

· 综述 ·

不同阶段 2 型糖尿病诱发骨质疏松症的致病机制研究进展

王盼¹ 吴科锋² 崔燎^{1,2*}

1. 广东医科大学广东省天然药物研究与开发重点实验室, 广东 湛江 524023

2. 广东医科大学海洋医药研究院, 广东 湛江 524023

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 04-0619-06

摘要: 大量研究表明, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的骨折风险明显增加。因此, T2DM 诱发的骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 被认为是最严重的糖尿病并发症之一。骨质疏松性增加是糖尿病性骨质疏松症 (diabetic osteoporosis, DOP) 的典型特征, 其发病机制是多因素引起的, 包括肥胖、高胰岛素血症、高血糖 (hyperglycemia, HG)、晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 积聚和氧化产物积累以及微血管病变的存在等。这些因素在 T2DM 不同时期是相互平衡或相互促进的, 而肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin 1, IL-1)、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 等炎症因子的异常活化打破了骨形成和骨吸收的代谢平衡, 导致骨质疏松性增加。骨强度和骨折风险的变化取决于疾病进展的阶段。因此, 糖尿病骨病的病理生理变化可以通过分别考虑糖尿病早期和晚期骨骼相关因素来广泛讨论, 其中早期阶段以胰岛素抵抗和高胰岛素血症为特征, 这些因素会导致糖尿病发病和初始阶段的骨密度 (bone mineral density, BMD) 增加。而晚期阶段的特征是 β 细胞衰竭, AGEs 和氧化产物的堆积, 加速衰老和血管并发症的发展。为此, 本文希望对 T2DM 的不同阶段与骨代谢的关系进行综述, 以便更好的认识 T2DM 的进展加速骨质疏松性风险的病理过程和致病机制, 为治疗 T2DM 和 T2DM 诱发的 OP、降低 T2DM 患者骨折发生的风险发挥积极的作用。

关键词: 骨质疏松; 早期糖尿病; 晚期糖尿病; 骨质疏松性; 骨代谢

Research progress on the pathogenesis type 2 diabetes-induced osteoporosis of different stages

WANG Pan¹, WU Kefeng², CUI Liao^{1,2*}

1. Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023

2. Marine Biomedical Research Institution of Guangdong Medical University, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China

* Corresponding author; CUI Liao, Email: cuiliao@163.com

Abstract: A large number of clinical studies have reported that patients with type 2 diabetes (T2DM) have a significantly increased risk of fracture. Therefore, T2DM-induced osteoporosis is considered to be one of the most serious complications of diabetes. Increased bone fragility is a typical feature of diabetic osteoporosis, and its pathogenesis is caused by multiple factors including obesity, hyperinsulinemia, hyperglycemia, accumulation of AGEs and oxidation products, and the presence of microangiopathy. These factors offset or promote each other during different stages of T2DM. If the balance of bone formation and bone resorption is disrupted by the abnormal activation of some inflammatory factors such as TNF- α , IL-1, and IL-6, it will lead to an increase in bone fragility. The changes in bone strength and fracture risk depend on the stage of disease progression. Therefore, the pathophysiological changes of diabetic bone disease can be widely discussed by considering the early and late skeletal related factors of diabetes, in which the early stage is characterized by insulin resistance and hyperinsulinemia, which lead to the onset of diabetes and an increase in BMD in the initial stage. The late stage is characterized by the failure of beta cell, accumulation of AGEs and oxidation products, and the accelerated development of aging and vascular complications. In order to clarify the pathogenesis of

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673814); 国家自然科学基金项目 (81273518); 广东省自然科学基金资助项目 (2018A030307001); 湛江市财政资金科技专项竞争性分配项目 (2017A06012, 2017A03020)

* 通信作者: 崔燎, Email: cuiliao@163.com

T2DM increasing the risk of bone fragility, we reviewed the relationship between different stages of T2DM and bone metabolism in this paper. The result would play a positive role in the treatment of T2DM-induced osteoporosis and the reduction of fracture risk in T2DM patients.

Key words: osteoporosis; early diabetes; advanced diabetes; bone fragility; bone metabolism

糖尿病是最常见的慢性疾病之一,据国际糖尿病联盟 2017 年数据显示,全球成人糖尿病患病人数已达 4.25 亿,预计 2045 年可能达到 6.29 亿,我国以 1.14 亿成为糖尿病患者数量最多的国家^[1]。而 OP 是严重威胁老年人生命安全的另一常见病,骨折是老年人致死的重要原因^[2]。对 DM 患者来说, HG 或加速了骨的老化和 OP 的发展进程,从而增加骨折风险。有报道指出,在 T2DM 患者中,早期髌骨骨折率是正常人的 1.7 倍,呈中度增加;到了后期, T2DM 患病超过 10 年,其发生髌骨骨折的几率增至普通人的 2.7 倍^[2],脊椎骨折率是非 DM 患者的 2.03 倍^[3]。因此,认识 T2DM 进展的不同阶段对骨代谢的影响,有助于我们更好的防治 DOP,降低 T2DM 患者骨折的风险。

1 T2DM 早期阶段和晚期阶段的特征

T2DM 病因主要包含两方面:一方面是因人体的胰岛 β 细胞功能减退,胰岛素分泌相对或绝对不足;另一方面是胰岛素抵抗。不同 T2DM 病程阶段的患者胰岛 β 细胞功能状况和胰岛素抵抗程度不同。早期是胰岛 β 细胞对葡萄糖失敏阶段,此时 HG 抑制胰岛素的分泌及外周组织对胰岛素的敏感性,形成胰岛素抵抗,脂肪堆积, β 细胞因此分泌更多的胰岛素,产生高胰岛素血症。所以 T2DM 早期阶段以肥胖和胰岛素抵抗以及高胰岛素血症为特征。T2DM 晚期,胰岛 β 细胞的负荷加重,其功能加速衰竭,更严重者则几乎完全丧失功能,持续 HG 引起 AGEs 和氧化产物的堆积,并发各种 DM 相关疾病,对机体产生不利影响,特征主要是胰岛 β 细胞衰竭,功能丧失,加速衰老和血管并发症的发展。因此,我们可以根据胰岛 β 细胞功能损伤程度分别考虑 T2DM 早期、晚期与骨骼相关因素的病理生理变化来讨论其对骨代谢的不同影响及其作用机制。

2 T2DM 早期阶段对骨骼的影响及其作用机制

2.1 肥胖和骨骼

2.1.1 肥胖影响骨骼的临床表现

肥胖是 T2DM 的典型的病征之一,对骨骼的影

响是复杂的,其中有利因素是机械负荷增加可降低骨骼脆性,不利因素是肥胖致促炎症性细胞因子和脂肪因子增加而加剧骨骼脆性,但何种因素最终主导了骨健康仍存在争议。近 40 万人的 Meta 分析^[4] 报告表明,体质量指数 (body mass index, BMI) 与骨折风险之间存在复杂的关联,并且在不同骨骼部位之间存在差异。总体而言, BMI 增加与所有骨质疏松性骨折风险降低有关。然而,调整 BMD 后, BMI 的增加只对髌部骨折有保护作用,这表明 BMI 对骨折的积极作用主要还是通过高 BMD 介导的^[4-5]。然而,肥胖的人虽然受骨折的影响较小一些,但踝关节和上臂骨折的风险仍然增加^[4-6]。尽管肥胖个体存在较高的 BMD,但高体重可使跌倒概率增加或跌倒损伤严重程度增大,从而增大肥胖个体的骨折风险^[7-8]。

2.1.2 肥胖影响骨骼的作用机制

脂代谢紊乱是引起肥胖的首要因素,关注 T2DM 早期引起脂质代谢紊乱的机制已成为预防 T2DM 致骨质疏松症的研究热点。脂肪细胞的过度生成与骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stemcell, MSCs) 分化成骨细胞 (osteoblast, OB) 减少的理论已得到广泛共识,寻找调控脂肪细胞 (adipocyte) 分化的靶点对防治 DOP 有重要的临床意义。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 是调节脂肪细胞分化的关键因子,主要分布于脂肪组织中,且在脂肪丰富的骨髓中也发现少量 PPAR γ 蛋白的存在^[9]。进一步的研究也发现, T2DM 和骨质疏松患者骨髓中 MSCs 在 PPAR γ 介导下更多地向脂肪细胞分化,而向成骨细胞 (OB) 分化受到抑制,这可能与 PPAR α 激活 PI3K/Akt 及 NF- κ B 信号通路有关^[9-10],这解释了 T2DM 骨质疏松 DOP 患者中普遍存在的骨量减少、骨髓脂肪增加的现象。另外,也有研究表明,体内游离脂肪酸作为 PPAR γ 的内源性激活物,其含量在肥胖患者体内显著升高,促进 PPAR γ 的表达上调^[10],这可能是 HG 通过 AMPK/p38MAPK/PPAR γ 通路下调脂肪酸合成相关酶的活性的作用^[11],这提示了由 PPAR γ 介导的上述各种信号通路促脂肪细胞分化,减少 OB 分化是肥胖型 T2DM 患者骨质量降低的关键原因。

2.1.3 不同脂肪类型及分布对骨骼的影响及其作用机制

皮下脂肪组织(SAT)和内脏脂肪组织(VAT)的含量差异对影响细胞因子和脂肪因子的产生和骨代谢方面的关系具有不同的特征和机制。报道指出, SAT通过增加机械负荷提高BMD水平,不增加肥胖患者的骨折风险,或能增进骨强度^[12-13]。但也有临床研究表明, T2DM患者脂肪组织的会发生重新分布, VAT比例增加, 而BMD降低^[14]。VAT可分泌多种炎性细胞因子, 如CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6等, 上调RANKL/RANK/OPG途径刺激OC活性, 参与骨代谢, 促进骨重吸收, 使骨量下降^[15-16]。还可促进脂肪细胞来源的瘦素过度分泌和脂联素的分泌来影响骨转换和代谢^[17]。骨髓脂肪组织的累积造成的BMD降低也被研究证实与VAT体积增加有关^[18]。这说明VAT通过刺激炎症因子和脂肪因子的过度分泌, 抑制成骨细胞分化是早期T2DM骨质量下降的危险因素。由此我们可以得出, SAT与VAT的分布情况是骨状态的基本决定因素。

2.2 胰岛素抵抗、高胰岛素血症对骨骼的影响及其作用机制

一些体内实验研究^[19-20]显示胰岛素刺激OB增殖并增加骨形成的组织形态指数高达两到三倍, 但细胞模型却显示OB中的胰岛素信号传导可促进骨吸收, 从而降低骨转换率^[21]。但循环胰岛素浓度始终与BMD为正相关^[22]。因此胰岛素对骨质量的影响一直存在争议。胰岛素及其信号通路在成纤维细胞分化、胶原合成和骨骼形成的过程有着极其重要的意义, 研究表明OB具有功能性胰岛素受体, 胰岛素可刺激OB的增殖和分化^[20]。体内胰岛素缺乏或者发生胰岛素抵抗时, OB的数量以及成骨功能明显下降, ALP活性和骨钙素(osteocalcin, OCN)表达也显著降低^[23-24]。OB中的胰岛素信号传导在骨重塑中也起重要作用, Ferron等^[23]研究表明胰岛素通过FoxO 1磷酸化不仅降低了OB中骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的表达, 还可激活OC细胞, 促进骨吸收。有证据^[25]表明, T2DM早期, 上述因素对骨骼的不利影响很大程度上被胰岛素抵抗继发的高胰岛素血症抵消, 较小程度上被体重增加的机械作用抵消。但总体而言, 胰岛素不足/缺乏的长期T2DM患者, 由于胰岛素与其受体结合减少, 骨形成减少和骨转换降低而导致骨质流失和骨质量恶化, 导致极高的骨折风险。

3 T2DM晚期阶段对骨的影响及其作用机制

3.1 胰岛 β 细胞功能丧失对骨骼的影响及其作用机制

T2DM早期阶段胰岛 β 细胞功能受损, 产生胰岛素抵抗, 形成高胰岛素血症, 进而造成个体肥胖导致血糖升高, 而血糖水平的升高反过来又加重高胰岛素血症和胰岛素抵抗的恶性循环。直至T2DM晚期, 因胰岛 β 细胞功能几乎完全丧失, 持续HG状态促使升高的TNF- α 和IL-1和IL-6等促炎症细胞因子可能通过修饰抑制破骨细胞分化因子-核因子 κ B(NF- κ B)、调节/核因子 κ B受体活化因子配体/骨保护素(RANKL/OPG)途径以及抑制OPG的含量来促进破骨细胞(osteoclast, OC)活性和骨吸收^[26], 并且增加与矿化相关的因子IL-6、IL-8、IL-10和TNF- α 、OCN, 骨涎蛋白(bone sialoprotein, BSP)和转录因子(Runx2)的mRNA表达。虽然这些细胞因子会引起OB数量上升, 却无法改善骨质量, 因为长期HG环境降低了OB合成OCN的能力, OCN与硬化素水平都显著下降, 使患者骨转换处于低速率状态^[27], 这也解释了为什么有些T2DM患者的BMD升高, 但骨质量下降的原因。而Fini等^[28]研究证明, 当促生长因子(insulin-like growth factors -1, IGF-1)缺乏时, 可减少骨形成、降低骨密度、增加骨折风险。T2DM后期患者胰岛 β 细胞功能几乎完全丧失, IGF-1合成和释放均减少, 严重影响机体骨代谢过程, 导致DOP的发生发展。而胰岛素的缺失还影响1- α 羟化酶的活性, 使肠钙吸收下降, PTH分泌增加, 增强OC活性, 促进骨吸收; 同时抑制OB活性, 抑制OCN的分泌, 使骨胶原合成受阻、降低骨矿化速率^[29-30]。胰岛素缺乏还可以通过增加腺苷酸环化酶(AC)活性, 导致环磷酸腺苷(cAMP)合成增加, 促进骨吸收, 使骨量丢失^[31-33]。总之, 在T2DM晚期患者体内, 胰岛 β 细胞功能的丧失通过影响NF- κ B、RANKL/OPG等信号通路导致成骨能力以及骨质量都明显下降, 加重患者的骨骼受损状态。

3.2 AGEs对骨骼的影响及其作用机制

T2DM进展到晚期不仅会发生严重的进行性氧化损伤, 如增加呼吸链复合物损伤、活性氧种类和数量, 加速机体老化, 还可产生一系列如AGEs的形成和堆积等有害的代谢事件。AGEs可能与细胞膜上晚期糖基化终产物受体(AGER)相互作用, 改变胶原蛋白结构, 导致氧化应激和炎症介质的增加^[34],

而 HG 也会增加 OB 和骨细胞中 AGER 表达^[35-37]。T2DM 晚期阶段, AGEs 的形成和堆积会继发氧化应激, 造成 OB 和 OC 的炎症反应, 从而参与 T2DM 诱导的骨质疏松。AGEs 促进 OC 的分化成熟, 增强 OC 活性, 增加骨吸收, 并通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和胞质途径促进 OB 凋亡, 降低骨形成^[38]。研究表明 AGEs 可作用于多种细胞, 与其表面的 RAGE 结合, 产生多种与骨吸收相关的细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 等, 血清 TNF- α 、IL-6、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 水平和 BMD 呈显著负相关^[39]。AGE 还可以通过修饰 I 型胶原蛋白, 降低其对 OB 的粘附, 并促进细胞内活性氧的产生抑制骨胶原蛋白的增殖和扩散, 导致骨质量变差, 骨质疏松增加^[40], 这种作用被 HG 环境加速。另有研究^[41-42]表明 AGEs 还降低成骨相关转录因子 (RUNX2) 的表达来抑制小鼠基质 ST2 细胞和 MSCs 的成骨分化或矿化, 降低 RANKL 表达, 破坏 OB 中的 RANKL/OPG 平衡^[37], 增加转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的表达, 抑制内质网应激蛋白的表达。总之, AGEs 可以通过调节 TGF- β 信号, MAPK 和 RANKL/OPG 等信号通路介导的低骨转换率, 使 T2DM 患者骨质量降低。

3.3 T2DM 引起的微血管疾病以及其他并发症对骨骼的影响

T2DM 晚期引起的 AGEs 和活性氧的大量堆积在糖尿病血管并发症的发病机制中起着关键作用^[43]。活性氧和 AGEs 在各种细胞中引起增殖、炎症、血栓和纤维化反应, 造成一定的微血管损伤。尽管微血管损伤导致糖尿病并发症 (包括神经病变、肾病和视网膜病变) 的作用已得到公认, 但关于微血管疾病对骨骼的影响的数据却很少, 这主要是由于骨微血管系统可视化技术还存在挑战。因此, 大多评估微血管疾病、骨密度和骨折之间关系的数据来源于流行病学和观察性研究。在 148 名绝经后 DM 妇女的典型研究中, Varghese 等^[44]报道了糖尿病视网膜病变妇女低骨密度和椎体骨折的高发生率。同样, 一项眼科^[45]研究对 3 654 名眼科患者进行了调查, 发现白内障和视网膜病变导致的视力受损与骨折有关。但是在控制视力后, 骨折与视网膜病变的关系仍然存在, 这表明骨骼疾病严重程度的标志是视网膜病变, 而不是视力损害。然而, 在一项 Melton 等^[46]流行病学研究中也并没有证据显示视网膜病变是骨折的预测因素。同样, 有些人的神经性病变与骨折风险有关^[47], 但并非所有研究都是这

样。总之, 低 BMD 与骨外微血管疾病增加了骨折风险。虽然机制还不清楚, 但骨骼微血管的相关病理生理变化增加了 DOP 的可能性, 相关机制还需要我们深入研究。我们认为微血管疾病的存在可以更普遍的标示 DOP 的严重程度, 并可能会增加跌倒骨折的风险。

4 总结和展望

本文讨论了 T2DM 早期和晚期对骨骼的可能影响因素和作用机制。这些因素在 T2DM 发展的不同阶段对骨量、微结构和骨强度的影响和作用机制是可变的。流行病学、临床和实验的研究的都表明, T2DM 诱导的骨质疏松性主要是由骨质量的恶化引起的。尽管该机制尚未完全了解, 但随着对 T2DM 的不断研究, 我们猜测机体骨形成和骨转换率降低可能是由复杂的糖尿病状况引起。例如高血糖症、循环中的高 AGEs 和活性氧水平, 以及肥胖、胰岛素抵抗和 IGF-I 活性降低等。因此, 我们应该将 T2DM 诱导的骨质疏松性视为重要的糖尿病并发症加以重视。目前尚未证明哪种方法在改善 T2DM 诱导的骨质疏松性方面最有效。因此, 进一步的研究和制定治疗骨质疏松的策略是很重要的。我们可以通过分析患者处于 T2DM 的哪个阶段, 针对不同因素造成的骨骼疾病, 给患者制定更优化更精确的个体化治疗方案。

【参 考 文 献】

- [1] Wang L, Cao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317(24):2515.
- [2] Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture [J]. Am J Epidemiol, 2007, 166(5):495-505.
- [3] Wang J, You W, Jing Z, et al. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies [J]. Int Orthopaed, 2016, 40(6):1299-1307.
- [4] Johansson H, Kanis JA, Anders Odén, et al. A Meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women [J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(1):223-233.
- [5] Xiang BY, Huang W, Zhou GQ, et al. Body mass index and the risk of low bone mass-related fractures in women compared with men: A PRISMA-compliant meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Medicine, 2017, 96(12):e5290.
- [6] Kaze AD, Rosen HN, Paik JM. A meta-analysis of the association between body mass index and risk of vertebral fracture [J]. Osteoporos Int, 2017, 29(1):1-9.
- [7] Chen Z, Zhao GH, Zhang YK, et al. Research on the correlation of diabetes mellitus complicated with osteoporosis with

- lipid metabolism, adipokines and inflammatory factors and its regression analysis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17):3900-3905.
- [8] Jennings A, Macgregor A, Spector T, et al. Amino acid intakes are associated with bone mineral density and prevalence of low bone mass in women; evidence from discordant Monozygotic twins [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(2):326-335.
- [9] Li Y, Jin D, Xie W, et al. PPAR- γ and Wnt regulate the differentiation of MSCs into adipocytes and osteoblasts respectively [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2018, 13(3):185-192.
- [10] Shavva VS, Bogomolova AM, Efremov AM, et al. Insulin downregulates C3 gene expression in human HepG2 cells through activation of PPAR γ [J]. *Eur J Cell Bio*, 2018, 97(3):S0171933517302042.
- [11] 李知行, 张海华, 蓝丹纯, 等. 电针对高脂诱导胰岛素抵抗大鼠肝脏腺苷酸活化蛋白激酶信号转导通路相关蛋白表达的影响[J]. *针刺研究*, 2019, 44(1):12-16, 60.
- [12] Freitas PMSS, Garcia Rosa ML, Gomes AM, et al. Central and peripheral fat body mass have a protective effect on osteopenia or osteoporosis in adults and elderly? [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(4):1659-1663.
- [13] Palermo A, Tuccinardi D, Defeudis G, et al. BMI and BMD: the potential interplay between obesity and bone fragility [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(6):544.
- [14] 毛维维, 张织茵, 盛辉. 2型糖尿病绝经后患者腰椎体积骨密度与内脏脂肪/皮下脂肪组织比率的相关性分析[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2019, 40(3):356-360.
- [15] Liuc T, Broek E, Zhou Y H, et al. Visceral adipose tissue is associated with bone microarchitecture in the framingham osteoporosis study [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(1):143-150.
- [16] Lee JY, Lee DC, Im JA, et al. Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood is independently associated with visceral fat accumulation in healthy young adults [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014:1-7.
- [17] Cantley James. The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis [J]. *Mamm Genome*, 2014, 25(9-10):442-454.
- [18] De Araujo IM, Salmon CEG, Nahas AK, et al. Marrow adipose tissue spectrum in obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. *Euro J Endocrinol*, 2017, 176(1):21-30.
- [19] Sandoval-Usme MC, Umaña-Pérez A, Guerra B, et al. Simvastatin impairs growth hormone-activated signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling pathway in UMR-106 osteosarcoma cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e87769.
- [20] Daqian W, Chuandong W, Xinhua Q, et al. Chimaphilin inhibits proliferation and induces apoptosis in multidrug resistant osteosarcoma cell lines through insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) signaling [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 237:25-30.
- [21] Brennan-Speranza TC, Conigrave AD. Osteocalcin: an osteoblast-derived polypeptide hormone that modulates whole body energy metabolism [J]. *Calcif Tissue Int*, 2015, 96(1):1-10.
- [22] Abrahamsen B, Rohold A, Henriksen JE, et al. Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men [J]. *Diabet Med*, 2010, 17(2):124-129.
- [23] Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism [J]. *Cell*, 2010, 142(2):296-308.
- [24] Wei J, Ferron M, Clarke CJ, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(4):1781-1793.
- [25] Tonks KT, White CP, Center JR, et al. Bone Turnover is suppressed in insulin resistance, independent of adiposity [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2017, 102(4):1112-1121.
- [26] Che ATN, Lau SF, Mohamed S. Ficus deltoidea prevented bone loss in preclinical osteoporosis/osteoarthritis model by suppressing inflammation [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103(9):1-12.
- [27] Liu Z, Jiang H, Dong K, et al. Different concentrations of glucose regulate proliferation and osteogenic differentiation of osteoblasts via the PI3 Kinase/Akt pathway [J]. *Implant Dent*, 2015, 24(1):83-91.
- [28] Fini M, Carpi A, Borsari V, et al. Bone remodeling, humoral networks and smart biomaterial technology for osteoporosis [J]. *Front Biosci*, 2010, 2(2):468-482.
- [29] Barzilay JI, Gao P, Clase CM, et al. Albuminuria and rapid loss of GFR and risk of new hip and pelvic fractures [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(2):233-240.
- [30] Chantelau E, Meyerschwickerath R, Klabbe K. Downregulation of serum IGF-1 for treatment of early worsening of diabetic retinopathy: a long-term follow-up of two cases [J]. *Ophthalmologica*, 2010, 224(4):243-246.
- [31] Staruplinde J. Diabetes, Biochemical markers of bone turnover, diabetes control, and bone [J]. *Front Endocrinol*, 2013, 4:21-21.
- [32] Paschou S, Dede AD, Anagnostis PG, et al. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management. [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2017, 102(10):3621.
- [33] Xiong Y, Zhang Y, Xin N, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 promotes bone formation by promoting nuclear exclusion of the FoxO1 transcription factor in diabetic mice [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(49):20270-20280.
- [34] Koborová I, Gurecká R, Csongová M, et al. Association between metabolically healthy central obesity in women and levels of soluble receptor for advanced glycation end products, soluble vascular adhesion protein-1, and the activity of semicarbazide-sensitive amine oxidase [J]. *Croat Med J*, 2017, 58(2):106.
- [35] Chen H, Liu W, Wu X, et al. Advanced glycation end products induced IL-6 and VEGF-A production and apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4 cells by activating RAGE and ERK1/2, P38 and

- STAT3 signalling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52:143-149.
- [36] Tanaka KI, Yamaguchi T, Kanazawa I, et al. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(2):193-199.
- [37] Gong JH, Dong JY, Xie T, et al. Influence of high glucose and AGE environment on the proliferation, apoptosis, paracrine effects, and cytokine expression of human adipose stem cells in vitro [J]. *Int J Diabetes Develop Countr*, 2017, 38(1):1-10.
- [38] Phimphilai M, Pothacharoen P, Kongtawelert P, et al. Impaired osteogenic differentiation and enhanced cellular receptor of advanced glycation end products sensitivity in patients with type 2 diabetes [J]. *J Bone Miner Metabol*, 2016, 35(6):1-11.
- [39] Kitamura KI, Andoh T, Okesaku W, et al. Effects of hyperglycemia on bone metabolism and bone matrix in goldfish scales [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2017, 203:152-158.
- [40] Willett TL, Pasquale J, Grynblas MD. Collagen modifications in postmenopausal osteoporosis: advanced glycation endproducts may affect bone volume, structure and quality [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, 12(3):329-337.
- [41] Notsu M, Yamaguchi T, Okazaki K, et al. Advanced glycation end product 3 (AGE3) suppresses the mineralization of mouse stromal ST2 cells and human mesenchymal stem cells by increasing TGF- β expression and secretion [J]. *Endocrinology*, 2014, 155(7):2402-2410.
- [42] Miranda C, Giner M, Montoya MJ, et al. Influence of high glucose and advanced glycation end-products (ages) levels in human osteoblast-like cells gene expression [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1):377.
- [43] Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2013, 7(5):e330-e341.
- [44] Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel insights in the metabolic syndrome-induced oxidative stress and inflammation-mediated atherosclerosis [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2018, 14(1):4-14.
- [45] Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, et al. Diabetes and risk of fracture the blue mountains eye study [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(7):1198.
- [46] Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Update of a Population-Based Study [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(8):1334-1342.
- [47] Strotmeyer ES, De RN, Schwartz AV, et al. Sensory and motor peripheral nerve function and lower-extremity quadriceps strength: the health, aging and body composition study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2010, 57(11):2004-2010.
- (收稿日期: 2019-05-30; 修回日期: 2019-09-02)

(上接第 614 页)

- [42] Nygaard HB, Wagner AF, Bowen GS, et al. A phase Ib multiple ascending dose study of the safety, tolerability, and central nervous system availability of AZD0530 (saracatinib) in Alzheimer's disease [J]. *Alzheim Res Ther*, 2015, 7(1):24-35.
- [43] 董冰子, 孙晓方. 骨质疏松症治疗新进展: 从分子机制到药物靶点 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(6):106-113.
- [44] Foundation BC. Study of romosozumab (AMG 785) administered to healthy subjects and subjects with stage 4 renal impairment or stage 5 renal impairment requiring hemodialysis [J]. *Bone Cancer Found*, 2014.
- (收稿日期: 2019-04-01; 修回日期: 2019-06-03)

(上接第 618 页)

- [41] Ang ES, Yang X, Chen H, et al. Naringin abrogates osteoclastogenesis and bone resorption via the inhibition of RANKL-induced NF- κ B and ERK activation [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(17):2755-2762.
- [42] Zhang P, Dai KR, Yan SG, et al. Effects of naringin on the proliferation and osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cell [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 607(1-3):1-5.
- [43] Frost HM. Treatment of osteoporosis by manipulation of coherent bone cell populations [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1979(143):227-244.
- [44] Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10102):1585-1594.
- [45] Tsai JN, Nishiyama KK, Lin D, et al. Effects of denosumab and teriparatide transitions on bone microarchitecture and estimated strength: the data-switch HR-pQCT study [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(10):2001-2009.
- [46] Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9999):1147-1155.
- [47] Hofbauer LC, Rachner TD. More DATA to guide sequential osteoporosis therapy [J]. *Lancet*, 2015, 386(9999):1116-1118.
- (收稿日期: 2019-05-08; 修回日期: 2019-06-04)