

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.031>

糖尿病性骨质疏松的研究进展

黄燕霞¹, 梅思¹ 综述 方学红¹, 刘义^{1,2} 审校

(广东医科大学 1. 广东天然药物研究与开发重点实验室; 2. 海洋医药研究院, 广东 湛江 524023)

[摘要] 糖尿病性骨质疏松(diabetic osteoporosis, DOP)是糖尿病在人体骨系统中引起的严重慢性并发症, 随着糖尿病患者群体的不断扩大, DOP发病率逐年升高, 给社会和患者家庭带来巨大的经济负担。DOP发病机制复杂, 早期无症状且受目前诊疗方案的限制从而导致患者知晓率低而致残率高。糖尿病患者血糖高、胰岛素样生长因子和胰岛素的缺乏是导致糖尿病性骨质疏松的重要原因, 当前对DOP的治疗以降血糖药物联合抗骨质疏松药物为主, 控制饮食和加强体育锻炼可以有效预防DOP。

[关键词] 糖尿病性骨质疏松; 晚期糖基化产物; Wnt/ β -catenin通路; 诊断; 治疗

Research progress of diabetic osteoporosis

HUANG Yanxia¹, MEI Si¹, FANG Xuehong¹, LIU Yi^{1,2}

(1. Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs; 2. Marine Medicine Research Institute, Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong 524023, China)

Abstract Diabetes-induced osteoporosis (DOP) is a serious chronic complication of diabetes in bone system. The morbidity of DOP is increasing with the continues expansion of diabetic, which caused a huge economic burden to the society. As all known, the pathogenesis of DOP is complicated so that the diagnosis and treatment of disease are limited. The low awareness rate and high disability rate coexist in that the osteoporosis is asymptomatic in the early stage. High blood glucose, insulin-like growth factor, and insulin lack in diabetic patients are meaningful sources of diabetic osteoporosis. The current treatment of DOP depends on hypoglycemic drugs combined with anti-osteoporotic drugs. Controlling diet and enhancing physical exercise could definitely prevent DOP.

Keywords diabetes-induced osteoporosis; advanced glycation end products; Wnt/ β -catenin pathway; diagnosis; treatment

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-30

通信作者 (Corresponding author): 刘义, Email: plliu78@sina.com

基金项目 (Foundation item): 广东省科技技术项目(2017A040405052); 广东省促进经济发展专项资金(海洋经济发展用途)(GDME-2018C011); 湛江市科技发展专项资金竞争性分配项目(2016A03014); 广东医科大学博士启动基金(B2017017)。This work was supported by the Science and Technology Project of Guangdong Province (2017A040405052), Special Funds for Economic Development of Marine Economy of Guangdong Province (for Marine Economic Development) (GDME-2018C011), Science and Technology Special Project of Zhanjiang, Guangdong (2016A03014) and Ph.D. Start-up Fund of Natural Science Foundation of Guangdong Medical University, Guangdong (B2017017), China.

随着人们物质生活水平的提高, 糖尿病已经成为继心脑血管疾病和肿瘤之后的又一严重非传染性慢性疾病^[1]。近年来, 越来越多的研究^[2]证实糖尿病患者血糖若控制不佳, 长期处于高血糖状态会引起骨代谢紊乱, 最终导致糖尿病性骨质疏松(diabetic osteoporosis, DOP)。DOP主要表现为骨量低、骨脆性增加、骨质量下降和骨折风险增加。DOP的发病机制复杂, 包括高血糖、氧化应激和晚期糖基化产物(advanced glycation end products, AGEs)的积累都会引发骨质疏松。此外, 某些降糖药物本身对成骨就有一定的不利影响^[3-4], 因此降糖药物的使用不当也是引起骨质疏松的原因之一。由于DOP早期症状不明显, 同时对其的治疗手段又十分有限, 造成患者知晓率低、致残率高的现状, 给社会 and 患者家庭带来极大的经济负担。

1 DOP 的发病机制

1.1 高血糖

1.1.1 高血糖对成骨细胞和破骨细胞的影响

机体长期处于高血糖状态会打破成骨细胞和破骨细胞的平衡。高浓度的葡萄糖不仅能促进破骨细胞的增殖, 还能抑制成骨细胞的分化。成骨细胞合成的骨钙素是骨转换的关键性物质^[5-6]。Starup-Linde等^[7]研究发现: 糖尿病患者体内的骨钙素水平明显低于正常人, 说明高糖环境可通过抑制成骨细胞对骨钙素的合成和分泌来抑制骨的转化率。刘平等^[8]研究证实: 胰高血糖素样肽-1的降血糖作用具有明显的促进骨形成和抑制骨吸收的作用。与此同时, 高浓度的血糖还可通过抑制胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)的合成和释放从而抑制成骨细胞的增殖和分化^[9]。长期高血糖可使患者体内AGEs累积^[10-11], AGEs堆积促进成骨细胞的凋亡, 骨胶原中的AGEs可以直接改变胶原的物理特性, 增加胶原糖化和骨脆性, 降低骨强度。AGEs的堆积也降低了成骨细胞对骨胶原蛋白的黏附能力, 成骨细胞增殖大大减弱^[12-16]。苏友新等^[17]在研究强骨宝方糖尿病模型大鼠含药血清对体外培养成骨细胞上清液中IL-6, TNF- α 及AGEs的影响时发现: 糖尿病模型大鼠体内AGEs, IL-6, TNF- α 明显高于正常组, 提示AGEs通过影响IL-6, TNF- α 的合成和分泌从而影响了骨重建过程。高糖会导致骨吸收增加, 骨形成减少^[18]。

1.1.2 高血糖对磷、钙、镁电解质的影响

糖尿病患者血液中的高糖环境增加血浆的渗透压, 促进了磷、钙、镁的排泄, 使肾小管、集合管对磷、钙、镁的重吸收下降, 从而使血液中的磷、钙、镁的浓度下降。低浓度的血钙和血镁可促进甲状旁腺素的分泌, 从而增强破骨细胞的活性, 引起骨密度下降、骨钙脱落, 造成骨质疏松^[19-20]。

1.2 IGF

IGF是一种多肽生长因子, 能够促进成骨细胞的增殖, 形成骨基质, 在促进成骨细胞的分化的同时也抑制破骨细胞的活性, 对骨量的维持有重要作用。但是, IGF的合成和释放受血糖的影响, 较高的血糖浓度抑制该生长因子的生成。研究^[21]表明: IGF不仅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, 从而促进骨吸收以维持骨量平衡。

1.3 胰岛素缺乏

糖尿病的主要原因是胰岛素相对或绝对不足, 而胰岛素是可以与成骨细胞表面的胰岛素受体结合, 从而刺激成骨细胞内的氨基酸累积、促进骨胶原形成。国内外研究^[22-23]表明: 性激素和骨生长因子可以影响IGF-1的分泌, 调节其功能, 从而影响骨重建。长期糖尿病患者跌倒后骨折风险显著高于非糖尿病患者。

1.4 氧化应激

氧化应激反应通过对胰岛B细胞的正常功能造成损伤和诱导胰岛素抵抗的发生, 促进II型糖尿病的发生^[24-25]。氧化应激多伴有炎症因子及其他应激分子水平的升高, 从而激活多种信号分子, 如Wnt蛋白家族、MAPK家族、蛋白激酶等参与DOP的发生与发展。研究^[26]表明: Wnt信号通路是DOP发生和发展的重要信号通路, 通过对成骨细胞增殖、分化和对破骨细胞增殖、自噬作用等的影响, 破坏成骨与破骨的平衡, 最终导致骨质疏松的发生。Wnt通路调节成骨细胞, 尤其是高血糖状态下Wnt/ β -catenin信号通路的失调促进糖尿病骨质疏松的发生^[27]。许多中药及中药制剂如补肾健脾活血汤、滋肾降糖丸^[28]、桑叶^[29]等通过激活Wnt信号通路和/或调节NF- κ B信号通路消除氧化应激, 减轻DOP^[30-31]。MAPK家族中包括ERK, JNK和p38通路, 借助应激反应或引起高糖-蛋白激酶C活化而促

进糖尿病并发症的发展^[32]。PI3K和其下游分子蛋白激酶B(PKB或Akt)所组成的信号通路参与增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节,对胰岛B细胞发挥正常功能有重要作用^[33]。

2 DOP 的诊断和治疗

2.1 诊断

目前我们对骨质疏松的诊断主要是基于骨密度(bone mineral density, BMD)的检查方法。X片是最早用于定性或者半定量的骨量测定法,但因其灵敏度不高,一般BMD丢失30%~50%时才能在X片上显示,对早期诊断意义不大。目前X片的诊断价值在于判断是否合并骨折、骨质增生及变形。实际上,BMD并不能全部代表骨强度,它不反映骨强度。从2型糖尿病患者的骨密度检查正常而骨强度已发生改变的案例中可以发现,在骨密度不变的情况下,骨强度可能早已发生变化。因此,骨质疏松的早期诊断方法还有待进一步研究。

2.2 治疗

骨质疏松是不可逆转的,但是骨质疏松的进程可以被延缓。骨质疏松用药主要从抑制骨吸收、促

进骨生成、促进骨矿化3个方面进行症状缓解,具体药物分类如表1所示。在实验室检查中,可以通过骨代谢生化指标的检测了解病程,判断疾病的危险性,明确用药的方向,判断药效。

目前,治疗糖尿病的主要药物包括胰岛素和各种口服降糖药,口服降糖药物的分类及代表药物如表2所示。胰岛素目前还是主要以皮下注射的方式给药,适用于1型糖尿病的胰岛素相对不足的治疗。口服降糖药的研制给2型糖尿病患者带来福音,但是某些降糖药物也可能引起骨量丢失。有报道,新型抗糖药钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂对骨代谢的影响,包括由于钠-葡萄糖共转运蛋白的抑制导致的钙和磷酸盐稳态失调;增加甲状旁腺激素水平并降低1,25-二羟基维生素D水平,从而影响骨代谢^[34-35]。磺胺类药物对成骨有不利影响;噻唑烷二酮类像吡格列酮^[36-37]在体外可能通过骨髓细胞中的PPAR γ 活化增加骨丢失和骨折风险,并通过降低Runx2转录因子,IGF-1^[38]和Wnt信号通路阻碍成骨细胞生成,抑制成骨细胞分化^[39-40]。综上,DOP的药物联合有效的降血糖药物联合抗骨质疏松药物进行治疗。DOP当前的治疗方式比较单一,更多基因分子水平的治疗与诊断方法亟待发现^[41]。

表1 防治骨质疏松的主要药物

Table 1 Main drugs for prevention and treatment of osteoporosis

| 骨吸收抑制剂 | 骨形成促进剂 | 骨矿化促进剂 | 中药 |
|-------------|-----------|-------------|----------|
| 双膦酸盐 | 甲状旁腺激素类似物 | 钙剂 | 骨碎补总黄酮制剂 |
| 降钙素 | 雄激素及同化激素类 | 维生素D及其活性代谢物 | 淫羊藿苷类制剂 |
| 雌激素 | | | 人工虎骨粉制剂 |
| 选择性雌激素受体调节剂 | | | |

表2 口服降糖药

Table 2 Oral hypoglycemic agent

| 促胰岛素分泌剂 | 双胍类 | 噻唑烷二酮类 | α -葡萄糖苷酶抑制剂 | 醛糖还原酶抑制剂 | 其他新型降糖药 |
|---------|------|--------|--------------------|----------|---------|
| 格列本脲 | 二甲双胍 | 罗格列酮 | 阿卡波糖 | 依帕司他 | 依克那肽 |
| 格列美脲 | | 吡格列酮 | 伏格列波糖 | | 西他列汀 |
| 瑞格列奈 | | 环格列酮 | 米格列醇 | | 普兰林肽 |
| 那格列奈 | | | | | |

3 DOP 的预防

3.1 控制饮食

日常饮食的控制对预防糖尿病的发生尤为重要, 每天食用的糖分不宜过量; 此外, 钙的补充也是必不可少的。多摄入一些富含钙元素的水果和蔬菜, 虾类、动物的骨头、豆制品类、山楂、苹果以及脐橙是较好的选择。此外, 适当的光照有利于钙的吸收, 因此, 我们应多沐浴阳光, 这有助于预防骨质疏松的发生。

3.2 坚持锻炼

锻炼身体不仅能增强自身的免疫力和抵抗力, 同时可促进骨内的血液循环、刺激成骨细胞的活动从而促进骨的形成^[42]。

4 结语

近年来, DOP群体不断壮大, 给社会带来经济负担。目前的诊疗手段无法完全满足医疗的需求。DOP的治疗是一个长期而缓慢的过程, 现阶段, DOP的预防和治疗成效并不显著。随着糖尿病患者数量的不断增加, DOP的防治逐渐引起关注, 科学家们开始逐渐从分子水平探索治疗DOP疾病的方法。Sema3A通过Sema3A/IGF-1/ β -catenin途径抑制糖尿病患者骨骼中 β -catenin和IGF-1的表达, 影响骨量和骨质量^[26]。PKG2主导的NO/cGMP/PKG信号通路阻止糖尿病骨中Wnt/ β -连环蛋白信号转导的下调, 抑制糖尿病小鼠的骨丢失^[43]。Sema3A, PKG2等作为不同信号通路中的靶标, 介导疾病的发展, 换言之, 通过对这些重要分子的调节将有利于对疾病的诊断与控制, 从而达到治疗的目的。寻找在DOP人群中差异表达的小分子物质, 及时发现病理情况, 做出对应的治疗方案, 将有助于该疾病的早期诊治与治疗跟踪。

参考文献

- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 893-942.
Chinese Medical Association Diabetes Branch. China guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes (2013 edition)[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2014, 30(10): 893-942.
- 包玉倩. 代谢手术并非万事大吉, 术后管理至关重要[J]. 中华糖

尿病杂志, 2017, 9(2): 65-68.

- BAO Yuqian. Metabolic surgery is not everything, postoperative management is essential[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2017, 9(2): 65-68
- Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology[J]. Diabetologia, 2017, 60(7): 1163-1169.
- Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report[J]. Osteoporos Int, 1994, 4(6): 368-381.
- 梁军波, 徐春丽, 潘伟波, 等. 高血糖对成骨细胞增殖分化影响的实验研究[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(3): 117-120.
LIANG Junbo, XU Chunli, PAN Weibo, et al. Experimental study of effects of hyperglycaemia on osteoblast proliferation and differentiation[J]. Journal of Medical Research, 2012, 41(3): 117-120.
- 颜晓宇, 袁欣, 严孙杰, 等. 血糖波动对成骨细胞的损伤机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015(7): 554-556.
YAN Xiaofang, YUAN Xin, YAN Sunjie, et al. Mechanism of blood glucose fluctuation for the damage of mouse osteoblast cells[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2015(7): 554-556.
- Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients--a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(6): 1697-1708.
- 刘平, 马秀才, 傅德皓. 胰高血糖素样肽-1对骨质疏松症骨代谢影响的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(12): 1155-1157.
LIU Ping, MA Xiucui, FU Dehao. Researches on effects of glucagon-like peptide-1 on bone metabolism in patients with osteoporosis[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2015, 35(12): 1155-1157.
- 李晓宇, 冯正平. 糖尿病性骨质疏松发病机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014(5): 580-583.
LI Xiaoyu, FENG Zhengping. The research progress in the mechanism of the development of diabetic osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014(5): 580-583.
- Liu J, Mao J, Jiang Y, et al. AGEs induce apoptosis in rat osteoblast cells by activating the caspase-3 signaling pathway under a high-glucose environment in vitro[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2016, 178(5): 1015-1027.
- Andriotis OG, Elsayad K, Smart DE, et al. Hydration and nanomechanical changes in collagen fibrils bearing advanced glycation end-products[J]. Biomed Opt Express, 2019, 10(4): 1841-1855.
- 甘利萍, 陈治卿, 蒋广恩, 等. 老年糖尿病并骨质疏松血胰岛素与骨钙素及PTH研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(10): 700-703.
GAN Liping, CHEN Zhiqin, JIANG Guang'en, et al. Research of insulin, bone gla protein parathyroid hormone in elderly diabetes

- mellitus with osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008, 14(10): 700-703.
13. Willett TL, Pasquale J, Grynpas MD. Collagen modifications in postmenopausal osteoporosis: advanced glycation endproducts may affect bone volume, structure and quality[J]. Curr Osteoporosis Rep, 2014, 12(3): 329-337.
 14. Sanguineti R, Puddu A, Mach F, et al. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis[J]. Mediators Inflamm, 2014(9): 975872.
 15. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2016, 109(12): 708-715.
 16. Raška I Jr, Rašková M, Zikán V, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus[J]. Cent Eur J Public Health, 2017, 25(1): 3-10.
 17. 苏友新, 郑良朴, 陈智能, 等. 糖尿病模型大鼠强骨宝方含药血清对成骨细胞培养上清液IL-6、TNF- α 及AGEs的影响[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(10): 672-676.
SU Youxin, ZHENG Liangpu, CHEN Zhineng, et al. Influences of Qianggubao pharmaco-serum on IL-6, TNF- α and AGEs of osteoblast cultured supernate in diabetic rat-model[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2007, 22(10): 672-676.
 18. 江帆, 陈小庄, 周晓莉, 等. 晚期糖基化终末产物、氧化低密度脂蛋白与老年糖尿病合并骨质疏松症的关系[J]. 检验医学, 2016, 31(10): 883-888.
JIANG Fan, CHEN Xiaozhuang, ZHOU Xiaoli, et al. Relationships of advanced glycation end products and oxidized low-density lipoprotein in elderly diabetic patients with osteoporosis[J]. Laboratory Medicine, 2016, 31(10): 883-888.
 19. 张萌萌. 甲状旁腺素的生物化学研究与成骨作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 32(12): 1648-1653.
ZHANG Mengmeng. Biological research and osteogenesis of parathyroid hormone[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2017, 32(12): 1648-1653.
 20. Al-Hariri M. Sweet bones: the pathogenesis of bone alteration in diabetes[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 6969040.
 21. 史晶晶, 胡玲. 糖尿病性骨质疏松发病机制的研究进展[J]. 实用临床医学, 2017, 18(8): 97-100.
SHI Jingjing, HU Ling. Research progress in pathogenesis of diabetic osteoporosis[J]. Practical Clinical Medicine, 2017, 18(8): 97-100.
 22. 陈艺新, 郭涛, 尹培荣, 等. 血小板衍生生长因子(PDGF)与胰岛素样生长因子I(IGF-I)对成骨细胞增殖及分化的影响[J]. 中华创伤骨科杂志, 2003, 5(4): 354-356.
CHEN Yixin, GUO Tao, YIN Peirong, et al. Effects of PDGF combination with IGF-1 on proliferation and differentiation of cultured rabbit osteoblast[J]. Chinese Journal of Orthopaedic Trauma, 2003, 5(4): 354-356.
 23. 舒强, 王桂兰. 骨质疏松与胰岛素样生长因子[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2000, 20(1): 21-23.
SHU Qiang, WANG Guilan. Osteoporosis and insulin-like growth factor[J]. Foreign Medical Sciences. Section of Endocrinology, 2000, 20(1): 21-23.
 24. 刘志民, 孙亮亮. 氧化应激在糖尿病发病机制中作用的认识[J]. 内科理论与实践, 2007, 2(3): 153-156.
LIU Zhimin, SUN Liangliang. Understanding of the role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes[J]. Journal of Internal Medicine Concepts & Practice, 2007, 2(3): 153-156.
 25. 韩宝玲. 氧化应激在2型糖尿病及其并发症发病机制中的作用[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(3): 122-124.
HAN Baoling. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2011, 15(3): 122-124.
 26. Ma R, Wang L, Zhao B, et al. Diabetes perturbs bone microarchitecture and bone strength through regulation of Sema3A/IGF-1/ β -Catenin in rats[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(1): 55-66.
 27. 朱晓庆, 金悦, 梁军波, 等. Wnt/ β -catenin信号通路与糖尿病骨质疏松的关系[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(8): 17-19.
ZHU Xiaqing, JIN Yue, LIANG Junbo, et al. Relationship between Wnt/ β -catenin signaling pathway and diabetic osteoporosis[J]. Journal of Medical Research, 2011, 40(8): 17-19.
 28. Li H, Chu S, Zhao H, et al. Effect of Zishen Jiangtang Pill, a Chinese Herbal product, on rats with diabetic osteoporosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 7201914.
 29. 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.
 30. Zhang Y, Liu M, Li H, et al. Traditional Chinese medicine Bushen-Jianpi-Huoxue decoction prevents diabetic osteoporosis in rats via Wnt and nuclear factor-kappa B signaling pathways[J]. Int J Rheum Dis, 2017, 20(8): 941-948.
 31. 刘媛, 周道成, 赵恒侠, 等. 基于Wnt/ β -catenin通路探讨中医药防治糖尿病骨质疏松症[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(4): 604-608.
LIU Yuan, ZHOU Daocheng, ZHAO Hengxia, et al. Discussion on prevention and treatment of diabetic osteoporosis by traditional Chinese medicine based on Wnt/ β -catenin pathway[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2017, 34(4): 604-608.
 32. 徐勇, 黄颂敏. MAPK家族与糖尿病并发症[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2001, 21(1): 8-10.
XU Yong, HUANG Songmin. MAPK family and diabetic complications[J]. Foreign Medical Sciences. Section of Endocrinology,

- 2001, 21(1): 8-10.
33. 王帅, 金磊, 海春旭, 等. PI3K/Akt信号通路在胰岛素抵抗中作用的研究进展[J]. 毒理学杂志, 2015, 29(4): 313-316.
WANG Shuai, JIN Lei, HAI Chunxu, et al. Advances in the role of PI3K/Akt signaling pathway in insulin resistance[J]. Journal of Toxicology, 2015, 29(4): 313-316.
34. Ye Y, Zhao C, Liang J, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on bone metabolism and fracture risk[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1517.
35. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(1): 8-10.
36. Pop LM, Lingvay I, Yuan Q, et al. Impact of pioglitazone on bone mineral density and bone marrow fat content[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(11): 3261-3269.
37. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, et al. pioglitazone and risk for bone fracture: safety data from a randomized clinical trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(3): 914-922.
38. Sroga GE, Ping-Cheng W, Deepak V, et al. Insulin-like growth factor 1, glycation and bone fragility: implications for fracture resistance of bone[J]. PLoS One, 2015, 10(1): e0117046.
39. Gallagher EJ, Sun H, Kornhauser C, et al. The effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibition on bone in a mouse model of type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014, 30(3): 191-200.
40. Jackuliak P, Kuřma M, Payer J. Antidiabetic drugs and their effect on bone[J]. Vnitr Lek, 2017, 63(9): 609-616.
41. 孙军平, 徐向阳, 吕刚. 糖尿病性骨质疏松症的治疗进展[J]. 医学综述, 2017, 23(13): 2634-2638.
SUN Junping, XU Xiangyang, LÜ Gang. Progress in treatment of diabetic osteoporosis[J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(13): 2634-2638.
42. 丛芳, 纪树荣. 继发性骨质疏松的预防和治疗[J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(3): 172-174.
CONG Fang, JI Shurong. Prevention and treatment of secondary osteoporosis[J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2004, 10(3): 172-174.
43. Ramdani G, Schall N, Kalyanaraman H, et al. cGMP-dependent protein kinase-2 regulates bone mass and prevents diabetic bone loss[J]. J Endocrinol, 2018, 238(3): 203-219.

本文引用: 黄燕霞, 梅思, 方学红, 刘义. 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.031

Cite this article as: HUANG Yanxia, MEI Si, FANG Xuehong, LIU Yi. Research progress of diabetic osteoporosis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 182-187. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.031