

· 综述 ·

降糖药与骨代谢相关性研究进展

白秋芳 冯正平*

重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 03-0416-05

摘要: 糖尿病已成为严重威胁人类寿命和生活质量的世界性健康问题。糖尿病患者出现骨折的风险更高, 因此降低骨折风险是糖尿病管理的一个重要目标。随着越来越多降糖药的使用, 临床更加重视降糖药引起的骨折风险。大量研究证实降糖药对骨代谢有一定作用。本文就目前降糖药与骨代谢相关性的研究进展作一综述。

关键词: 降糖药物; 成骨细胞; 破骨细胞; 骨密度; 骨折

Research progress in the relationship between antidiabetic medicine and bone metabolism

BAI Qiufang, FENG Zhengping *

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

* Corresponding author: FENG Zhengping, Email: fengzhengping@sina.com

Abstract: Diabetes mellitus has become a worldwide health problem that seriously threatens the lifetime and living quality. The risk of fracture in diabetic patients is higher. Therefore, reducing the risk of fracture is an important goal of diabetes management. As more and more hypoglycemic drugs are used, the risk of fracture caused by drugs has been increasingly emphasized by clinician. Numerous studies have confirmed that antidiabetic medicine have a certain effect on bone metabolism. This paper reviews the progress of effect of antidiabetic medicine on bone metabolism.

Key words: antidiabetic medicine; osteoblast; osteoclast; bone mineral density; fracture

根据国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 的调查数据, 全球糖尿病患者将从 2014 年的 3.87 亿升至 2035 年的 5.92 亿^[1]。糖尿病患者骨折风险明显增加, 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 患者髌部骨折风险是非糖尿病患者的 4~6 倍^[2], 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者虽然多数无骨密度下降, 但骨折风险仍增加。其机制可能与持续高糖引起的氧化应激、糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 对骨基质和成骨细胞的毒性及胰岛素抵抗、低骨转换等有关。目前新型降糖药层出不穷, 其大量应用于临床, 可能对糖尿病患者骨代谢有一定的影响, 本文就目前临床常用降糖药与骨代谢相关性作一综述。

1 胰岛素

有关胰岛素对骨代谢影响的研究日前有不同的结论。大多数研究认为胰岛素有促进骨形成、增加骨密度的作用。Thraill 等^[3]进行的细胞试验发现胰岛素能增加成骨细胞的增殖、抑制破骨细胞活性。Abd 等^[4]对给予胰岛素治疗的糖尿病小鼠进行研究, 发现与对照组相比, 胰岛素治疗的糖尿病小鼠股骨骨密度明显增加。此外有研究发现无论 T1DM 还是 T2DM 患者骨折风险是增加的, 而降糖药 (包括胰岛素) 的应用可以降低骨折风险, 其中胰岛素可显著降低椎骨骨折的风险 (OR: 0.21 ~ 0.53)^[5]。但有部分研究表明胰岛素可能增加骨折风险。Losada-Grande 等^[6]研究 53853 例予胰岛素治疗的 T2DM 患者, 发现胰岛素治疗的 T2DM 患者发生骨折的风险增加 38%。另一项研究亦得出了相同的结论^[7]。其机制尚不清楚, 可能与持续高胰岛素血症降低成骨细胞活性, 抑制骨形成有关。

目前使用的胰岛素有人胰岛素及胰岛素类似

* 通信作者: 冯正平, Email: fengzhengping@sina.com

物,针对各种胰岛素类似物对骨代谢影响的相关研究较少。Losada-Grande 等^[6]研究发现胰岛素类似物与人胰岛素在骨折风险方面无显著差异。Stage 等^[8]对 371 名给予短效或长效人胰岛素治疗的 T2DM 患者进行比较,发现短效与长效人胰岛素对骨转换标志物的影响无明显差异。另一项针对德国 10596 例予胰岛素治疗的 T2DM 患者进行回顾性分析,发现甘精胰岛素与地特胰岛素在骨折发生率上差异无统计学意义^[9]。

总之,日前大部分研究证实胰岛素或胰岛素类似物有促进骨形成,增加骨量作用。机制可能为胰岛素通过激活丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 磷酸化途径抑制过氧化物酶体增生物激活受体- γ (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR- γ) 的转录活性,促进成骨细胞相关基因的表达,从而增加成骨细胞增殖。其次,胰岛素可以活化 25-羟化酶,增加 1, 25-(OH)₂D₃ 水平,促进骨钙素 (osteocalcin, OC) 等成骨物质的合成,增加骨密度。此外,胰岛素还可能与胰淀素 (amylin)、甲状旁腺素或胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)-1 等产生协同作用抑制骨吸收减少骨质丢失。

2 二甲双胍

二甲双胍是目前国内外指南推荐的首选降糖药。大量研究证实二甲双胍对骨代谢有积极的促进作用。Araújo 等^[10]观察二甲双胍治疗组及对照组大鼠骨量变化,发现二甲双胍治疗 (50 mg/kg) 可以减少骨质丢失。Tolosa 等^[11]研究发现胰岛素缺乏的糖尿病大鼠股骨骨小梁面积减少,骨密度显著降低,二甲双胍治疗能够逆转上述改变。另一项回顾性临床研究针对 14671 名 T2DM 患者数据进行分析,发现二甲双胍治疗可显著降低骨折风险^[12]。其机制可能为通过调节 AMPK-mTORC2 和 AKT-mTORC1 信号转导及促进 SIRT6 表达、抑制 OCT4 基因表达,增加成骨细胞增殖、分化,促进骨形成;此外亦可能与增加 Runx2 基因表达从而促进骨形成有关。

3 磺脲类

磺脲类 (sulfonyleurea, SU) 是最早的一类口服降糖药,为促胰岛素分泌剂,主要通过三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 敏感的 K⁺ 通道发挥降糖作用。日前针对 SU 对骨代谢的影响有不同的

结论。Ma 等^[13]研究表明格列美脲可以促进大鼠成骨细胞增殖。Fronczek 等^[14]研究发现格列美脲的应用可以降低卵巢去势 (ovariectomized, OVX) 大鼠的骨折风险,类似的, Kanazawa 等^[15]对 344 名患有 T2DM 的绝经后女性进行研究,发现 SU 可致椎体骨折风险降低。然而另一项回顾性分析得出了不同的结论。研究者分析了给予 4 年降糖治疗的 T2DM 患者的数据,发现 SU 使用者有 226 例髌部骨折 (1.7%),而非 SU 使用者有 157 例 (1.2%),表明 SU 可能与髌部骨折风险增加有关,男性 T2DM 患者更为明显^[16]。尽管如此,大部分研究均证实 SU 可促进成骨细胞增殖,促进骨形成及降低骨折风险。其机制可能与刺激 PI3K/Akt/eNOS 通路的活化、促进成骨细胞分化,并抑制成骨细胞凋亡有关。

4 噻唑烷二酮类 (Thiazolidinediones, TZDs)

目前绝大部分研究证实 TZDs (罗格列酮、吡格列酮) 与骨折风险增加有关。Mori 等^[17]比较了吡格列酮和二甲双胍对 T2DM 患者骨代谢的影响,发现吡格列酮显著提高血清骨吸收标志物尿 I 型胶原 N-末端肽 (type I collagen protein N-terminal crosslinking peptide, NTX)、血清和尿 I 型胶原 C-末端肽 (type I collagen protein C-terminal crosslinking peptide, CTX) 水平,增加骨折风险,女性患者尤为明显。Colhoun 等^[18]对苏格兰 37479 名予 TZDs 治疗的 T2DM 患者进行观察,发现与对照组相比髌部骨折风险明显增加,且吡格列酮与罗格列酮引起的骨折风险无显著差异。但是有研究发现新型 TZDs 可能并不增加骨折风险。Kim 等^[19-20]进行的两项研究均发现洛贝格列酮对小鼠成骨细胞没有显著抑制,对骨密度没有不利影响。TZDs 增加骨折风险的机制可能为 TZDs 导致成骨细胞 PPAR γ mRNA 的过度表达,促进骨髓间质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 向脂肪细胞分化,从而减少成骨细胞增殖、分化;其次可降低 Wnt mRNA 水平,抑制 Wnt 信号通路,通过降低血钙和磷酸盐水平抑制骨形成标志物骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)、骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BALP) 的表达和活性。此外, TZDs 可减少 Runx2 因子转录抑制成骨细胞增殖、分化。

5 胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1 receptor agonist, GLP-1) 受体激动剂

目前在国内外有 6 种 GLP-1 受体激动剂被批

准用于临床:艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽、度拉糖肽、利司拉肽、索马鲁肽。

大量研究证实 GLP-1 受体激动剂可以增加成骨细胞数量、促进骨形成、改善骨密度。Meng 等^[21]通过组织学分析观察到给予 GLP-1 受体激动剂 16 周的 OVX 大鼠骨小梁表面的成骨细胞数显著增加。Yamada 等^[22]发现将胰腺 GLP-1 受体敲除后的实验鼠骨密度下降,而艾塞那肽能够逆转。另一项针对 OVX 小鼠的研究发现,利拉鲁肽、艾塞那肽治疗均可增加骨强度,改善骨小梁微结构^[23]。

而针对 GLP-1 受体激动剂对骨折风险的影响则有不同结论。Driessen 等^[24]对英国临床实践研究数据链 (clinical practice research datalink, CPRD) (2007-2012) 进行队列研究发现, GLP-1 受体激动剂 (艾塞那肽或利拉鲁肽) 的使用与减少骨质疏松性骨折风险无关。Mabilleau 等^[25]进行的一项 Meta 分析亦证实了上述结论。然而 Su 等^[26]的研究得出了不同的结论,他们发现与安慰剂或其他降糖药相比,利拉鲁肽可能降低骨折风险 (OR = 0.38, 95% CI 为 0.17~0.87), 而艾塞那肽可能增加骨折风险 (OR = 2.09, 95% CI 为 1.03~4.21)。所以, GLP-1 受体激动剂对骨折的影响还需要更多的临床研究证实。

总之,目前大部分研究表明 GLP-1 受体激动剂有促进骨形成、改善骨密度的积极作用。其机制可能为激活 Wnt/catenin 途径和增加 OPG/RANKL 比,刺激成骨细胞分化,并通过降低骨硬化蛋白 (sclerostin) 水平抑制破骨细胞形成。其次, GLP-1 受体激动剂可提高成骨样细胞株 SaOs2 细胞内环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的水平和细胞内钙水平,促进 I 型胶原 mRNA 的表达,提高 OC 及 BALP 水平,促进骨形成。此外, GLP-1 受体激动剂还可能激活 PI3K/AKT、ERK1/2、cAMP/PKA/ β -cat-Ser675 转导通路影响骨代谢。

6 二肽基肽酶-IV (dipeptide peptidase IV, DPP-4) 抑制剂

目前有 5 种 DPP-4 抑制剂已被批准用于临床:维格列汀、西格列汀、利格列汀、沙格列汀、阿格列汀。DPP-4 可降解体内多种激素如 GLP-1、GLP-2、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 等。成骨细胞和破骨细胞均可表达 GIP 受体, GIP 与成骨细胞表面 GIP 受体结合,增加细胞 I 型胶原表达和血清碱性磷酸

酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性,并抑制成骨细胞凋亡;与破骨细胞表面的 GIP 受体结合,可抑制破骨细胞活性,从而抑制骨吸收。因此, DPP-4 抑制剂可能提高多种对骨代谢有益的激素水平,降低糖尿病患者骨折风险。其次, DPP-4 抑制剂还可以提高 25-羟维生素 D3 浓度,增加骨密度。除此之外, DPP-4 抑制剂对骨骼影响可能还与瘦素 (leptin)、脂联素 (adiponectin)、胃促生长素 (ghrelin) 等代谢因子有关。

日前研究证实 DPP-4 抑制剂可改善骨密度、降低骨折风险。Zheng 等^[27]对 744 名中国桂林绝经后妇女进行分析,发现 DPP-4 活性最高的受试者腰椎和股骨的骨密度较低,表明 DPP-4 抑制剂可能增加骨密度。Hegazy 等^[28]观察 40 名绝经后的糖尿病女性,予西格列汀治疗 12 周后测定血清骨吸收标志物尿脱氧吡啶啉 (deoxypyridinoline, DPD) 水平,发现尿 DPD 明显下降,表明西格列汀可减少骨吸收,增加骨强度。另一项针对德国 2008 年至 2014 年期间予 DPP-4 抑制剂联合二甲双胍及二甲双胍单药治疗的 4160 名糖尿病患者的研究,发现 DPP-4 抑制剂治疗可显著降低骨折风险 (HR = 0.67, 95% CI 0.54~0.84)^[29]。

但 Bunck 等^[30]研究发现,给予 59 例 T2DM 患者维格列汀治疗 50 周后测定 ALP、钙、磷酸盐无明显变化,表明维格列汀对骨代谢无明显影响。Sbaraglini 等^[31]给予大鼠口服沙格列汀 3 周,发现大鼠股骨骨密度显著下降,其机制可能为沙格列汀抑制 MSC 和 MC3T3E1 成骨细胞 Runx2 基因和 OC 的表达及胶原蛋白 1 的产生,同时增加 PPAR- γ 表达,降低成骨细胞分化,减少骨形成。

所以,不同的 DPP-4 抑制剂对骨密度、骨折风险的影响不同。西格列汀、阿格列汀可能增加骨密度、降低骨折风险,维格列汀无上述积极作用,而沙格列汀可能降低骨密度,有关利格列汀对骨代谢影响的研究较少。

7 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2) 抑制剂

SGLT-2 几乎完全表达在近端肾小管中,并负责肾脏 90% 的葡萄糖吸收。SGLT-2 抑制剂通过阻止肾脏对葡萄糖的再吸收而增加尿糖排泄降低血糖。目前有 7 种 SGLT-2 抑制剂用于临床:达格列净、卡格列净、恩格列净、埃格列净、伊格列净、托格列净、

鲁格列净。

研究发现不同种类 SGLT2 抑制剂对骨代谢的影响不同。Blevins 等^[32] 研究发现,卡格列净治疗可降低髋关节骨密度,增加骨折风险,尤其是上肢和下肢骨。因此在 2015 年 9 月,FDA 加强了对卡格列净增加骨折风险的警告。但是 Toulis 等^[33] 对给予达格列净治疗的 4548 名 T2DM 患者进行观察,发现达格列净的使用并不增加骨折风险。另外两项研究亦发现恩格列净、埃格列净也不增加骨折风险^[34-35]。

卡格列净增加骨折风险的机制可能与促进甲状旁腺激素的分泌、调节钙/磷酸盐稳态有关。其次,还可能通过与 SGLT-1 受体结合干扰钙的代谢,致钙吸收增强、1,25-羟维生素 D 水平减低和高钙尿,导致骨折风险增加。此外,亦可能通过增加成纤维细胞因子(fibroblast growth factor,FGF) 23 表达,引起胃肠道钙吸收减少、骨骼钙化,增加骨折风险。

目前大多数研究证实,卡格列净可以增加骨折风险,而达格列净、恩格列净、埃格列净与骨代谢和骨密度变化无显著相关性,其他种类的 SGL-2 抑制剂对骨的影响尚需要更多的研究证实。

8 其他新型药物

8.1 SR10171

SR10171 是一种新型胰岛素增敏剂,是一种优化的 2-苯氧基丙酸。Steckschulte 等^[36] 研究发现 SR10171 有增加骨量和骨转换的作用,机制可能与它作为 PPAR γ 和 PPAR α 反向激动剂有关,通过抑制 MSCs 向脂肪细胞分化和增殖,增加成骨细胞合成,并抑制破骨细胞活性。

8.2 Fexaramine

Fexaramine 是一种选择性的法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor,FXR)激动剂,可通过改善胰岛素敏感性达到降糖作用。Zheng 等^[37] 研究了 FXR 缺乏的大鼠,发现破骨细胞的数量显著增加,机制可能为 FXR 缺乏抑制了氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)活性、干扰素 β (interferon- β ,IF- β)表达及抑制 JAK3-STAT1 信号转导促进破骨细胞的形成,从而说明 Fexaramine 作为 FXR 激动剂可能有抑制破骨细胞活性的作用。

综上所述,绝大部分研究证实二甲双胍、磺脲类、利拉鲁肽、艾塞那肽及西格列汀、阿格列汀有促进骨形成、增加骨密度,降低骨折风险作用。而罗格列酮、吡格列酮及沙格列汀、卡格列净可能降低骨密度,增加骨折风险。各种胰岛素类似物对骨代谢的

影响无显著差异。新型药物 SR10171、Fexaramine 可能有抑制破骨细胞活性、促进成骨作用,仍需更多的研究证实。总之,深入了解降糖药对骨代谢的影响,对糖尿病患者选择适宜的降糖药有重要意义。

【参 考 文 献】

- [1] Rocha Fernandes J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 117:48-54.
- [2] Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, et al. Mechanisms in endocrinology: mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(4): R127-138.
- [3] Thrailkill KM, Lumpkin CK, Bunn RC, et al. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 289(5): E735-E745.
- [4] Abd El Aziz GS, Ramadan WS, El-Fark MO, 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[J]. *Folia Morphol*, 2016, 75(3):341-354.
- [5] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(7):1292-1299.
- [6] Losada-Grande E, Hawley S, Soldevila B, et al. Insulin use and excess fracture risk in patients with type 2 diabetes: a propensity-matched cohort analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3781.
- [7] Ruppert K, Cauley J, Lian Y, et al. The effect of insulin on bone mineral density among women with type 2 diabetes: a SWAN Pharmacoeconomics study[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 29(2):347-354.
- [8] Stage TB, Christensen MH, Jørgensen NR, et al. Effects of metformin, rosiglitazone and insulin on bone metabolism in patients with type 2 diabetes[J]. *Bone*, 2018, 112: 35-41.
- [9] Pscherer S, Kostev K, Dippel FW, et al. Fracture risk in patients with type 2 diabetes under different antidiabetic treatment regimens: a retrospective database analysis in primary care[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2016, 9: 17-23.
- [10] Araújo AA, Pereira ASBF, Medeiros CACX, et al. Effects of metformin on inflammation, oxidative stress, and bone loss in a rat model of periodontitis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0183506.
- [11] Tolosa MJ, Chuguransky SR, Sedlinsky C, et al. Insulin-deficient diabetes-induced bone microarchitecture alterations are associated with a decrease in the osteogenic potential of bone marrow progenitor cells: preventive effects of metformin[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101(2):177-186.
- [12] Josse RG, Majumdar SR, Zheng Y, et al. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: results from the TECOS trial[J].

- Diabetes Obes Metab, 2016;19:78-86.
- [13] Ma P, Xiong W, Liu H, et al. Extrapaneatic roles of glimepiride on osteoblasts from rat mandibular bone in vitro: Regulation of cytodifferentiation through PI3-kinases/Akt signalling pathway [J]. Archives Oral Biol, 2010, 56(4):307-316.
- [14] Fronczek-Sokół J, Pytlík M. Effect of glimepiride on the skeletal system of ovariectomized and non-ovariectomized rats [J]. Pharmacol Rep, 2014, 66(3):412-417.
- [15] Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus [J]. J Bone Miner Metab, 2010, 28(5):554-560.
- [16] Rajpathak SN, Fu C, Brodovitz KG, et al. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes [J]. Drugs Aging, 2015, 32(4):321-327.
- [17] Mori H, Okada Y, Tanaka Y. The effects of pioglitazone on bone formation and resorption markers in type 2 diabetes mellitus [J]. Intern Med, 2017, 56(11):1301-1306.
- [18] Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs [J]. Diabetologia, 2012, 55(11):2929-2937.
- [19] Kim KM, Jin HJ, Lee SY, et al. Effects of lobeglitazone, a new thiazolidinedione, on osteoblastogenesis and bone mineral density in mice [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2017, 32(3):389-395.
- [20] Lim S, Kim KM, Kim SG, et al. Effects of lobeglitazone, a novel thiazolidinedione, on bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus over 52 weeks [J]. Diabetes Metab J, 2017, 41(5):377-385.
- [21] Meng J, Ma X, Wang N, et al. Activation of GLP-1 receptor promotes bone marrow stromal cell osteogenic differentiation through beta-catenin [J]. Stem Cell Reports, 2016, 6(4):579-591.
- [22] Yamada T, Cavelti-Weder C, Caballero F, et al. Reprogramming mouse cells with a pancreatic duct phenotype to insulin-producing beta-like cell [J]. Endocrinology, 2015, 156:2029-2038.
- [23] Pereira M, Jeyabalan J, Jorgensen C, et al. Chronic Administration of glucagon-like peptide-1 receptor agonists improves trabecular bone mass and architecture in ovariectomized mice [J]. Bone, 2015, 81:459-467.
- [24] Driessen JH, Henry RM, van Onzenoort HA, et al. Bone fracture risk is not associated with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a population-based cohort analysis [J]. Calcif Tissue Int, 2015, 97(2):104-112.
- [25] Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Diabetes, 2014, 63(3):260-266.
- [26] Su B, Sheng H, Zhang M. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Endocrine, 2014, 48(1):107-115.
- [27] Zheng T, Yang L, Liu Y, et al. Plasma DPP4 activities are associated with osteoporosis in postmenopausal women with normal glucose tolerance [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(10):3862-3870.
- [28] Hegazy SK. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women [J]. J Bone Mineral Metabolism, 2015, 33(2):207-212.
- [29] Dombrowski S, Kostev K, Jacob L, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes in Germany—a retrospective analysis of real-world data [J]. Osteoporos Int, 2017, 28(8):2421-2428.
- [30] Bunc MC, Poelma M, Eekhoff EM, et al. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients [J]. Diabetes, 2012, 4(2):181-185.
- [31] Sbaraglini ML, Molinuevo MS, Sedlinsky C, et al. Saxagliptin affects long-bone microarchitecture and decreases the osteogenic potential of bone marrow stromal cells [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 727:8-14.
- [32] Blevins TC, Farooki A. Bone effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Postgrad Med, 2016, 129(1):159-168.
- [33] Toulis KA, Bilezikian JP, Thomas GN, et al. Initiation of dapagliflozin and treatment-emergent fractures [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(4):1070-1074.
- [34] Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtjan J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2017, 33(6):1-11.
- [35] Rosenstock J, Frias J, Páll D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET) [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(3):520-529.
- [36] Stechschulte LA, Czernik PJ, Rotter ZC, et al. PPARC post-translational modifications regulate bone formation and bone resorption [J]. E Bio Med, 2016, 10:174-184.
- [37] Zheng T, Kang JH, Sim JS, et al. The Farnesoid X receptor negatively regulates osteoclastogenesis in bone remodeling and pathological bone loss [J]. Oncotarget, 2017, 8(44):76558-76573.

(收稿日期: 2018-06-10; 修回日期: 2018-09-03)