

文章编号:1004-7220(2023)04-0831-06

·综述·

2型糖尿病性骨质疏松对骨折风险影响的研究进展

胡小容, 宫赫

(北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 生物力学与力生物学教育部重点实验室, 生物医学工程高精尖创新中心, 北京 100191)

摘要: 2型糖尿病性骨质疏松(type 2 diabetic osteoporosis, T2DOP)是由2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)导致的以骨量减少、骨微结构受损、骨强度降低和骨折风险增加为特征的肌骨系统并发症,早期无症状且发病机制复杂,诊断方法有限,患者的致残率和死亡率高。当前对T2DOP的治疗主要采用抗糖尿病药物和抗骨质疏松药物。本文结合最新相关文献,总结T2DOP的特征、发病机制、诊断方法和治疗方法,探讨T2DOP治疗的未来方向,从而降低骨折风险。

关键词: 2型糖尿病性骨质疏松; 发病机制; 诊断; 治疗; 骨折风险

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.04.029

Research Progress on the Effect of Type 2 Diabetic Osteoporosis on Bone Fracture Risk

HU Xiaorong, GONG He

(Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, Beijing Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

Abstract: Type 2 diabetic osteoporosis (T2DOP) is a musculoskeletal system complication caused by type 2 diabetes (T2D), which is characterized by bone mass reduction, bone microstructure damage, bone strength reduction and increased fracture risk. T2DOP is asymptomatic in the early stage with complex pathogenesis and limited diagnostic method. Patients have high disability and mortality rates. At present, T2DOP is mainly treated with anti-diabetic and anti-osteoporosis medications. In this review, the characteristics, pathogenesis, diagnosis and treatment of T2DOP were summarized, and the future direction of T2DOP treatment was discussed to reduce the bone fracture risk.

Key words: type 2 diabetic osteoporosis(T2DOP); pathogenesis; diagnosis; treatment; bone fracture risk

2型糖尿病性骨质疏松(type 2 diabetic osteoporosis, T2DOP)是2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)最常见的并发症之一, T2D患者发生骨质疏松(osteoporosis, OP)的比例为37.8%,是非T2D患者的1.37倍^[1-2]。当前对

T2DOP的药物治疗主要体现在降血糖和抗骨质疏松两个方面。本文结合最新相关文献,对T2DOP的特征、发病机制、诊断和治疗方法进行综述,探讨T2DOP治疗的未来方向,从而降低骨折风险。

收稿日期:2022-11-04; 修回日期:2022-12-05

基金项目:国家自然科学基金项目(11872095, 12272029),吉林省自然科学基金项目(20200201260JC)

通信作者:宫赫,教授,博士生导师, E-mail: bmgonghe@buaa.edu.cn

1 T2DOP 特征和诊断

1.1 T2DOP 特征

1.1.1 骨密度变化 T2D 患者骨密度 (bone mineral density, BMD) 的变化目前仍有争议。研究表明, T2D 患者的 BMD 可能增加、减少或不变^[3-4]。与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者的胰岛素抵抗增加且与 BMD 呈正相关^[5]。因此, 胰岛素抵抗增加可能是导致 T2D 患者 BMD 增加的原因之一。此外, 有研究认为, T2D 患者 BMD 的增加与患者体重超标有关, 骨为负担更大的体重而产生适应性改变, 导致 BMD 增加^[6]。一项针对中国糖尿病人群的多因素回归分析显示, 低密度脂蛋白与 T2D 患者腰椎 BMD 呈负相关^[7]。因此, T2D 患者 BMD 可能与患者的胰岛素抵抗、体重和血脂等因素有关, 其具体机制有待进一步研究。

1.1.2 骨转换异常 在整个生命过程中, 骨骼经历持续的骨重建, 骨重建过程受到成骨细胞和破骨细胞的调节。在正常的内稳态中, 由破骨细胞调控的骨吸收和由成骨细胞调控的骨形成处于动态平衡。当这一过程不平衡时, 就会出现骨微结构缺陷, 并可能预示骨折风险^[8]。高血糖环境可能会抑制成骨细胞活性, 从而导致骨转换异常, 这一过程最终会导致骨微结构受损和骨强度降低^[9]。究其原因, 一方面, T2D 导致的高血糖环境引起骨基质成熟和矿化速率减慢, 骨形成速率降低; 另一方面, 部分降糖药物抑制破骨细胞分化, 从而抑制骨吸收^[10-11]。

1.1.3 骨结构受损 骨组织具有多级结构, 在宏观尺度上可分为皮质骨和松质骨。T2D 导致的高血糖环境对患者的骨微结构产生不利影响^[12]。对于松质骨, 主要表现为骨小梁数量和骨小梁厚度明显降低^[13]。对于皮质骨, T2D 主要导致皮质骨孔隙度增加和厚度变薄。皮质骨厚度变薄和孔隙度增加与其强度降低直接相关^[14]。

1.1.4 骨折风险升高 T2D 患者发生骨折的风险比正常人增加 50% ~ 80%^[15]。该现象与多种因素相关, 包括肥胖、年龄、骨折史、血糖控制和相关并发症等^[16-17]。Meta 分析显示, T2D 是导致椎体骨折的危险因素, 有 T2D 且有过椎体骨折史的患者再次发生其他部位骨折的风险较正常人明显升高^[17]。

1.2 T2DOP 诊断

1.2.1 BMD T-评分 BMD T-评分是临床常用的 BMD 评价指标, 可以较为准确地预测普通人群 OP 骨折的风险, 但往往低估了 T2D 人群的骨折风险。在给定的 BMD T-评分和年龄下, T2D 患者发生 OP 骨折的风险高于非 T2D 人群^[18]。此外, 在骨折风险相同时, T2D 患者的 BMD T-评分比非糖尿病人群低 0.5^[18]。因此, 即使 BMD T-评分不在 OP 范围内 (T-评分 ≤ -2.5), T2D 患者仍然可能发生骨折。然而, 已有研究明确证实, 虽然 BMD T-评分低估了 T2D 患者 OP 骨折风险, 但它仍然对老年 T2D 患者的骨折风险进行了区分^[19]。因此, 针对 T2D 患者进行 OP 筛查时, 建议使用 BMD T-评分筛查所有年龄在 50 岁以上的 T2D 患者; 对于年龄在 50 岁以下的 T2D 患者, 需要修改 DXA 中使用的 BMD T-评分, 明智的做法是考虑将 T2D 患者的 BMD T-评分降低 0.5, 可以为 50 岁以下的 T2D 患者提供更真实的 OP 骨折的风险评估^[20]。

1.2.2 骨小梁分数 除 BMD T-评分外, 骨小梁分数 (trabecular bone score, TBS) 也被用于 OP 的诊断。TBS 是骨微结构的指标。尽管 T2D 患者的 BMD 存在争议, 但脊柱 TBS 往往低于对照组^[19]。TBS 可以为 T2D 患者提供独立于 BMD 的脊柱骨小梁微结构和骨折风险的信息^[21]。最近的研究也表明, TBS 在 T2D 患者椎体骨折风险识别方面优于 BMD T-评分^[8]。较差的血糖控制与 TBS 降低有关^[4]。进一步研究表明, T2D 患者的 TBS 降低且近端髌关节几何结构异常, 提示高血糖可能导致松质骨结构退化和骨折风险增加^[16]。与 BMD T-评分相比, TBS 可能是评价 T2D 致 OP 的一个更好的临床指标^[22]。

2 T2DOP 发病机制

2.1 高血糖和晚期糖基化终产物

高血糖对成骨细胞的功能和分化也有直接和间接的影响, 它对骨髓间充质细胞向脂肪细胞的分化具有毒性作用, 并上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ , 导致骨髓脂肪细胞生成增加, 从而可能使影响成骨细胞和破骨细胞功能的细胞因子分泌增加^[9], 继而诱发 OP 的发生。此外, 高血糖会导致包括骨骼基质在内的许多组织出现晚期糖基化终产

物(advanced glycation end products, AGEs)。研究显示,高糖环境下戊糖苷等 AGEs 会积聚在骨骼中,并使骨骼脆性增加^[18]。血清戊糖苷含量与椎骨骨折风险呈正相关^[23]。另外,AGEs 导致血清骨碱性磷酸酶水平下降,降低骨碱性磷酸酶水解矿化抑制剂和磷脂释放无机磷的能力,从而影响骨基质矿化和骨形成^[24]。AGEs 的增加与力学性能的退化显著相关,AGEs 的积累可以降低皮质骨的刚度,引发皮质骨裂纹增加^[25]。此外,AGEs 在与破骨细胞表面受体结合的过程中,会产生大量细胞因子,刺激破骨细胞活性,促进骨吸收,使骨量降低^[26]。

2.2 胰岛素与胰岛素样生长因子-1

T2D 的主要原因是胰岛素相对缺乏或胰岛素抵抗。胰岛素可以促进 Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2, Runx2) 的表达,从而促进成骨细胞分化与骨基质成熟^[27]。早期 T2D 患者以全身胰岛素抵抗为特点,表现为胰岛素分泌增多,胰岛素抵抗也被认为是 T2D 患者 BMD 增加的可能原因。而晚期 T2D 患者胰岛功能衰退,胰岛素分泌减少,出现明显的 BMD 降低^[28]。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1) 同胰岛素具有类似结构,能通过刺激骨原细胞 DNA 的合成来促进成骨细胞的增殖和分化,还能提高成骨细胞对氨基酸的摄取。T2D 会抑制 IGF-1 的合成和释放,从而抑制骨形成^[29]。对 T2D 患者的随访发现,其血清 IGF-1 水平与 BMD 呈正相关,IGF-1 降低是 T2D 患者发生骨折的危险因素^[30]。

2.3 糖尿病相关并发症

T2D 相关慢性并发症(如周围神经病变、视网膜病变、肾功能障碍和微血管疾病等)的存在是易损性骨折的已知预测因素^[18]。长期的糖尿病可导致视力受损和周围神经病变,随后导致跌倒风险增加^[16]。微血管病变与骨折风险相关。研究表明,在 T2D 患者中,骨骼血供发生改变可能不利于骨形成^[16]。慢性肾病也是糖尿病的常见并发症,伴随的钙-维生素 D-甲状旁腺激素轴的紊乱可能对糖尿病患者的骨代谢产生损害,最终导致骨质流失^[16]。

2.4 糖代谢紊乱

糖代谢过程受到如 NF- κ B、Wnt、MAPK 和 PI3K/AKT 等多条信号通路的调控。高糖环境下,糖代谢发生紊乱导致骨重建异常是 T2DOP 发生的

重要原因。MAPK 家族中包括 ERK、JNK 和 p38 通路,T2D 患者脂肪细胞中 AIP1 缺乏,通过 JNK/p38/ERK 信号通路上调炎症因子的表达,从而促进了 T2D 的发展^[31]。中药制剂如葛根芩连汤上调 IGFBP3 表达,并通过 MAPK 信号通路下调 NFATc1 的表达,抑制破骨细胞分化,从而在 T2DOP 中发挥对骨的保护作用^[32]。PI3K/AKT 信号通路参与细胞增殖、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节,对促进间充质干细胞成骨分化有重要作用^[33-34]。此外,Wnt 信号通路是糖尿病 OP 发生和发展的重要信号通路,尤其是 Wnt/ β -catenin 通路,是调节细胞增殖、凋亡和组织修复的重要通路,可促进间充质干细胞和成骨细胞的增殖和分化,增加细胞活性^[35]。中药制剂如桑叶通过调节 NF- κ B 信号通路消除氧化应激,从而改善骨质量^[36]。TLR9 通过介导 NF- κ B 信号通路来影响 T2DOP 的进程^[37]。

3 T2DOP 治疗

3.1 抗糖尿病药物

T2DOP 是一种典型的因 T2D 引起的继发性 OP。由于其复杂的发病机制,目前还没有特异性的治疗药物,主要通过抗糖尿病药物和抗骨质疏松药物进行治疗^[4]。常用的抗糖尿病药物对 T2D 患者骨的影响如表 1 所示。

表 1 糖尿病药物对 T2D 患者 BMD 和骨折风险的影响^[16]

Tab. 1 Effects of diabetes medications on BMD and the risk of fracture in type 2 diabetes^[16]

| 药物 | BMD | 骨转换标志物 | | 骨折风险 |
|--------|-----|---------|-----|---------|
| | | 骨形成 | 骨吸收 | |
| 二甲双胍 | =/↑ | =/↑ | ↓/= | ↓/= |
| 噻唑烷二酮类 | ↓/= | ↓/= / ↑ | ↑/= | ↑ |
| 胰岛素 | = | = | = | =/↑/↓ |
| 磺酰脲类 | = | ↑/= | ↓/= | =/↓ |
| DPP-4 | =/↑ | ↓/= | ↓/= | =/↓ |
| GLP-1 | =/↑ | =/↑ | =/↓ | ↑/= / ↓ |
| SGLT-2 | =/↓ | = | =/↑ | =/↑ |

注: ↑增加, ↓减少, =不变。

二甲双胍被认为既可以降低血糖又可以对骨产生保护作用。大剂量二甲双胍已被证明有助于改善老年男性 T2D 患者的 OP 和血糖控制^[23]。体外研究显示,二甲双胍对 Runx2 的表达有积极作

用,进而促进骨形成^[19]。因此,在骨骼健康方面二甲双胍是一个安全的选择。

噻唑烷二酮类药物对 T2D 患者尤其是女性患者骨的有害影响已经达成共识^[19,23]。在一项涉及 5 000 多名 T2D 患者的队列研究中,噻唑烷二酮类药物的使用与髌部骨折风险增加有关,且该药物对女性骨骼的影响比男性更严重^[23]。此外,研究发现,女性长期罗格列酮治疗与骨折风险增加有关,但对男性没有影响^[23]。综上所述,建议女性或有其他骨质脆弱危险因素的男性避免使用噻唑烷二酮类药物。

胰岛素和磺酰脲类药物对于 T2D 骨的影响目前存在争议。对于胰岛素,一项观察性研究报道,经常服用胰岛素的 T2D 患者骨折风险增加^[19]。然而,并非所有的研究都表明胰岛素对骨折风险有负面影响。事实上,更多研究倾向于胰岛素导致骨折风险升高与患病时间、血糖控制、相关并发症和低血糖等间接原因相关^[23]。用胰岛素治疗糖化血红蛋白水平小于 6% 的患者骨折风险下降,对老年人进行更有力的治疗干预会增加低血糖事件的发生率,进而增加跌倒和骨折的风险^[23],进一步证明间接因素可能是导致胰岛素治疗患者骨折风险升高的原因。磺酰脲类药物刺激内源性胰岛素释放,广泛用于 T2D 治疗,低血糖是其治疗的常见副作用^[23]。据推测,与磺酰脲类药物相关的低血糖事件可能会增加跌倒风险,进而增加骨折风险^[19]。此外,相关研究表明磺酰脲类药物的使用与较低的骨转换标志物相关^[4]。

二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂和胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂仅在因摄入碳水化合物食物而导致血糖升高时起作用,不会引起低血糖,可以长期使用^[18]。GLP-1 受体激动剂可导致体重减轻,并可能促进骨形成。尽管骨质流失与体重减轻有关,但利拉鲁肽的使用可抵消体重减轻引起的 BMD 下降^[18]。Meta 分析显示,GLP-1 受体激动剂尤其是艾塞纳肽是最安全的选择,因为它和其他 GLP-1 受体激动剂相比导致的骨折风险最低^[16]。对沙格列汀和西格列汀的研究也显示,DPP-4 抑制剂与骨折风险无相关性^[18]。

钠-葡萄糖共转运蛋白 (sodium-glucose co-

transporter-2, SGLT-2) 可能通过改变钙和磷酸盐的稳态来影响骨骼^[4]。目前常用的 SGLT-2 类药物主要包括卡格列净、恩格列净和达格列净。多项研究显示,恩格列净和达格列净的使用降低了 BMD,但与骨折风险无关^[18,23]。针对卡格列净的研究结果仍存在争议。一项研究表明,卡格列净的使用与骨转换标志物、BMD 以及骨折风险升高相关;另一项研究认为,卡格列净对骨骼无影响^[4]。卡格列净对骨的影响目前还没有定论,但骨骼脆弱的 T2D 患者应该谨慎使用。

3.2 抗骨质疏松药物

OP 是不可逆转的,但是 OP 的进程可以被延缓。抗骨质疏松用药主要从抑制骨吸收和促进骨形成两个方面进行,具体药物包括抑制骨吸收药物如阿仑膦酸钠、狄诺塞麦和雷洛昔芬,以及促进骨形成药物如特立帕肽和罗莫单抗。阿仑膦酸钠可以改善处于糖尿病临床前期的绝经后 OP 患者的空腹血糖和胰岛素抵抗^[38]。与安慰剂相比,糖尿病并没有改变阿仑膦酸钠对 BMD 增加的作用^[19]。无论是否有并发症,都不会影响坚持使用阿仑膦酸钠的 T2D 患者的骨折风险^[19]。

雷洛昔芬与绝经后妇女椎体骨折风险降低相关^[18]。雷洛昔芬对 T2D 或血糖正常的受试者同样有效^[18]。单因素分析显示,与非糖尿病女性相比,雷洛昔芬在降低 T2D 女性椎体骨折风险方面具有更高的疗效^[19]。在一项队列研究中,雷洛昔芬在糖尿病患者和非糖尿病患者之间的抗骨折疗效相似^[19]。

狄诺塞麦是一种单克隆抗体,通过结合 RANK 发挥抗骨吸收作用^[18]。现有的少量证据显示,与安慰剂相比,狄诺塞麦治疗的 T2D 患者空腹血糖水平有所降低^[18]。其在 T2D 患者与正常人中的治疗效果是相似的,均表现为 BMD 增加,椎体骨折减少。

在合成代谢药物中,特立帕肽通过刺激成骨细胞活性和抑制成骨细胞凋亡增加骨形成,显示出很强的抗骨折作用^[4]。对低骨转换状态的糖尿病骨病尤其有益^[18]。特立帕肽在 T2D 患者中减少临床骨折 (77%) 甚至可能比非糖尿病患者 (48%) 更有效^[18]。一项随机试验的事后分析显示,特立帕肽对 T2D 患者的非椎体骨折风险和 BMD 的影响与无糖尿病的对照组相似。与对照组相比,T2D 患者在使

用特立帕肽治疗 18 个月期间股骨颈 BMD 有较大增加^[39]。

罗莫单抗正在被考虑作为一种新的 OP 治疗药物,它是一种硬骨素抗体,在抑制破骨细胞活性的同时,促进骨形成^[40]。与安慰剂相比,罗莫单抗已被证明可增加不同骨骼部位的 BMD,并降低骨折风险^[39]。与阿仑膦酸盐相比,罗莫单抗导致心血管疾病患病风险增加的信号引起了学者对药物安全性的担忧,特别是在糖尿病人群中,但在与安慰剂的对照试验中没有观察到罗莫单抗导致心血管疾病患病风险增加^[41]。因此,罗莫单抗对糖尿病患者骨的影响需要进一步研究。

4 总结

T2DOP 致骨骼脆弱的发病机制可能与高血糖、AGEs、胰岛素、糖代谢以及各种慢性并发症有关。目前的临床诊断手段仍无法精准预测 T2DOP 患者的骨折风险,二甲双胍、DPP-4、GLP-1、阿仑膦酸钠、狄诺塞麦、雷洛昔芬和特立帕肽等药物治疗可能对 T2DOP 患者的骨具有保护作用,但其治疗成效仍需进一步研究。随着对其发病机制的不断深入探索,AIP1、IGFBP3 和 TLR9 等作为不同信号通路中的靶标,介导 T2DOP 的发展,通过监测和调节这些重要分子的表达或可用于 T2DOP 的诊断与治疗,从而达到降低骨折风险的目的。

参考文献:

[1] SI Y, WANG C, GUO Y, *et al.* Prevalence of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Chinese mainland: A protocol of systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99: e19762.

[2] LIN H, HSU H, TSAI M, *et al.* Association between type 2 diabetes and osteoporosis risk: A representative cohort study in Taiwan [J]. *PLoS One*, 2021, 16: e0254451.

[3] LESLIE WD, MORIN SN, MAJUMDAR SR, *et al.* Effects of obesity and diabetes on rate of bone density loss [J]. *Osteoporosis Int*, 2018, 29(1): 61-67.

[4] SHEU A, GREENFIELD JR, WHITE CP, *et al.* Assessment and treatment of osteoporosis and fractures in type 2 diabetes [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(5): 333-344.

[5] GIUDICI KV, DE FRANÇA NAG, PETERS BSE, *et al.* Associations between markers of glucose metabolism and bone measures among diabetic and non-diabetic adults

[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021, 20(2): 1247-1255.

[6] TONKS KT, WHITE CP, CENTER JR, *et al.* Bone turnover is suppressed in insulin resistance, independent of adiposity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(4): 1112-1121.

[7] YANG Y, LIU G, ZHANG Y, *et al.* Association between bone mineral density, bone turnover markers, and serum cholesterol levels in type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 646.

[8] LIN Y, WU J, KUO S, *et al.* Vertebral fractures in type 2 diabetes patients: Utility of trabecular bone score and relationship with serum bone turnover biomarkers [J]. *J Clin Densitometry*, 2020, 23(1): 37-43.

[9] MURRAY CE, COLEMAN CM. Impact of diabetes mellitus on bone health [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4873.

[10] KITAURA H, OGAWA S, OHORI F, *et al.* Effects of incretin-related diabetes drugs on bone formation and bone resorption [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6578.

[11] HOLLOWAY-KEW KL, DE ABREU LLF, KOTOWICZ MA, *et al.* Bone turnover markers in men and women with impaired fasting glucose and diabetes [J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 104(6): 599-604.

[12] HUNT HB, MILLER NA, HEMMERLING KJ, *et al.* Bone tissue composition in postmenopausal women varies with glycemic control from normal glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus [J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(2): 334-346.

[13] SIHOTA P, YADAV RN, DHALIWAL R, *et al.* Investigation of mechanical, material, and compositional determinants of human trabecular bone quality in type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(5): e2271-e2289.

[14] MORGAN EF, UNNIKRISSANAN G, HUSSEIN AI. Bone mechanical properties in healthy and diseased states [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2018, 20: 119-143.

[15] WANG H, GIAMBINI H, CHEN J, *et al.* 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 [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9): 768.

[16] FAROOQUI KJ, MITHAL A, KERWEN AK, *et al.* Type 2 diabetes and bone fragility—An under-recognized association [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 15(3): 927-935.

[17] KOROMANI F, OEI L, SHEVROJA E, *et al.* Vertebral fractures in individuals with type 2 diabetes: More than skeletal complications alone [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(1): 137-144.

[18] NAPOLI N, INCALZI RA, DE GENNARO G, *et al.* Bone

- fragility in patients with diabetes mellitus: A consensus statement from the working group of the Italian Diabetes Society (SID), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Gerontology and Geriatrics (SIGG), Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT) [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(5): 1375-1390.
- [19] FERRARI SL, ABRAHAMSEN B, NAPOLI N, *et al.* Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: An emerging challenge [J]. *Osteoporosis Int*, 2018, 29(12): 2585-2596.
- [20] LESLIE WD, JOHANSSON H, MCCLOSKEY EV, *et al.* Comparison of methods for improving fracture risk assessment in diabetes: the manitoba BMD registry [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(11): 1923-1930.
- [21] RICHARDS C, HANS D, LESLIE WD. Trabecular bone score (TBS) predicts fracture in ankylosing spondylitis: The manitoba BMD registry [J]. *J Clin Densitom*, 2020, 23(4): 543-548.
- [22] RAJAN R, CHERIAN KE, KAPOOR N, *et al.* Trabecular bone score—An emerging tool in the management of osteoporosis [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2020, 24(3): 237-243.
- [23] KUMARI C, YAGOUB G, ASHFAQUE M, *et al.* Consequences of diabetes mellitus in bone health: Traditional review [J]. *Cureus*, 2021, 13(3): e13820.
- [24] STANIK J, KRATZSCH J, LANDGRAF K, *et al.* The bone markers sclerostin, osteoprotegerin, and bone-specific alkaline phosphatase are related to insulin resistance in children and adolescents, independent of their association with growth and obesity [J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91(1): 1-8.
- [25] MERLO K, AARONSON J, VAIDYA R, *et al.* *In vitro*-induced high sugar environments deteriorate human cortical bone elastic modulus and fracture toughness [J]. *J Orthop Res*, 2020, 38(5): 972-983.
- [26] YANG P, FENG J, PENG Q, *et al.* Advanced glycation end products: potential mechanism and therapeutic target in cardiovascular complications under diabetes [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, doi: 10.1155/2019/9570616.
- [27] OUQUERKE A, BLULEL J. Osteoblasts and insulin: An overview [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 35(1(Suppl 1)): 33342206.
- [28] SHIEH A, GREENDALE GA, CAULEY JA, *et al.* Longitudinal associations of insulin resistance with change in bone mineral density in midlife women [J]. *JCI insight*, 2022, 7(20): e162085.
- [29] 黄燕霞, 梅思, 方学红, 等. 糖尿病性骨质疏松的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(1): 182-187.
- [30] LV F, CAI X, ZHANG R, *et al.* Sex-specific associations of serum insulin-like growth factor-1 with bone density and risk of fractures in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Osteoporosis Int*, 2021, 32(6): 1165-1173.
- [31] SONG ZG, CHEN C, HE JP, *et al.* ASK1-interacting protein 1 acts as a novel predictor of type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 896753.
- [32] YANG J, HE Q, WANG Y, *et al.* Gegen Qinlian Decoction ameliorates type 2 diabetes osteoporosis via IGFBP3/MAPK/NFATc1 signaling pathway based on cytokine antibody array [J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153810.
- [33] 李扬, 杨旺, 张泽洋, 等. 整合素传递力学信号影响间充质干细胞分化的研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2020, 35(2): 247-252.
- LI Y, WANG W, ZHANG ZY, *et al.* Advances in effects of integrin signaling on mesenchymal stem cell differentiation [J]. *J Med Biomech*, 2020, 35(2): 247-252.
- [34] 陈晓婷, 姜天缘, 夏超, 等. 骨化三醇通过 PI3K/AKT 促进 BMP9 诱导的间充质干细胞成骨分化作用 [J]. *医用生物力学*, 2019, 34(2): 200-206.
- CHEN XT, JIANG TY, XIA C, *et al.* Calcitriol promotes BMP9 induced mesenchymal stem cells osteogenesis through PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(2): 200-206.
- [35] DENG Q, LI P, CHE M, *et al.* Activation of hedgehog signaling in mesenchymal stem cells induces cartilage and bone tumor formation via Wnt/ β -Catenin [J]. *eLife*, 2019, 8: e50208.
- [36] LIU C, ZHU R, LIU H, *et al.* Aqueous extract of mori folium exerts bone protective effect through regulation of calcium and redox homeostasis via PTH/VDR/CaBP and AGEs/RAGE/Nox4/NF- κ B signaling in diabetic rats [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1239.
- [37] HAN J, ZHENG Q, CHENG Y, *et al.* Toll-like receptor 9 (TLR9) gene deletion-mediated fracture healing in type II diabetic osteoporosis associates with inhibition of the nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 13689-13702.
- [38] KARIMI FARD M, AMINORROAYA A, KACHUEI A, *et al.* Alendronate improves fasting plasma glucose and insulin sensitivity, and decreases insulin resistance in prediabetic osteopenic postmenopausal women: A randomized triple-blind clinical trial [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(3): 731-737.
- [39] HYGUM K, STARUP-LINDE J, LANGDAHL BL. Diabetes and bone [J]. *Osteoporos Sarcopenia*, 2019, 5(2): 29-37.
- [40] FIXEN C, TUNOA J. Romosozumab: a review of efficacy, safety, and cardiovascular risk [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2021, 19(1): 15-22.