

2型糖尿病与骨关节炎的相关进展性研究

孟小芳*, 李桂琼#

重庆医科大学附属第二医院全科医学科, 重庆

收稿日期: 2023年4月9日; 录用日期: 2023年5月3日; 发布日期: 2023年5月10日

摘要

糖尿病和骨关节炎是我国常见病, 发病率逐年升高, 并呈年轻化趋势, 影响生存质量和危害生命健康, 加重个人、社会、国家的医疗负担。越来越多的研究发现糖尿病与骨关节炎密切相关。关于2型糖尿病合并骨关节炎的发病机制, 目前还没有达成共识。本文将对2型糖尿病与骨关节炎的发病机制、治疗的相关进展性研究进行综述, 为2型糖尿病合并骨关节炎的临床诊治提供理论依据。

关键词

糖尿病, 2型, 骨关节炎, 基因

Correlation between Type 2 Diabetes and Osteoarthritis

Xiaofang Meng*, Guiqiong Li#

General Medicine Department, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 9th, 2023; accepted: May 3rd, 2023; published: May 10th, 2023

Abstract

Diabetes and osteoarthritis are common diseases in China. The incidence rate is increasing year by year, and the trend is young, which affects the quality of life and endangers life and health, and increases the medical burden of individuals, society and the country. More and more studies have found that diabetes is closely related to osteoarthritis. There is no consensus on the pathogenesis of type 2 diabetes with osteoarthritis. This article will review the research progress on the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes and osteoarthritis, and provide a theoretical basis for the clinical diagnosis and treatment of type 2 diabetes with osteoarthritis.

*第一作者。

#通讯作者。

Keywords

Diabetes, Type 2, Osteoarthritis, Gene

Copyright © 2023 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

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是多因素引起的慢性退行性疾病, 主要症状为关节疼痛畸形、肌肉萎缩、功能障碍等[1]。OA 与遗传易感性、女性、年龄、肥胖、代谢综合征、创伤等多种因素有关[2]。2022 年我国学者将 OA 分为 5 种亚型: 代谢为主型、负荷为主型、结构为主型、炎症为主型和系统因素型[2]。

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是多病因导致的以糖脂代谢紊乱为表现的一组代谢性疾病。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是最常见的类型, T2DM 可合并多种并发症, 骨骼系统疾病是 DM 的常见并发症之一[3]。

近年来 T2DM 合并 OA 患病率逐年升高[2] [3], 逐渐受到越来越多的关注, 本文将对 T2DM 与 OA 发病机制、治疗相关进展性研究进行综述。

2. T2DM 与 OA 相关性研究

在上个世纪 60 年代, Waine 等[4]发表了第一篇研究 DM 和 OA 关系的文章, 对比 30 例 DM 患者和 30 例非 DM 患者的 6 个解剖部位, 通过统计学分析提示 DM 组膝、踝关节的 OA 发病率高于对照组。Berenbaum 等[5] 2011 年发现代谢综合征与 OA 联系密切, 实验研究提示 DM 组 OA 患病率高于对照组, DM 与 OA 之间可能存在独立的相关性。Schett 等[6]在排除年龄、BMI 等因素后, 研究发现 T2DM 组中出现 OA 的比例高于非 T2DM 组, 认为 T2DM 是严重 OA 发展的一个强有力的独特预测因子。而 Naiomy [7]等实验研究提示 T2DM 与 OA 密切相关, 考虑到 BMI、年龄等多种混杂因素的影响, 认为需进一步研究来明确 T2DM 是否是 OA 的独立风险因素。

3. T2DM 合并 OA 的发病机制

3.1. T2DM 促进 OA 软骨退变

3.1.1. 高血糖

在高血糖情况下, 正常软骨细胞降低表达葡萄糖转运蛋白 GLUT-1, 减少糖进入细胞内[8], 致细胞外葡萄糖蓄积, 通过软骨细胞线粒体的 NADPH 氧化酶、过氧化物酶等代谢, 产生大量活性氧, 产生炎症因子致氧化应激, 促进软骨退变[9]。高血糖可致蛋白质等大分子物质发生非酶糖基化反应, 持续生成、蓄积晚期糖基化终末产物(AGEs) [10], AGEs 可激活软骨受体通过 NF- κ B 和 MAP 激酶通路诱导软骨细胞凋亡[11], AGEs 还刺激软骨细胞增加基质金属蛋白酶类 MMP-3、MMP-13 的生成, 加重软骨的持续降解和重塑[12]。

3.1.2. 高血脂

Kostopoulous 等[13]发现, 软骨细胞内可发生胆固醇代谢紊乱, 胆固醇蓄积分泌炎症因子和诱发过度氧化应激, 导致软骨细胞凋亡。Sekar 等[14]研究发现, 饱和脂肪酸可激活细胞自噬以保护软骨细胞, 而

脂代谢分泌炎症介质, 反过来降低软骨细胞的自噬活动。Choi 等[15]发现, 胆固醇羟化酶-孤儿受体 α (CH25H-CYP7B1-ROR α)轴在 OA 软骨细胞的胆固醇分解代谢中, 促进氧化代谢物和炎症介质的生成, 促进软骨细胞病变。

3.2. T2DM 促进 OA 软骨下骨重塑

Chen 等[16]发现 T2DM 患者存在异常的软骨下骨重塑和微观的结构损伤, 加剧关节软骨的退化。Wang 等[17]通过链脲佐菌素和手术诱导 T2DM + OA 小鼠模型, 研究提示通过破坏和恶化软骨下骨的功能, 包括微结构、化学成分和生物力学性能, 加速了 T2DM 小鼠骨关节炎的进展。David 等[18]认为骨髓病变(BML)作为骨骼疾病的影像学特征之一, 可以作为有关骨关节损伤的预测因子, 金明花等[19]发现软骨下骨 BMLs 病变范围与患者病情正相关。Veronese 等[20]研究发现, T2DM 组的 AGES 在软骨下骨的累积, 较非 DM 组明显增多, AGES 可促进软骨下骨病变。

目前有关糖尿病患者的血脂影响软骨下骨的研究较少, 仍需进一步探究。

3.3. T2DM 促进 OA 滑膜炎症

3.3.1. 高血糖

高血糖可通过氧化应激、感染等促进炎症, 导致滑膜炎, 滑膜细胞分泌 MMP、炎症介质等, 促进软骨炎症; 软骨炎症同时反过来加重滑膜炎, 造成恶性循环[21]。高糖可促进滑膜促血管生成因子表达量增加, 增多新生血管, 聚集大量炎症因子[22]。Tao 等[23]发现小鼠和人类滑膜中有丰富的胰岛素受体表达, 提示 OA 可发生胰岛素抵抗, 加重炎症反应。长期高血糖环境, 滑膜的间充质干细胞(SMSCs)发生代谢紊乱, 其分化增殖功能降低, 减少分泌关节透明质酸, 促进衰老相关表型(SASP)炎症因子的分泌增加, 加重 OA 病变[24]。

3.3.2. 高血脂

Ane 等[25]发现, OA 患者的血清和关节滑液胆固醇含量明显高于对照组; 在 OA 合并高胆固醇患者组中, 关节滑液的炎症因子、分解酶显著高于 OA 对照组。Munter 等[26]发现低密度脂蛋白可通过刺激滑膜细胞, 代谢分泌大量炎症因子。Muneshige 等[27]通过小鼠实验发现, 小鼠滑膜中血小板反应蛋白解整合素金属肽酶-5 (ADAMTS5)、MMP1mRNA 表达量, 高胆固醇组显著高于低胆固醇组, 加重滑膜的炎症反应。

3.4. T2DM 并发症影响 OA

T2DM 肥胖患者初期由机械应力引起, 后期则因炎症、氧化应激等因素, 促进关节病变[28]。糖尿病性周围神经病变可引起感觉减退、消失[3], 甚至导致关节运动受伤和功能障碍。T2DM 的微循环障碍因骨关节的血液、营养供给减少, 造成营养障碍[3], 关节受到损伤感染后难以恢复, 破坏关节结构。T2DM 易合并骨质疏松, 通过内分泌激素代谢障碍使破骨细胞活性增强[29], 参与 OA 病变。

4. T2DM 与 OA 基因研究

近年来基因研究发展迅速, 使医学发展进入了新的历史阶段, 关于 T2DM 和 OA 的基因研究受到越来越多的关注。T2DM 和 OA 均为多基因遗传性疾病, 大量研究证实, 非编码 RNA (ncRNA, 如 miRNA、LncRNA 和 circRNA)在转录、转录后和翻译后的生物过程的调控中发挥着重要作用[30]。Wang 等[31]发现 T2DM 合并 OA 小鼠中 PVT1 (浆细胞瘤可变易位基因 1)表达明显升高, PVT1 通过下调 miR-146a 和激活 TGF- β /SMAD4 信号通路促进小鼠软骨退化。Kim 等[32]发现 T2DM 合并 OA 患者表达过氧化物酶体

生物合成因子 PEX-16 基因, 明显低于非 T2DM 组; 降低小鼠 PEX-16 基因可致 miRNA-223 过度表达。Chuang 等[33]研究发现, 胰岛素抵抗患者的脂肪细胞过度表达 miRNA-223, 可直接降低 GLUT-4 表达水平, 促进高血糖, 加快成骨细胞凋亡。袁长深等[34]分析发现 miRNA-26a-5p、miRNA-27a-3p、miRNA-98-5p、miRNA-34a-5p 的表达量, 可促进 T2DM 和 OA 的发生发展。薛伟等[35]发现 lncRNAs H19 可调节 miR-141、miR-22 表达量, lncRNAs H19 在 T2DM 或 OA 组患者的表达水平均高于正常对照组患者。circRNA 参与 T2DM 和 OA 病理、生理进程, 有研究发现 T2DM 患者二甲双胍通过抑制 microRNA-34a / SIRT1 的通路, 调节软骨细胞衰老和扩散[36]。

5. T2DM 与 OA 的治疗进展

近年来有研究认为部分降糖药物具有骨保护效应, Pan 等[37]发现, 磺脲类第二代药物格列美脲可激活大鼠骨关节的 PI3K/Akt/eNOS 信号转导通路, 促进成骨细胞增殖分化, 促进骨形成, 发挥骨保护作用。邢亨特等[38]分析二甲双胍药物可通过多种途径抑制软骨细胞炎症反应、调节软骨细胞代谢、影响软骨细胞分化。Zhang 等[39]发现胰岛素可与成骨细胞的胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1)结合, 降低炎症反应, 促进 25-羟基维生素 D3 的合成, 促进成骨细胞的增殖和分化。Meurot 等[40]研究发现, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP1-RA)可调节代谢抑制炎症, 对骨折有保护作用, 胰岛素和磺脲类的骨保护作用与 GLP1-RA 相当。

中医学在认识、治疗 T2DM 和 OA 独具特色, 在临床发挥着不可忽视的作用。中医中药、针灸、推拿均立足脏腑功能的整体调节, 起着降糖、调脂、改善并发症的作用[41]。中医的针灸、推拿、膏药等外治法, 有效干预和缓解 OA [42]。内服的中药可通过调节 miRNA, 对 OA 的下游靶基因、炎症因子、信号通路等产生影响, 维持机体内环境平衡, 起到内外兼治的效果[43]。

通过 T2DM 和 OA 的基因研究, 基因治疗在 T2DM 和 OA 中有着巨大的前景, 进一步研究 ncRNA 在 T2DM 和 OA 中的分子机制和作用, 可加深对 T2DM 和 OA 的发病和发展的认识, 对于诊断和治疗 T2DM 和 OA 也具有重要意义。有临床前数据支持使用关节内基因疗法治疗 OA, 目前正在临床试验中, 未来将取得重大进展[44]。

6. 展望

T2DM 和 OA 均是我国常见的慢性疾病, 降低患者个人生存质量, 带来极大的痛苦, 造成家庭、社会的沉重负担。随着越来越多的研究, 发现 T2DM 与 OA 密切相关, 结合我国指南, 考虑 T2DM 合并 OA 发病机制不是单一的因素, 仍需考虑衰老、激素、代谢、炎症、氧化应激和遗传等因素的影响。目前 T2DM 和 OA 的基因表达及治疗引起广泛关注, 基因治疗有着光明的应用前景。T2DM 合并 OA 关系复杂, 其发病机制及诊疗方案, 至今尚未明确, 需进一步在机制、治疗等方面开展研究, 为临床诊治提供理论支持。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心, 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-314.
- [2] 赵彦萍, 林志国, 林书典, 等. 骨关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(10): 1136-1143.
- [3] 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.
- [4] Waite, H., Nevinny, D., Rosenthal, J., et al. (1961) Association of Osteoarthritis and Diabetes Mellitus. *Tufts Folia Medica*, 7, 13-19.
- [5] Berenbaum, F. (2011) Diabetes-Induced Osteoarthritis: From a New Paradigm to a New Phenotype. *Annals of Rheu-*

- matic Diseases*, **70**, 1354-1356. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.146399>
- [6] Schett, G., Kleyer, A., Perricone, C., *et al.* (2013) Diabetes Is an Independent Predictor for Severe Osteoarthritis: Results from a Longitudinal Cohort Study. *Diabetes Care*, **36**, 403-409. <https://doi.org/10.2337/dc12-0924>
- [7] Rios-Arce, N.D., Hum, N.R. and Loots, G.G. (2022) Interactions between Diabetes Mellitus and Osteoarthritis: From Animal Studies to Clinical Data. *JBMR Plus*, **6**, e10626. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10626>
- [8] Mobasheri, A., Neama, G., Bell, S., *et al.* (2002) Human Articular Chondrocytes Express Three Facilitative Glucose Transporter Isoforms: GLUT1, GLUT3 and GLUT9. *Cell Biology International*, **26**, 297-300. <https://doi.org/10.1006/cbir.2001.0850>
- [9] Yutaka, N., Mitsuru, S., Shingo, K., *et al.* (2022) Reduced Dynamic Loads Due to Hip Dislocation Induce Acetabular Cartilage Degeneration by IL-6 and MMP3 via the STAT3/Periostin/NF- κ B Axis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 12207. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16585-6>
- [10] 毛岩, 杨肖, 孙联文. 晚期糖基化终末产物对骨组织生物力学影响的研究进展[J]. 医用生物力学, 2021, 36(5): 811-817.
- [11] Li, Q.X., *et al.* (2021) Hyperglycemia-Induced Accumulation of Advanced Glycosylation End Products in Fibroblast-Like Synoviocytes Promotes Knee Osteoarthritis. *Experimental & Molecular Medicine*, **53**, 1735-1747. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00697-6>
- [12] 高希武, 吴疆, 张帅, 等. 膝关节炎发生发展与糖尿病的相关性研究[J]. 当代医学, 2021, 27(17): 107-108.
- [13] Kostopoulou, F., Gkretsi, V., Malizos, K.N., *et al.* (2012) Central Role of SREBP-2 in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *PLOS ONE*, **7**, e35753. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035753>
- [14] Sekar, S., Wu, X., Friis, T., *et al.* (2018) Saturated Fatty Acids Promote Chondrocyte Matrix Remodeling through Reprogramming of Autophagy Pathways. *Nutrition*, **54**, 144-152. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.02.018>
- [15] Choi, W.-S., Lee, G., Song, W.-H., *et al.* (2019) The CH25H-CYP7B1-ROR α Axis of Cholesterol Metabolism Regulates Osteoarthritis. *Nature*, **566**, 254-258. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0920-1>
- [16] Chen, Y., Huang, Y.-C., Yan, C.H., *et al.* (2017) Abnormal Subchondral Bone Remodeling and Its Association with Articular Cartilage Degradation in Knees of Type 2 Diabetes Patients. *Bone Research*, **5**, Article No. 17034. <https://doi.org/10.1038/boneres.2017.34>
- [17] Wang, H.-J., Giambini, H., Chen, J.-W., *et al.* (2021) Diabetes Mellitus Accelerates the Progression of Osteoarthritis in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice by Deteriorating Bone Microarchitecture, Bone Mineral Composition, and Bone Strength of Subchondral Bone. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 768. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6797>
- [18] Felson, D.T., McLaughlin, S., Goggins, J., *et al.* (2003) Bone Marrow Edema and Its Relation to Progression of Knee Osteoarthritis. *Annals of Internal Medicine*, **139**, 330-336. https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_Part_1-200309020-00008
- [19] 金明花, 马佳宁, 胡冰, 等. 膝关节炎软骨下骨髓病变磁共振成像与临床表现的相关性分析[J]. 安徽医药, 2022, 26(3): 492-495.
- [20] Veronese, N., Cooper, C., Reginster, J.-Y., *et al.* (2019) Type 2 Diabetes Mellitus and Osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **49**, 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.01.005>
- [21] Scanzello, C.R. and Goldring, S.R. (2012) The Role of Synovitis in Osteoarthritis Pathogenesis. *Bone*, **51**, 249-257. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.012>
- [22] 柳椰, 邬波, 马旭, 等. 膝关节骨关节炎患者血清及关节液中 Eotaxin-1、MCP-1 和 VEGF 水平变化与临床意义[J]. 大连医科大学学报, 2021, 43(6): 514-519.
- [23] Gui, T., Lin, Y.K., Huan, S.W., *et al.* (2019) Elevated Expression of ICAM-1 in Synovium Is Associated with Early Inflammatory Response for Cartilage Degeneration in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 13177-13186. <https://doi.org/10.1002/jcb.28592>
- [24] Childs, B.G., Gluscevic, M., Baker, D.J., *et al.* (2017) Senescent Cells: An Emerging Target for Diseases of Ageing. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 718-735. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.116>
- [25] Larrañaga-Vera, A., Lamuedra, A., Pérez-Baos, S., *et al.* (2017) Increased Synovial Lipodystrophy Induced by High Fat Diet Aggravates Synovitis in Experimental Osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **19**, Article No. 264. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1473-z>
- [26] De Munter, W., Van Den Bosch, M.H.J., Slöetjes, A.W., *et al.* (2016) High LDL Levels Lead to Increased Synovial Inflammation and Accelerated Ectopic Bone Formation during Experimental Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **24**, 844-855. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.11.016>
- [27] Muneshige, K., Uchida, K., Kenmoku, T., *et al.* (2022) Elevation of MMP1 and ADAMTS5 mRNA Expression in Glenohumeral Synovia of Patients with Hypercholesterolemia. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **17**, Ar-

- title No. 97. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-02998-6>
- [28] Berenbaum, F. and Walker, C. (2020) Osteoarthritis and Inflammation: A Serious Disease with Overlapping Phenotypic Patterns. *Postgraduate Medicine*, **132**, 377-384. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1730669>
- [29] Deeba, F., Younis, S., Qureshi, N., *et al.* (2021) Effect of Diabetes Mellitus and Anti-Diabetic Drugs on Bone Health—A Review. *Journal of Bioresource Management*, **8**, Article No. 13. <https://doi.org/10.35691/JBM.1202.0187>
- [30] 李震, 李泽晖, 孙赫, 等. 非编码 RNA 在骨关节炎中的研究进展[J]. 实用骨科杂志, 2022, 28(12): 1093-1098.
- [31] Wang, Y.-Z., Liang, S.-K., *et al.* (2021) LncPVT1 Promotes Cartilage Degradation in Diabetic OA Mice by Downregulating miR-146a and Activating TGF- β /SMAD4 Signaling. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **39**, 534-546. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01199-7>
- [32] Kim, D., Song, J., Ahn, C., *et al.* (2014) Peroxisomal Dysfunction Is Associated with Up-Regulation of Apoptotic Cell Death via miR-223 Induction in Knee Osteoarthritis Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Bone*, **64**, 124-131. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.001>
- [33] Chuang, T.-Y., Wu, H.-L., Chen, C.-C., *et al.* (2015) MicroRNA-223 Expression Is Upregulated in Insulin Resistant Human Adipose Tissue. *Journal of Diabetes Research*, **2015**, Article ID: 943659. <https://doi.org/10.1155/2015/943659>
- [34] 袁长深, 官岩兵, 容伟明, 等. 骨关节炎与糖尿病的共同疾病基因及其相关微小 RNA 的筛选与鉴定[J]. 广西医学, 2022, 44(1): 46-50+57.
- [35] 薛伟, 康少英, 郭洪生, 等. lncRNAs H19 在糖尿病骨关节炎软骨下骨中的表达及其意义[J]. 中国医药导报, 2022, 19(20): 25-29.
- [36] Yan, S.J., *et al.* (2023) Metformin Regulates Chondrocyte Senescence and Proliferation through microRNA-34a/SIRT1 Pathway in Osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **18**, Article No. 198. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03571-5>
- [37] Ma, P., Gu, B., Xiong, W., *et al.* (2014) Glimepiride Promotes Osteogenic Differentiation in Rat Osteoblasts via the PI3K/Akt/eNOS Pathway in a High Glucose Microenvironment. *PLOS ONE*, **9**, e112243. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112243>
- [38] 邢亨特, 邱波. 二甲双胍治疗骨关节炎的作用机制研究进展[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 2155-2159.
- [39] Zhang, N., Jiang, H., Bai, Y., *et al.* (2019) The Molecular Mechanism Study of Insulin on Proliferation and Differentiation of Osteoblasts under High Glucose Conditions. *Cell Biochemistry and Function*, **37**, 385-394. <https://doi.org/10.1002/cbf.3415>
- [40] Meurot, C., Jacques, C., Martin, C., *et al.* (2022) Targeting the GLP-1/GLP-1R Axis to Treat Osteoarthritis: A New Opportunity? *Journal of Orthopaedic Translation*, **32**, 121-129. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.02.001>
- [41] 缪卫红. 2 型糖尿病的中医治疗研究进展[J]. 实用老年医学, 2023, 37(2): 116-118+127.
- [42] 张文伟, 郇东旭. 膝关节炎中医外治法研究进展[J]. 江西中医药, 2022, 53(6): 70-72.
- [43] 陈倩文, 赵继荣, 陈祁青, 等. 中医药靶向 miRNA 干预骨关节炎研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022: 1-16.
- [44] Evans, C.H., Ghivizzani, S.C. and Robbins, P.D. (2023) Osteoarthritis Gene Therapy in 2022. *Current Opinion in Rheumatology*, **35**, 37-43. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000918>