.H., Naruishi, K., Ikuta, T., Yoshida, K., Kobayashi, T., Yoshie, H., Nagata, T. and Kido, J. (2018) Advanced Glycation End-Products Increase IL-6 and ICAM-1 Expression via RAGE, MAPK and NF- κ B Pathways in Human Gingival Fibroblasts. *Journal of Periodontal Research*, **53**, 334-344. <https://doi.org/10.1111/jre.12518>
- [39] Yano, T., Hagiwara, Y., Ando, A., Kanazawa, K., Koide, M., Sekiguchi, T., Itaya, N., Onoki, T., Suzuki, K., Tsuchiya, M., Sogi, Y., Yabe, Y. and Itoi, E. (2020) RAGE-Dependent NF- κ B Inflammation Processes in the Capsule of Frozen Shoulders. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, **29**, 1884-1891.