

## · 述评 ·

## 应关注 2 型糖尿病患者的骨脆性变化

田勃 肖文华 洪天配

北京大学第三医院内分泌科 100191

通信作者:洪天配, Email: tpho66@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 近年来,2 型糖尿病(T2DM)患者的骨脆性变化日益受到重视。即使在骨密度正常时,T2DM 患者的骨折风险仍可增加。T2DM 患者骨脆性增加的影响因素众多,病理生理学机制较为复杂。此外,常用降糖药物对骨代谢的影响也各不相同。因此,关注 T2DM 患者的骨脆性变化,综合管理骨折风险,合理选择降糖药物治疗,是临床上必须引起重视的问题。

**【关键词】** 2 型糖尿病;降糖药物;骨脆性;骨折

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210301-03001

**Attention is needed to bone fragility in patients with type 2 diabetes mellitus** Tian Qing, Xiao Wenhua, Hong Tianpei. Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China  
Corresponding author: Hong Tianpei, Email: tpho66@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** In recent years, the changes of bone fragility in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) has attracted much attention. T2DM is associated with an increased risk of bone fracture even in the patients with normal bone mineral density. There are many factors contributing to the increased bone fragility in patients with T2DM, and its pathophysiological mechanisms are relatively complicated. Moreover, each antidiabetic medication also has different effect on bone metabolism. Therefore, attention should be paid to the changes of bone fragility, comprehensive management of fracture risk, and rational selection of antidiabetic drugs in patients with T2DM.

**【Keywords】** Type 2 diabetes mellitus; Antidiabetic medication; Bone fragility; Bone fracture

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210301-03001

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和骨质疏松症是两种常见的慢性病。随着生活方式的改变和人口老龄化的加剧,这两种疾病的患病率逐年增加,均已成为严重威胁广大人民群众生活质量和寿命的公共健康问题。T2DM 患者是罹患骨质疏松性骨折的高危人群,即使在仅有骨量减少甚或骨量正常的条件下,其骨折风险也较非糖尿病人群显著增加。此外,各种降糖药物对骨代谢还可能具有不同的影响<sup>[1]</sup>。因此,在 T2DM 患者中,关注骨脆性变化,综合管理骨折相关危险因素,合理选择降糖药物治疗,是临床上亟待加以重视的问题。

## 1 T2DM 患者的骨脆性变化和骨折风险

反映骨强度的 2 个重要指标分别是骨量和骨质量。骨量可通过骨密度(bone mineral density, BMD)和骨矿含量测定进行评估,而骨质量的评估则相对较复杂,骨质量由骨的结构特征和材料特征共同决

定,结构特征包括几何结构和微观结构,材料特征包括骨基质、骨转换、骨矿化、微骨折等<sup>[2]</sup>。

在 1 型糖尿病和非糖尿病人群中,骨折风险增加通常与 BMD 下降相关。与上述 2 个人群不同,T2DM 患者的 BMD 可能正常甚或略高,但骨强度下降,骨脆性的这种变化通常难以通过常规的骨量评估方法(如双能 X 线)检测出来。因此,在 BMD 相对较高的条件下,T2DM 患者也可能出现骨折,其骨折风险往往会被低估。Schwartz 等<sup>[3]</sup>的研究显示,在髌部骨折风险相同的情况下,男性和女性的老年 T2DM 人群双能 X 线 BMD 检查的 T 值较非糖尿病人群分别增加 0.38 和 0.59。鹿特丹研究<sup>[4]</sup>显示,与非糖尿病人群相比,T2DM 人群虽然股骨颈和腰椎 BMD 增高,但骨折风险却显著增加[风险比(HR) = 1.69, 95% 置信区间(CI): 1.16 ~ 2.46]。BMD 不低而骨折风险却增加的这种现象看似相互“矛盾”,

其原因可能是 T2DM 患者的骨小梁和骨皮质微结构存在紊乱,导致骨质量降低和骨脆性增加,在应力相对较低的情况下即可出现骨骼破坏或生物力学特性受损<sup>[5]</sup>。因此,“糖尿病患者骨折风险管理中国专家共识”指出,T2DM 患者骨折风险显著增加,内因是骨质量降低,外因是患者存在较易跌倒的相关因素,如低血糖、夜尿增加、视力下降、平衡功能减退、直立性低血压、反应能力减退等因素均与 T2DM 患者跌倒及其引发的骨折密切相关<sup>[1]</sup>。

T2DM 患者的骨折多见于髌部、近端股骨、足部等非椎体部位<sup>[1]</sup>。一项纳入 32 089 例绝经后女性的前瞻性队列研究显示,在校正年龄、吸烟、雌激素应用、体重指数 (body mass index, BMI)、腰臀比等因素后,T2DM 组的髌部骨折风险较非糖尿病组显著增加 [相对危险度 (RR) = 1.7, 95% CI: 1.21 ~ 2.38], 且骨折风险随糖尿病病程的延长而增加<sup>[6]</sup>。一项荟萃分析入选 15 个观察性临床研究,共涉及 263 006 例 T2DM 患者和 502 115 例非糖尿病对照者。结果显示,与非糖尿病组相比,T2DM 组绝经后女性的髌部骨折风险显著增加 [比值比 (OR) = 1.296, 95% CI: 1.069 ~ 1.571], 而椎体骨折风险则未见显著变化 (OR = 1.134, 95% CI: 0.936 ~ 1.374)<sup>[7]</sup>。另有一项队列研究纳入 55 891 例 T2DM 患者和 103 093 例非糖尿病个体,中位随访时间 8 年。结果显示,在校正 5 年生存率差异后,T2DM 组的髌部骨折风险较非糖尿病组仍可显著增加 21%<sup>[8]</sup>。同样,中国的研究显示,在校正年龄、BMI、既往骨折史等因素后,T2DM 组绝经后女性的非椎体骨折风险也较非糖尿病组显著增加 (HR = 1.95, 95% CI: 1.11 ~ 3.35), 而椎体骨折风险则未见显著变化 (OR = 0.74, 95% CI: 0.32 ~ 1.74)<sup>[9]</sup>。

此外,与非糖尿病人群相比,T2DM 人群骨折后心功能不全、肾功能不全等并发症的发生率更高、预后更差,且死亡风险更高<sup>[8,10]</sup>。鉴于我国 T2DM 群体总人口基数大,具有潜在骨折风险的人口数同样巨大。因此,医患双方和整个社会均需要重视 T2DM 与骨脆性和骨折风险增加的密切关系。

## 2 T2DM 骨脆性变化和骨折风险的影响因素

T2DM 患者骨脆性增加与多种危险因素相关,其病理生理学机制较为复杂。一些危险因素是 T2DM 与原发性骨质疏松症共有的,如年龄、不健康

生活方式等;另一些危险因素为 T2DM 特有的,如糖尿病微血管病变、糖尿病周围神经病变、糖尿病足、运动协调性减退等。下面简要讨论骨脆性和骨折风险增加的某些相关因素。

**2.1 体重** 超重或肥胖在 T2DM 患者中占比较高。随着体重的增加,适当的负重可使机械负荷性细胞刺激因子的作用增强,刺激骨形成,抑制骨量丢失,增加骨强度,从而降低骨折风险。尽管如此,当存在超重或肥胖 ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) 时,体重的进一步增加则不再是保护性因素<sup>[11]</sup>。肥胖还可增加肱骨、腿部、踝骨等部位的骨折风险<sup>[12]</sup>。

**2.2 肌少症** 本症是骨折风险增加的独立危险因素。一项入选 36 个观察性研究的荟萃分析显示,与健康对照相比,肌少症可使骨折风险显著增加 (横断面研究 OR = 1.84, 95% CI: 1.30 ~ 2.62; 前瞻性队列研究 OR = 1.71, 95% CI: 1.44 ~ 2.03)<sup>[13]</sup>。另有研究显示,在校正年龄和性别因素后,T2DM 人群的肌肉密度、肌肉力量、肌肉质量、膝盖和踝部强度均显著低于非糖尿病人群 ( $P < 0.05$ )<sup>[14]</sup>。因此,肌少症不仅是 T2DM 患者常见的伴随症,也是 T2DM 患者骨脆性和骨折风险增加的重要危险因素。

**2.3 维生素 D 缺乏** 与非糖尿病人群相比,T2DM 人群更常存在维生素 D 缺乏,其所致的继发性甲状旁腺功能亢进症可使破骨细胞活性增强,导致骨量减少,增加髌部、椎体等部位的骨折风险<sup>[15]</sup>。一项横断面研究显示,在男性 T2DM 患者中,与维生素 D 充足 (血清 25-羟维生素 D  $\geq 30 \text{ } \mu\text{g/L}$ ) 组相比,维生素 D 缺乏 (血清 25-羟维生素 D  $< 20 \text{ } \mu\text{g/L}$ ) 组的椎体骨折风险在校正多种混杂因素后仍可见显著增加 (OR = 7.87, 95% CI: 1.69 ~ 36.71)<sup>[16]</sup>。

**2.4 骨转换降低** 一项荟萃分析显示,T2DM 组的骨转换相关参数 (如骨形成率、骨矿化率、矿化骨面积等) 和骨转换标志物 (如骨钙素、I 型胶原交联 C-末端肽、I 型胶原交联 N-末端肽、I 型胶原 N-端前肽等) 的水平均较非糖尿病对照组显著降低<sup>[17]</sup>。一项中国的研究显示,在绝经后女性 T2DM 患者中,骨形成标志物 (骨钙素和 I 型胶原 N-端前肽) 水平与糖化血红蛋白呈负相关<sup>[18]</sup>。因此,T2DM 患者存在骨转换降低,这可能与骨脆性和骨折风险增加有关。

**2.5 晚期糖基化终末产物** T2DM 患者的慢性高血

糖状态可通过非酶促反应导致晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 增加, 而成骨细胞上已知存在 AGEs 受体。因此, AGEs 可直接抑制成骨细胞增殖, 促进成骨细胞凋亡。骨基质主要由 I 型胶原和矿物质组成, 不断蓄积的 AGEs 还可减少 I 型胶原合成, 使骨强度降低、骨脆性增加。另一方面, AGEs 可导致氧化应激, 活性氧自由基产生增多, 可对成骨细胞的分化和存活产生负性调控作用, 从而对骨形成产生不利影响<sup>[19]</sup>。

**2.6 胰岛素样生长因子** 业已证实, 胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 可促进成骨细胞增殖, 抑制骨基质胶原降解, 从而降低骨脆性。研究显示, IGF-1 水平与 BMD 呈正相关, 与髌部和椎体骨折风险呈负相关<sup>[5]</sup>。此外, 在绝经后女性中, 与年龄匹配的非糖尿病组相比, T2DM 组血清 IGF-1 水平显著降低, 且 IGF-1 水平降低与椎体骨折风险增加存在相关性<sup>[20]</sup>。

### 3 降糖药物对骨脆性和骨折风险的影响

有关降糖药物治疗对骨脆性和骨折风险的影响, 目前尚缺少高质量的前瞻性研究证据。深入了解降糖药物对骨代谢和骨折风险的潜在影响, 对于 T2DM 患者合理选择降糖治疗方案具有重要意义。下面简要讨论临床常用的降糖药物对骨脆性和骨折风险的影响。

**3.1 二甲双胍** 目前仍是国内外指南推荐的一线降糖治疗选择。多项临床试验和长期的观察性研究显示, 二甲双胍对 T2DM 患者 BMD 和骨折风险具有轻度的益处<sup>[21]</sup>。然而, 近期的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验却显示, 与安慰剂相比, 二甲双胍对 BMD 的影响未见显著差异<sup>[22]</sup>。

**3.2 磺脲类药物** 尽管磺脲类药物 (sulfonylureas, SUs) 的使用率有逐渐下降的趋势, 但目前仍是 T2DM 治疗中不可或缺的一类药物。观察性研究显示, SUs 对患者骨吸收标志物的影响是中性的<sup>[23]</sup>。然而, 一项荟萃分析入选 11 个随机对照临床试验 (randomized controlled trial, RCT) 或观察性研究, 结果显示, SUs 可增加骨折风险 ( $OR = 1.14, 95\% CI: 1.08 \sim 1.19$ )<sup>[24]</sup>, 其原因可能与 SUs 增加低血糖风险从而增加跌倒风险有关。

**3.3 噻唑烷二酮类药物** 业已证实, 噻唑烷二酮类药物 (thiazolidinediones, TZDs) 与骨折风险增加密切

相关。一项入选 10 个 RCT 的荟萃分析显示, TZDs (罗格列酮或吡格列酮) 可增加 T2DM 患者的骨折风险 ( $OR = 1.45, 95\% CI: 1.18 \sim 1.79$ )<sup>[25]</sup>。另一项入选 22 个 RCT 的荟萃分析显示, TZDs 可增加女性 T2DM 患者的骨折风险 ( $OR = 1.94, 95\% CI: 1.60 \sim 2.35$ ), 但不增加男性 T2DM 患者的骨折风险 ( $OR = 1.02, 95\% CI: 0.83 \sim 1.27$ )<sup>[26]</sup>。

**3.4 胰岛素** 多项临床研究显示, 胰岛素治疗可增加 T2DM 患者非椎体骨折的风险<sup>[27-28]</sup>。近期的一项巢式病例对照研究显示, 在校正年龄和糖尿病病程后, 胰岛素单药治疗的骨折风险仍显著高于二甲双胍单药治疗 ( $OR = 1.63, 95\% CI: 1.30 \sim 2.04$ )<sup>[29]</sup>。值得注意的是, 应用胰岛素治疗的患者往往病程更长、并发症和 (或) 合并症更常见、低血糖风险更大, 这些因素均可增加患者的跌倒风险, 从而增加骨折风险。

**3.5 二肽基肽酶-4 抑制剂** 一项横断面研究显示, 与其他降糖药物相比, 二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂可显著升高血清 25-羟维生素 D 水平 [ $(18.4 \pm 10.7) \mu g/L$  比  $(14.9 \pm 8.6) \mu g/L, P = 0.004$ ], 在校正其他混杂因素后仍然如此, 且 25-羟维生素 D 水平与 DPP-4 抑制剂治疗时间呈正相关<sup>[30]</sup>, 提示 DPP-4 抑制剂可能通过调节维生素 D 状态从而改善骨代谢。一项入选 28 个 RCT 的荟萃分析显示, 与安慰剂或其他降糖药物相比, DPP-4 抑制剂治疗 (至少持续 6 个月) 可降低骨折风险 ( $OR = 0.60, 95\% CI: 0.37 \sim 0.99$ )<sup>[31]</sup>。然而, 一项英国的回顾性队列研究显示, 与其他降糖药物相比, 长期 DPP-4 抑制剂治疗 (4.0 ~ 8.5 年) 对骨折风险却未见显著影响 ( $HR = 0.99, 95\% CI: 0.93 \sim 1.06$ )<sup>[32]</sup>。同样, 一项入选 62 个 RCT 的荟萃分析也显示, 与安慰剂或其他降糖药物相比, DPP-4 抑制剂治疗对骨折风险未见明显影响 ( $RR = 0.95, 95\% CI: 0.83 \sim 1.10$ )<sup>[33]</sup>。因此, DPP-4 抑制剂对骨折风险的影响可能为中性或轻度获益。

**3.6 胰高糖素样肽-1 受体激动剂** 临床研究显示, 胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂可增加成骨细胞数量, 促进骨形成, 改善骨小梁微结构, 增加骨强度<sup>[34]</sup>。一项小型 RCT 纳入 37 名非糖尿病的肥胖女性, 通过低热量饮食达到减重 12% 后, 随机分为使用 (每日 1.2 mg) 或不使用

利拉鲁肽 2 组,共治疗 52 周。结果显示,研究结束时,对照组骨矿含量丢失较利拉鲁肽组高 4 倍,且利拉鲁肽组骨形成标志物 I 型胶原 N-端前肽的水平较对照组显著升高<sup>[35]</sup>。上述结果提示,利拉鲁肽可预防肥胖患者通过低热量饮食进行减重所致的骨量丢失。一项入选 54 个 RCT 的网络荟萃分析显示,在 T2DM 患者中,与安慰剂或其他降糖药物相比, GLP-1 受体激动剂可降低骨折风险<sup>[36]</sup>。然而,由于入选 RCT 的干预时间相对较短,骨折事件只是作为安全性报告指标,且未经过独立终点裁定委员会审核。因此,有关 GLP-1 受体激动剂对 T2DM 患者骨质疏松性和骨折风险的潜在益处,尚需在干预时间较长、设计更合理的大型临床研究中加以确认。

3.7 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 基础研究显示,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2)抑制剂可通过增加肾小管对磷的重吸收,从而影响钙磷代谢,促进甲状旁腺激素分泌和骨吸收<sup>[19]</sup>。卡格列净心血管评估研究(CANa-gliflozin cardioVascular Assessment Study, CANVAS)显示,在 T2DM 合并心血管疾病或高危因素的患者中,与安慰剂相比,卡格列净可增加骨折风险( $HR = 1.26, 95\% CI: 1.04 \sim 1.52$ )<sup>[37]</sup>。然而,一项利用英国临床实践研究数据库进行分析的研究显示,与 DPP-4 抑制剂相比, SGLT2 抑制剂不增加骨折风险( $HR = 0.97, 95\% CI: 0.79 \sim 1.19$ ),且各种骨折类型均是如此;亚组分析显示,卡格列净甚至还可降低骨折风险( $HR = 0.47, 95\% CI: 0.25 \sim 0.88$ )<sup>[38]</sup>。另一项巢式病例对照研究显示,在 T2DM 患者中,与 DPP-4 抑制剂相比, SGLT2 抑制剂也不增加四肢骨折风险<sup>[39]</sup>。此外,一项入选 20 个 RCT 的荟萃分析共涉及 8 286 例 SGLT2 抑制剂治疗的 T2DM 患者,结果显示,与安慰剂相比, SGLT2 抑制剂不增加骨折风险( $RR = 0.67, 95\% CI: 0.42 \sim 1.07$ ),且各种 SGLT2 抑制剂(卡格列净、恩格列净或达格列净)的效应也未见显著差异<sup>[40]</sup>。由于 SGLT2 抑制剂上市时间较短,故其对骨质疏松性和骨折风险的影响值得进一步开展更多的临床研究加以明确。

#### 4 小结

骨质疏松性和骨折风险增加是 T2DM 患者中尚未引起足够重视的常见问题。因此,在 T2DM 患者的综合管理方案中,不能忽略骨质疏松性变化的评估。对于

T2DM 患者,应积极改变不健康生活方式,平衡膳食,适度运动,加强肌肉力量,积极补充维生素 D。此外,应尽早识别骨质疏松性和骨折风险增加,并且关注降糖药物对骨代谢的潜在影响,制定合理的个体化降糖治疗方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会,等.糖尿病患者骨折风险管理中国专家共识[J].中华糖尿病杂志,2019,11(7):445-456. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.07.002.
- [2] 余洁,许岭翎,李玉秀.1 型糖尿病与骨折风险:从机制到临床[J].中华糖尿病杂志,2020,12(6):429-432. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20190917-00340.
- [3] Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes[J]. JAMA, 2011, 305(21):2184-2192. DOI:10.1001/jama.2011.715.
- [4] De Liefde II, Van der Klift M, De Laet CEDH, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus; the Rotterdam study[J]. Osteoporos Int, 2005, 16(12):1713-1720. DOI:10.1007/s00198-005-1909-1.
- [5] Claudia PS, Andre Gustavo DV, Barreto FC. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism[J]. Diabetol Metab Syndr, 2017, 9: 85. DOI:10.1186/s13098-017-0278-1.
- [6] Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women[J]. Diabetes Care, 2001, 24(7):1192-1197. DOI:10.2337/diacare.24.7.1192.
- [7] Dyfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies[J]. Aging Clin Exp Res, 2017, 29(2):301-309. DOI:10.1007/s40520-016-0562-1.
- [8] Tebé C, Martinez-Laguna D, Moreno V, et al. Differential mortality and the excess rates of hip fracture associated with type 2 diabetes: accounting for competing risks in fracture prediction matters[J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(8):1417-1421. DOI:10.1002/jbmr.3435.
- [9] Jiajue R, Qi X, Jiang Y, et al. Incident fracture risk in type 2 diabetic postmenopausal women in mainland China: Peking vertebral fracture study[J]. Calcif Tissue Int, 2019, 105(5):466-475. DOI:10.1007/s00223-019-00598-x.
- [10] Ekström W, Al-Ani AN, Säff M, et al. Health related quality of life, reoperation rate and function in patients with diabetes mellitus and hip fracture--a 2 year follow-up study[J]. Injury, 2013, 44(6):769-775. DOI:10.1016/j.injury.2012.10.003.
- [11] Walsh JS, Vilaca T. Obesity, type 2 diabetes and bone in adults[J]. Calcif Tissue Int, 2017, 100(5):528-535. DOI:10.1007/s00223-016-0229-0.
- [12] Cortet B, Lucas S, Legroux-Gerot I, et al. Bone disorders associated with diabetes mellitus and its treatments[J]. Joint Bone Spine, 2019, 86(3):315-320. DOI:10.1016/j.jbspin.2018.08.

- 002.
- [13] Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(3):485-500. DOI:10.1002/jcsm.12411.
- [14] Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, et al. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(8):1672-1679. DOI:10.2337/dc11-2202.
- [15] Romero-Díaz C, Duarte-Montero D, Gutiérrez-Romero SA, et al. Diabetes and bone fragility [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(1):71-86. DOI:10.1007/s13300-020-00964-1.
- [16] Kim Y, Park SO, Kim T, et al. The association of serum 25-hydroxyvitamin D and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes [J]. *Endocr J*, 2013, 60(2):179-184. DOI:10.1507/endocrj.ej12-0269.
- [17] Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus - a systematic review [J]. *Bone*, 2016, 82:69-78. DOI:10.1016/j.bone.2015.02.019.
- [18] Wang L, Li T, Liu J, et al. Association between glycosylated hemoglobin A1c and bone biochemical markers in type 2 diabetic postmenopausal women; a cross-sectional study [J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1):31. DOI:10.1186/s12902-019-0357-4.
- [19] Lee HS, Hwang JS. Impact of type 2 diabetes mellitus and antidiabetic medications on bone metabolism [J]. *Curr Diab Rep*, 2020, 20(12):78. DOI:10.1007/s11892-020-01361-5.
- [20] Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes [J]. *Bone*, 2013, 56(2):355-362. DOI:10.1016/j.bone.2013.06.029.
- [21] Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, et al. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(10):3621-3634. DOI:10.1210/jc.2017-00042.
- [22] Nordklint AK, Almdal TP, Vestergaard P, et al. The effect of metformin versus placebo in combination with insulin analogues on bone mineral density and trabecular bone score in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial [J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(11):2517-2526. DOI:10.1007/s00198-018-4637-z.
- [23] Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et al. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1):134-142. DOI:10.1210/jc.2009-0572.
- [24] Zhang Z, Cao Y, Tao Y, et al. Sulfonylurea and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 159:107990. DOI:10.1016/j.diabetes.2019.107990.
- [25] Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2009, 180(1):32-39. DOI:10.1503/cmaj.080486.
- [26] Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Bone*, 2014, 68:115-123. DOI:10.1016/j.bone.2014.08.010.
- [27] Ruppert K, Cauley J, Lian Y, et al. The effect of insulin on bone mineral density among women with type 2 diabetes; a SWAN pharmacoepidemiology study [J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(2):347-354. DOI:10.1007/s00198-017-4276-9.
- [28] Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(10):2057-2065. DOI:10.1007/s00125-014-3289-6.
- [29] Losada E, Soldevila B, Ali MS, et al. Real-world antidiabetic drug use and fracture risk in 12,277 patients with type 2 diabetes mellitus: a nested case-control study [J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(9):2079-2086. DOI:10.1007/s00198-018-4581-y.
- [30] Barchetta I, Cimini FA, Bloise D, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone metabolism: is vitamin D the link? [J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53(5):839-844. DOI:10.1007/s00592-016-0882-9.
- [31] Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(11):2474-2476. DOI:10.2337/dc11-1099.
- [32] Driessen JH, van den Bergh JP, van Onzenoort HA, et al. Long-term use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of fracture: a retrospective population-based cohort study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(3):421-428. DOI:10.1111/dom.12843.
- [33] Fu J, Zhu J, Hao Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:29104. DOI:10.1038/srep29104.
- [34] 白秋芳, 冯正平. 降糖药与骨代谢相关性研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3):416-420. DOI:10.3969/j.issn.1672-0309.2019.03.023.
- [35] Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, et al. GLP-1 receptor agonist treatment increases bone formation and prevents bone loss in weight-reduced obese women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8):2909-2917. DOI:10.1210/jc.2015-1176.
- [36] Zhang YS, Weng WY, Xie BC, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk: a network meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(12):2639-2644. DOI:10.1007/s00198-018-4649-8.
- [37] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):644-657. DOI:10.1056/NEJMoal611925.
- [38] Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and the risk of fractures among patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(9):e150-e152. DOI:10.2337/dc19-0849.
- [39] Schmedt N, Andersohn F, Walker J, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk of fractures of the upper or lower limbs in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(1):52-60. DOI:10.1111/dom.13480.
- [40] Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtani 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):e2903. DOI:10.1002/dmrr.2903.

(收稿日期:2021-03-01)

(本文编辑:刘欣)