

2 型糖尿病与骨质疏松症相关性研究进展

熊雪松 余显霞*

湖北省鄂州市中心医院内分泌科,湖北 鄂州 436000

中图分类号: R 587.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 01-0130-06

摘要: 流行病学调查发现,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者与健康人群相比其骨折事件的发生率明显增高,因此骨质疏松及其骨折需引起患者足够的重视。虽然不同研究显示 T2DM 患者骨密度(bone mineral density, BMD)变化有所不同,但其骨折风险始终增加。在分子机制研究层面, T2DM 相关性骨质疏松的发生可能与胰岛素生长因子-1、硬骨素、葡萄糖毒性、降钙素、骨钙素、氧化应激等多种代谢因素改变有关,并且在动物和临床研究均发现治疗糖尿病和骨质疏松的药物使用可造成骨代谢改变。在 T2DM 骨质疏松的预防和治疗过程中,监测、诊断和预防骨质疏松的危险因素,控制血糖稳定,保证足够的钙和维生素 D 的摄入,预防跌倒以及加强锻炼对降低骨折风险和改善生活质量有重要意义。

关键词: 2 型糖尿病;骨质疏松;骨折;风险评估

The recent progress in the association between T2DM and osteoporosis

XIONG Xuesong, YU Xianxia*

Department of Endocrinology, Ezhou Central Hospital of Hubei Province, Ezhou 43600, Hubei, China

Corresponding author: YU Xianxia, Email: 915604570@qq.com

Abstract: Epidemiology study shows that incidence of osteoporotic fractures in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients increases comparing to that in healthy population. Therefore, more attention should be paid on the incidence of osteoporosis and fractures for T2DM patients. In spite of the conflicting results concerning the influence of BMD on T2DM, the risk of fracture increases. The underlying mechanism of T2DM-related osteoporosis is associated with the alterations of IGF-1, sclerostin, glucose toxicity, PTH, osteocalcin, oxidative stress, and other metabolic factors. Both research study and clinical trials on T2DM show that drugs for diabetes and osteoporosis cause the change of bone turnover. In T2DM patients, monitoring, identification, and prevention of potential risk factors for osteoporosis are crucial in terms of decreasing the risk of fracture and preserving a good quality of life. Furthermore, good glycemic control, adequate calcium vitamin D intake, preventing falls, and enhanced regular exercise are required as well.

Key words: Type 2 diabetes; Osteoporosis; Fracture; Risk assessment

糖尿病在西方国家和发展中国家的发病率呈快速增长的趋势,并且逐渐成为危害全球公众健康的一个重要因素,特别是与肥胖和代谢障碍密切相关的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),给社会造成极大的经济负担。骨质疏松是一种进展缓慢的骨代谢性疾病,在老年人中较常见,患者骨骼中存在骨质丢失,骨微结构遭到破坏,骨折发生风险明显增加,目前主要依据骨密度(bone mineral density, BMD)下降进行诊断。

最近糖尿病与骨质疏松及其骨折的相关性越来越受到关注,意大利一项流行病学调查显示在 2006-

2010 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^[1]。目前骨质疏松及骨折已被视为老年糖尿病患者的一个重要并发症,进一步的研究发现绝经后糖尿病患者骨质疏松的比例和严重程度高于非糖尿病的绝经患者,并且即使在年轻的 T2DM 患者人群中,骨质疏松性骨折也并不少见^[2]。

随着科学的快速进步,糖尿病和骨质疏松相关性研究进展很快,为理解两者的关系提供了丰富的信息。本综述主要关注最近五年发表在 Pubmed 和 Web of Science 有关 T2DM 相关性骨质疏松的研究,使用关键词“(diabetes OR type 2 diabetes) AND osteoporosis”检索。尽管不能涵盖糖尿病骨质疏松

*通讯作者:余显霞,Email:915604570@qq.com

的各个方面,但是我们根据搜索的结果,主要从 T2DM 骨折风险评估,T2DM 骨质疏松的细胞和分子机制,药物对骨代谢的影响以及骨质疏松的处理和预防分别阐述。

1 骨质疏松及骨折风险

糖尿病骨质疏松患者骨折的风险明显增高。在一项对韩国 T2DM 女性患者的前瞻性调查发现,糖尿病组骨折风险与非糖尿病组相比,其相对危险度 (RR) 为 1.38^[3]。在对大样本 (299,104 例) 的新诊断 T2DM 患者的回顾性数据库研究同样发现,新诊断糖尿病患者躯体各个部位 (髌部,脊柱以及上肢末端) 的累积骨折发生率显著高于对照组^[4]。糖尿病虽作为骨质疏松性骨折的独立危险因素之一^[5],但是仍有相当大一部分糖尿病患者骨质疏松未被及时诊断,对该类患者生活质量和生命安全造成严重威胁,因此亟需更精确的方法来评估患者的骨折风险。

研究证实 BMD 值在 1 型糖尿病患者中主要以降低为主,但是在不同 T2DM 研究中,BMD 值统计结果互相矛盾,可升高,降低或不变,可见 T2DM 与 BMD 之间受众多因素的影响^[6]。尽管大规模的临床调查更倾向于 T2DM 患者其 BMD 是升高,BMD 是否能作为筛选诊断 T2DM 患者的骨质疏松的指标还有待商榷。可见仅仅使用 BMD 对 T2DM 患者是否伴发骨质疏松进行诊断难免会出现误诊或漏诊,因此,我们需要对患者的骨质,骨代谢改变和全身的代谢改变情况进行综合判断,以期更准确的评估患者的骨质疏松状态及其骨折的风险。

骨小梁微结构是骨强度的重要的组成是结构基础,对其评估可反应骨质的变化情况。有研究发现 T2DM 妇女远端桡骨骨小梁网络孔洞直径的平均值显著比对照组^[7]。Zhukouskaya 等^[8]通过比较小梁骨分数 (trabecular bone score, TBS) 和 BMD 评估 T2DM 患者脊柱骨折风险的能力发现,尽管 TBS 在糖尿病组和对照组之间没有显著差异,但是 TBS 和股骨颈 BMD 的联合评估在某个特定范围以下 (TBS ≤ 1.130 和 BMD ≤ -1.0) 能有效的预测 T2DM 患者脊柱骨折的发生。对骨小梁进行评估仍需更进一步的研究找到能有效预测骨质疏松的标准。

血糖的波动可作为预测糖尿病骨质疏松及其骨折的一个危险因素。在一项研究快速血浆葡萄糖变异性 (fasting plasma glucose variability, FPG-CV) 与老年患者髌部骨折相关性的研究发现 FPG-CV >

25.4% 患者的髌部骨折风险比 FPG-CV < 14.3% 增高,提示血糖的稳定性与 T2DM 患者骨折的发生有一定的联系^[9]。另外一项研究也发现 T2DM 患者中血红蛋白 A1c (hemoglobin A1c, HbA1c) 超过 9.0%,其骨折风险显著增加,二者成线性关系,提示 T2DM 老年患者血糖控制对骨折的预防有重要意义^[10]。

其他文献报道的和 T2DM 和骨质疏松及其骨折相关的危险因素如表 1 所示。

表 1 T2DM 相关的危险因素对骨质疏松及其骨折发病率的影响

Table 1 The influence of T2DM-associated risk factors for the incidence rate of osteoporosis and fracture

危险因素	变化情况	骨质疏松及骨折的发病率
BMD	↑或↓	↑
TBS	↓	- *
血糖波动	↑	↑
HbA1c ^[10]	>9%	↑
网织红细胞计数 ^[11]	↑	↑
大量蛋白尿 ^[12]	↑	↑
SDI ^[13]	↑	↑
FGF23 ^[14]	↓	↑
OIF ^[15]	↑	↑
PFA ^[16]	↑	↑或↓(与性别相关)
药物使用史	+ * *	↑或↓(与药物种类相关)
骨折史 ^[17]	+	↑
动脉钙化 ^[18]	+	↑
血管动脉粥样硬化 ^[19]	+	↑
颈动脉中膜厚度 ^[20]	↑	↑
肥胖 ^[21]	+	↓

注:骨密度 (BMD);小梁骨分数 (trabecular bone score, TBS);血红蛋白 A1c (hemoglobin A1c, HbA1c);脊柱畸形指数 (spinal deformity index, SDI);成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor 23, FGF23);骨诱导因子 (Osteoinductive factor, OIF);血浆胎球蛋白 A (plasma fetuin-A, PFA)。- *:未发现相关性;+ * *:存在相关危险因素

2 T2DM 骨质疏松的细胞分子机制

T2DM 对骨质疏松的影响可能是多因素的,糖尿病病变过程中,内分泌系统和代谢发生诸多变化,在该过程中,代谢产物或是其他于全身或局部浓度发生改变的物质,通过多种信号传导途径,如 Wnt/beta-catenin 信号途径、PI3K/Akt 信号传导途径等直接或间接影响骨质和骨量,影响骨质疏松的发生和发展,其对骨折发生也存在一定的作用。下面从 T2DM 患者的代谢改变讨论对骨质疏松及其骨折的影响机制。

2.1 胰岛素生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 和硬骨素 (sclerostin)

IGF-1 是骨量的决定性因素,并与脊柱骨折有明显关系,而硬骨素通过阻断 Wnt/beta-catenin 信号途径影响骨生成,研究指出血清硬骨素和腰椎、股骨颈和全髋部位 BMD 成正相关,提示硬骨素可能参与到 T2DM 患者骨丢失的病变过程中,高硬骨素水平可作为骨细胞活性提高的一个指标^[22]。在 T2DM 绝经后妇女的血清中检测到硬骨素水平增加和 IGF-1 减少,并发现脊柱骨折的发病率也有相应增加,提示硬骨素或 IGF-1 可能参与到 T2DM 骨质疏松病变中,并且可作为预测骨折严重程度的潜在指标^[23]。

2.2 高血糖和 AGEs

高血糖通过 PI3K/Akt 信号传导途径诱导体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,阻碍成骨细胞的增殖和分化,且葡萄糖的高渗透性促进骨髓脂肪细胞的分化^[24]。Garcia-Hernandez 等^[25]通过研究高血糖对人类成骨细胞生物矿化影响发现,在高浓度的葡萄糖条件下,人体内成骨细胞矿化水平升高但矿化质量变差,骨钙素 mRNA 表达升高以及炎症因子 (IL6, IL8, IL10 和 TNF α) 表达增高,且其高渗环境促进托样受体-4 (toll-like receptor-4, TLR-4) 过表达,促进炎症反应进而致胰岛素抵抗,是糖尿病和骨质疏松进展的重要机制之一。

AGEs 的形成聚集和糖尿病进展速度密切相关,AGEs 的出现引出氧化应激继发成骨细胞和破骨细胞的炎症反应,从而参与到糖尿病骨质疏松的病变过程。Yamagishi 等^[26]对 AGEs 和糖尿病骨质疏松的关系的综述中回顾了 AGEs-氧化应激系统在降低 BMD 和提高糖尿病患者骨脆性的作用以及对该系统的干扰在预防糖尿病骨质疏松的潜在治疗效果,为我们理解血糖变化在糖尿病和骨质疏松的相关性提供了重要的参考。

2.3 血清甲状旁腺激素 (PTH) 和骨钙素 (osteocalcin, OC)

PTH 是调节骨质代谢的重要因子之一,通过血清 OC 可了解成骨细胞,特别是新形成的成骨细胞的活动状态。有研究^[27]发现 T2DM 绝经后妇女患者血清 PTH 和 OC 水平下降,罹患脊柱骨折的风险也发现有相应增加,相同的现象在糖尿病肥胖患者也可观察到^[28]。研究发现 OC 是联系骨代谢和葡萄糖代谢的关键因素之一^[28],其在成骨细胞中表达并释放入血,通过刺激胰腺中胰岛素的表达调节葡

萄糖的稳态,改善葡萄糖不耐受。另一方面,胰岛素也可促进成骨细胞中 OC 的表达,提示在骨和胰腺之间存在正反馈。血清中高水平的 OC 与胰岛素抵抗和葡萄糖指数成负相关,并与老年男性糖尿病风险的降低有一定关联^[29]。以上说明 PTH 和 OC 在糖尿病患者的胰岛素生理作用的发挥,血糖调控和骨代谢异常改变扮演重要角色。

2.4 其他

T2DM 患者脂肪组织变化与骨质疏松的发生也有一定关联。在 T2DM 患者中可发现脊柱骨髓 (vertebral bone marrow, VBM) 脂肪组织含量增加。动物实验中也发现 VBM 的葡萄糖摄取和脂肪的含量成反比,这可能与骨质疏松的形成有关^[30]。文献中还报道诸多对骨代谢有影响的因素,如氧化应激^[31]、血清 25-OH D levels^[32]、纤溶酶原活化因子抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)^[33]等。

3 药物对 T2DM 骨代谢的影响

患者需长期使用降糖药物,特别是糖尿病合并有骨质疏松患者可能使用激素类或控制骨质疏松的药物,这些药物对糖尿病治疗本身和对骨质疏松的影响仍未完全了解。随着近年来临床实验和动物试验的大规模开展,使用药物对糖尿病患者或相应动物模型进行干预,观察对骨代谢影响,使我们更深入的了解不同药物在糖尿病和骨质疏松疾病进程的效应。研究发现实验诱导的糖尿病动物模型和 T2DM 临床患者有着相似的骨代谢变化,即有着相应骨量损失、骨强度损害以及骨形成损害,这可极大促进研究进程。下面我们主要从最近的研究比较关注的降糖药物等对 T2DM 骨代谢的影响进行阐述。

3.1 降糖药物对 T2DM 骨代谢的影响

T2DM 代谢状态的合理控制可以改善骨状态,但不同降血糖药物对骨代谢有截然不同的影响^[34]。在使用降糖药物的同时,除考虑其降低血糖的作用的同时,其对骨骼代谢的副作用亦需被充分考虑。根据其对骨代谢具有改善作用或抑制作用,抑或是无影响,在糖尿病的治疗和骨质疏松及其骨折的预防中,应充分权衡是否加用其他抗骨质疏松的药物或采取相应的预防措施。

部分降糖药物在发挥降糖作用的同时对骨质疏松具有一定的保护作用。新型降血糖药二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂和胰高血糖素样肽-1 激动剂 (glucagon like peptide -1

agonists),均可增加血清中肠促胰岛素浓度,直接刺激成骨细胞,阻断骨重吸收,有利于预防糖尿病相关性骨质疏松^[35]。同时有报道通过比较二甲双胍和西格列汀(sitagliptin,一种 DDP-4 抑制剂)的抗骨质疏松效应指出,西他列汀亦可改善骨代谢^[36]。

某些降糖药物仅发挥对血糖的控制作用,而对骨代谢的影响较小。坎格列净(canagliflozin)是用于 T2DM 治疗的钠离子-葡萄糖共转运体 2 抑制剂,通过对 T2DM 患者 BMD 和骨代谢指标影响研究发现,坎格列净仅降低髋部 BMD,而在股骨颈,腰椎或前臂末端没有检测到差别,并且在实验组和对照组之间骨强度没有显著的差别^[37],说明该药物的使用对骨代谢的影响较小。

即使同一类降糖药物的不同形式对骨代谢的影响也不尽相同。噻唑烷二酮(thiazolidinedione, TZD)类降糖药罗格列酮(rosiglitazone)是胰岛素增敏剂,药物进入靶细胞后与核受体结合,活化过氧化物酶体增生激活受体 gamma(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR-gamma)转录因子,抑制成骨细胞同时促使脂肪细胞和破骨细胞生成。但是另一种 TZD 类似物(MSDC-0602)对 PPAR-gamma 亲和度较低,从而在发挥降糖作用的同时对骨代谢的影响较小。在动物实验中也得到证实:给予罗格列酮组小鼠在 6 个月之后伴随破骨细胞数量增加骨量降低 35%,而 MSDC-0602 组与对照组之间没有显著差别^[38]。

3.2 激素类药物对 T2DM 骨代谢的影响

甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)对于糖尿病骨质疏松治疗的效应在不同研究中是矛盾的。D'Amelio 等^[39]的临床试验发现 PTH 治疗提高骨钙素和降低血糖,不影响胰岛素分泌、胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能以及脂肪分布和脂肪素产生。Abd 等^[40]发现联合使用胰岛素和甲状旁腺激素均能有效的增加糖尿病小鼠 BMD、骨直径、骨皮质和哈弗管,改善骨代谢。而 Campbell 等^[41]的动物研究发现 PTH 治疗并不能改善糖尿病所致的骨皮质疏松和骨机械性能减退,并且可能因促进晚期糖基化终末化产物(advanced glycation end products, AGEs)高度交联的新骨生成,使其机械性能减退。由此可见 PTH 对骨代谢的影响是复杂的,我们需要更进一步的实验探究 PTH 对治疗糖尿病骨质疏松的治疗是否有益处。

3.3 抗骨质疏松对 T2DM 骨代谢的影响

其他一些专门用于治疗骨质疏松的药物可改善

骨代谢,对 T2DM 骨质疏松均有一定的保护作用,如口服鲑降钙素(salmon calcitonin, sCT)^[42]。

4 T2DM 骨质疏松的处理和骨折的预防

在 T2DM 骨质疏松的处理方面,营养支持和药物治疗缺一不可。在一项研究经济水平落后区域绝经后妇女骨健康状态和营养摄入的随机对照研究中指出,加大牛奶和其他富含钙的食物,包括大豆油和健康的烹调方式有助于老年患者的骨质健康^[43]。富含左型精氨酸和大豆油的饮食在预防糖尿病相关性骨质疏松也很有效果^[44]。药物治疗方面,维生素 D 能够促进胃肠道和肾脏对钙和磷的重吸收,调整成骨细胞和破骨细胞活性,减少 PTH 分泌,促进骨生成,在 T2DM 骨质疏松患者的初期治疗和预防中起着重要作用^[45]。同时在绝经后 T2DM 患者的流行病学调查发现,维生素 D 缺乏有着较高的发病率,并且当血清 25(OH)D₃水平 < 18.5 ng/mL 更易发生骨质疏松^[46],因此摄入足够的维生素 D 对 T2DM 骨质疏松患者有重要意义。双膦酸盐治疗也适用于骨质疏松患者,在一项对台湾骨质疏松骨折患者使用双膦酸盐的依从性的研究发现,坚持使用可以有效的降低再骨折的发生概率^[47]。尽管治疗骨质疏松的药物使患者获益颇大,但是患者对服用该类药物的依从性很低,研究也发现糖尿病患者并没有得到更多的治疗骨质疏松药物以进行预防^[48],这需要引起患者和医院的重视。

骨折危害糖尿病骨质疏松患者的生活质量和生命安全,对骨折的预防应当作为糖尿病治疗的一个重要方面。跌倒是糖尿病骨质疏松患者骨折的常见原因之一。研究表明行走,抗阻力和水上运动等社区运动可显著提高血清钙水平和降低血清降钙素水平,改善骨代谢指标^[49],有效的预防和改善绝经后糖尿病患者的骨质疏松。常规的运动锻炼计划,包括有氧、阻抗或是二者联合的运动训练,可加强老年患者步态功能和姿势的稳定,有效的预防跌倒^[51]。因此,政府及医院应加大在老年社区对于适当运动的推广科普力度,鼓励老年患者参与到规律的运动,增强体质,预防跌倒。

生活方式也在 T2DM 骨质疏松及其骨折的预防及其治疗方面起着重要作用。根据一项研究跟骨硬度与男性 T2DM 糖尿病患者生活方式关系的调查发现,骨质的硬度与吸烟和年龄成明显的负相关,而与阳光暴露和鱼的摄入成正相关^[51]。因此,健康的生活方式对 T2DM 患者预防骨质疏松有着重要意义。

5 结语

糖尿病患者逐年增加,大量涌现的对糖尿病相关性骨质疏松及其骨折的研究加深我们对疾病的认识,对其治疗和预防也起到一定的促进作用。在疾病的进展过程中,其有效的治疗,持续的医疗监护和健康教育对预防其急性和慢性并发症很重要。需加强宣教,指导患者采取相应的骨保护措施,强调负重运动,注意高钙饮食,减少 BMI 以及控制血压,更好的控制血脂和血糖,并采取相应的措施预防跌倒。尽管近年的研究取得一定成果,但对糖尿病骨质疏松及其相关性骨折认识远远不足,因此需开展更多的有关于糖尿病相关性骨质疏松的发病率和患病风险的研究,优化评估骨质疏松的方法,开展临床试验评估骨质疏松治疗药物的利弊,指导临床治疗,改善骨质健康。

【 参 考 文 献 】

- [1] Notarnicola A, et al. Epidemiology of Diabetes Mellitus In The Fragility Fracture Population Of A Region Of Southern Italy. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 2016, 30(1): 297-302.
- [2] Majumdar SR, et al. Does sitagliptin affect the rate of osteoporotic fractures in type 2 diabetes? population-based cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 2016,101(5): 1963-1939.
- [3] Jung JK, et al. Fracture incidence and risk of osteoporosis in female type 2 diabetic patients in Korea. *Diabetes Metab J*, 2012,36(2): 144-150.
- [4] Rathmann W, Kostev K. Fracture risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective database analysis in primary care. *J Diabetes Complications*, 2015, 29 (6): 766-770.
- [5] Wang J, et al. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop*, 2016, 40 (6): 1299-1307.
- [6] Adil C, et al. Bone mineral density evaluation of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27(1): 179-182.
- [7] Pritchard JM, et al. Association of larger holes in the trabecular bone at the distal radius in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus compared to controls. *Arthritis Care & Research*, 2012, 64(1): 83-91.
- [8] Zhukouskaya VV, et al. The utility of lumbar spine trabecular bone score and femoral neck bone mineral density for identifying asymptomatic vertebral fractures in well-compensated type 2 diabetic patients. *Osteoporosis International*, 2016,27(1): 49-56.
- [9] Chiang JJ, et al. Visit-to-visit variation of fasting plasma glucose is a predictor of hip fracture in older persons with type 2 diabetes; the Taiwan Diabetes Study. 2016.
- [10] Li CI, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of taiwan diabetes cohort study. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(7): 1338-1346.
- [11] Aypak C, et al. Association of haematological parameters with bone mineral density in elderly diabetic women. *Acta Clin Belg*, 2015,70(5): 339-344.
- [12] Cho HC, et al. The association between urine albumin to creatinine ratio and osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Journal of Bone Metabolism*, 2016, 23(1): 1-7.
- [13] Di Somma C, et al. Spinal deformity index in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*, 2013, 43(3): 651-658.
- [14] Reyes-Garcia R, et al. FGF23 in type 2 diabetic patients: relationship with bone metabolism and vascular disease. *Diabetes Care*, 2014, 37(5): e89-90.
- [15] Wang S, et al. Serum osteoinductive factor (OIF) as a predictive biomarker for type II diabetic patients with osteopenia or osteoporosis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*,2016, 9(2): 2301-2308C
- [16] Gaudio A, et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/beta-catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3744-3750.
- [17] Saei Ghare Naz M, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in women referring to the Bone Densitometry Academic Center in Urmia, Iran. *Global Journal of Health Science*, 2016, 8(7): 52311-52311.
- [18] Bandeira E, et al. Association between vascular calcification and osteoporosis in men with type 2 diabetes. *J Clin Densitom*, 2012, 15(1): 55-60.
- [19] Huang Q, et al. Correlation between atherosclerosis and osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Chin J Osteoporos*, 2016. 22(1): 72-75.
- [20] de Almeida Pereira Coutinho M, et al. Low bone mass is associated with increased carotid intima media thickness in men with type 2 diabetes mellitus. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2013, 6: 1-6.
- [21] Diamantis E, et al. Obesity and fracture risk. *Archives of Hellenic Medicine*, 2016,33(3): 320-330.
- [22] Zhou YJ, et al. Role of sclerostin in the bone loss of postmenopausal chinese women with type 2 diabetes. *Chin Med Sci J*, 2013,28(3): 135-139.
- [23] Ardawi MS, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone*, 2013, 56 (2): 355-362.
- [24] Diamantis E, et al. Obesity and fracture risk. *Archives of Hellenic Medicine*, 2016, 33(3): 320-330.
- [25] Garcia-Hernandez A, et al. High glucose concentrations alter the

- biomineralization process in human osteoblastic cells. *Bone*, 2012, 50(1): 276-288.
- [26] Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(14): 2096-2102.
- [27] Yamamoto M, et al. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): 1277-1284.
- [28] Alselami NM, et al. Bone turnover biomarkers in obese postmenopausal Saudi women with type-II diabetes mellitus. *Afr Health Sci*, 2015, 15(1): 90-96.
- [29] Yeap BB, et al. Higher serum undercarboxylated osteocalcin and other bone turnover markers are associated with reduced diabetes risk and lower estradiol concentrations in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1): 63-71.
- [30] Huovinen V, et al. Vertebral bone marrow glucose uptake is inversely associated with bone marrow fat in diabetic and healthy pigs: [(18)F]FDG-PET and MRI study. *Bone*, 2014, 61: 33-8.
- [31] Gaudio A, et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/beta-catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3744-50.
- [32] Maier GS, et al. The prevalence of vitamin D deficiency in patients with vertebral fragility fractures. *Bone Joint J*, 2015, 97-b(1): 89-93.
- [33] Tamura Y. et al. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in glucocorticoid-induced diabetes and osteopenia in mice. *Diabetes*, 2015, 64(6): 2194-2206.
- [34] Palermo A, et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone; safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int*, 2015, 26(8): 2073-2089.
- [35] Chakhtoura M, Azar ST. Incretin based therapies: bone protective effects. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2013, 13(4): 289-294.
- [36] Hegazy SK. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. *J Bone Miner Metab*, 2015, 33(2): 207-212.
- [37] Bilezikian JP. et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 44-51.
- [38] Fukunaga T, et al. An insulin-sensitizing thiazolidinedione, which minimally activates PPARgamma, does not cause bone loss. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(3): 481-488.
- [39] D'Amelio P, et al. Effect of intermittent PTH treatment on plasma glucose in osteoporosis: A randomized trial. *Bone*, 2015, 76: 177-184.
- [40] Abd El Aziz GS, et al. The beneficial roles of insulin and parathyroid hormones in the treatment of experimentally induced diabetic osteoporosis in female rats: bone mineral density, morphometric and histological studies. *Folia Morphol (Warsz)*, 2015.
- [41] Campbell GM, et al. Effects of parathyroid hormone on cortical porosity, non-enzymatic glycation and bone tissue mechanics in rats with type 2 diabetes mellitus. *Bone*, 2016, 82: 116-121.
- [42] Feigh M, et al. Oral salmon calcitonin protects against impaired fasting glycemia, glucose intolerance, and obesity induced by high-fat diet and ovariectomy in rats. *Menopause*, 2013, 20(7): 785-794.
- [43] Hasnah H, Amin I, Suzana S. Bone health status and lipid profile among post-menopausal malay women in Cheras, Kuala Lumpur. *Malays J Nutr*, 2012, 18(2): 161-171.
- [44] El-Maraghy SA, Mehana NA. Modulatory effects of l-arginine and soy enriched diet on bone homeostasis abnormalities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chem Biol Interact*, 2015, 229: 9-46.
- [45] Candido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 6569-6591.
- [46] Mori H, Okada Y, Tanaka Y. Incidence of vitamin D deficiency and its relevance to bone metabolism in Japanese postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med*, 2015, 54(13): 1599-1604.
- [47] Soong YK, et al. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan. *Osteoporos Int*, 2013, 24(2): 511-521.
- [48] Fraser LA, et al. Fractures are increased and bisphosphonate use decreased in individuals with insulin-dependent diabetes: a 10 year cohort study. *J Periodontal Implant Sci*, 2014, 15: 201.
- [49] Al-Shreef FM, Al-Jiffri OH, Abd El-Kader SM. Bone metabolism and hand grip strength response to aerobic versus resistance exercise training in non-insulin dependent diabetic patients. *Afr Health Sci*, 2015, 15(3): 896-901.
- [50] Chen MS, Lin TC, Jiang BC. Aerobic and resistance exercise training program intervention for enhancing gait function in elderly and chronically ill Taiwanese patients. *Public Health*, 2015, 129(8): 1114-1124.
- [51] Gushiken M, et al. Heel bone strength is related to lifestyle factors in Okinawan men with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(2): 150-157.

(收稿日期: 2016-07-26; 修回日期: 2016-09-04)