

# 双膦酸盐抗骨吸收治疗中对糖代谢的可能影响

姚瑶<sup>1</sup>, 朱亦堃<sup>2</sup>

1. 山西医科大学第二临床医学院内分泌科, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第二医院内分泌科, 山西 太原 030001

**摘要:** 双膦酸盐类药物(BPs)是治疗骨质疏松症及糖尿病性骨质疏松的一线 and 最具成本效益的药物。但至今各研究数据表明,BPs对糖代谢(糖尿病风险和胰岛素敏感性)的影响尚不明确。本文将对其研究进展作一综述,为BPs治疗糖尿病合并骨质疏松症提供参考依据。

**关键词:** 双膦酸盐; 糖尿病; 骨钙素; 骨质疏松; 糖代谢; 维生素D

**中图分类号:** R58 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)05-0708-05

## Possible effect of Bisphosphonate on glucose metabolism in anti-bone resorption therapy

YAO Yao\*, ZHU Yi-kun

\*Department of Endocrinology, The Second Clinical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: ZHU Yi-kun, E-mail: zyk1003@126.com

**Abstract:** Bisphosphonates (BPs) are the first-line and cost-effective drugs for the treatment of osteoporosis and diabetes-induced osteoporosis. However, data from various studies have shown that the effects of BPs on glucose metabolism (diabetes risk and insulin sensitivity) are unclear. This article reviews its research progress and further provide evidence for BPs in the treatment of diabetes mellitus combined with osteoporosis.

**Keywords:** Bisphosphonates; Diabetes mellitus; Osteocalcin; Osteoporosis; Glycometabolism; Vitamin D

**Fund program:** Scientific Research Funded by Shanxi Provincial Health Committee (2020067); Scientific Research Grant for Returned Overseas Chinese Students of Shanxi Province (2017-121)

随着人口老龄化的进展,糖尿病和骨质疏松症的患病率持续升高。骨质疏松包括骨量减少、骨质疏松、骨质疏松性骨折三个发展阶段,给家庭及社会带来沉重的负担。不论是1型还是2型糖尿病(T2DM)患者均处于低骨转换状态,理论上抗骨质疏松药物可进一步降低骨转换,减少骨钙素(Osteocalcin,OC)分泌,影响胰岛素分泌,由此推想抗骨质疏松治疗可能会进一步降低糖尿病患者骨质量,增加糖尿病患者骨折风险,甚至对糖代谢产生不利影响,但既往各临床及动物研究结果并非如此。BPs是治疗骨质疏松症及糖尿病性骨质疏松(diabetes-induced osteoporosis,DOP)的一线 and 最具成本效益的药物。遂本文就近年来BPs抗骨吸收治疗中对糖代谢的可能影响的研究进展作一综述。

### 1 骨对糖代谢的影响

1.1 OC OC是一种由成骨细胞分泌的特异性非胶原蛋白,在骨吸收过程中释放入循环中,是骨形成的关键决定因素。

最近对OC的综述报告了其在胰岛素的分泌、大脑发育和功能的调节以及对男性生育和癌症预防中的重要性<sup>[1]</sup>。一项对T2DM患者的观察性研究报告示,OC水平越高,T2DM风险越低;但其他研究表明,OC水平较低的患者,其T2DM风险并无相应减低<sup>[2-3]</sup>。羧化不全骨钙素(undercarboxylated osteocalcin,ucOC)是循环OC中影响小鼠糖代谢的形式,破骨细胞通过脱羧的形式激活OC,循环OC还包括其羧化形式,但临床研究一般化验的是OC的总体水平。因此,这一矛盾的结果可能归因于人体内的测量偏差。在这方面,Linossier等<sup>[4]</sup>报告了有趣的数据,他们将12名健康男性暴露于微重力中,数据结果显示胰岛素抵抗现象随着骨吸收增加而增加,而且伴有ucOC的增加,证明了骨的内分泌调节作用。Jin等<sup>[5]</sup>用脱羧骨钙素(decaboxylated osteocalcin,dcOC)(0、0.3、3、10或30 ng/ml)处理MG63细胞(人成骨细胞样骨肉瘤细胞)1h和72h;在测量相关指标后,发现短期和长期dcOC处理可增加葡萄糖摄取,并影响MG63细胞的增殖和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.05.024

基金项目: 山西省卫生健康委员会科研基金资助项目(2020067); 山西省回国留学人员科研资助项目(2017-121)

通信作者: 朱亦堃, E-mail: zyk1003@126.com

出版日期: 2022-05-20

ALP)活性;这种效应可能通过磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B,AKT)、缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor,HIF)-1 $\alpha$ 和糖酵解相关蛋白葡萄糖转运蛋白(glucose transporters, GLUT)1信号因子实现,进一步探讨了非羧化骨钙素对骨组织葡萄糖摄取的影响及其潜在机制,证明非羧化骨钙素在未来作为治疗T2DM的新药具有巨大潜力。

1.2 骨保护素(Osteoprotegerin,OPG) OPG是一种能通过减少破骨细胞发育以减少骨吸收的因子。在体外的胰腺细胞经OPG处理后,用高糖刺激后胰岛素释放减少,通过此途径可以防止胰岛功能衰竭<sup>[6]</sup>。将空腹血糖正常(normal fasting glucose,NFG)、空腹血糖受损(impaired fasting glucose,IFG)的绝经后妇女同时纳入研究对象后发现,胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulinresistance, HOMA-IR)与OPG值显示正相关关系<sup>[7-8]</sup>。且已有研究发现,糖耐量正常的成人的OPG水平较糖尿病前期和糖尿病成人的OPG水平低<sup>[9]</sup>。

1.3 核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand,RANKL) RANKL是主要介导破骨细胞分化的介质。以小鼠模型为研究对象发现,RANKL信号传导被抑制后,肝胰岛素敏感性增强<sup>[10]</sup>。在人类观察性研究中发现,抑制RANKL后,骨质疏松患者肌力和胰岛素敏感性增强<sup>[11]</sup>。

1.4 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)23 FGF23是骨中主要与磷代谢有关的因子。近几年发现,它也调节脂肪代谢<sup>[12]</sup>。从上海社区招募年龄(59.5 $\pm$ 6.2)岁的1179中年人,测定其相关指标后发现,FGF23与肥胖指数呈正比,且与整体肥胖指标相比,内脏肥胖指标与血清FGF23水平的相关性更为密切<sup>[13]</sup>。以肥胖儿童和肝脂肪变性的青少年为对象研究中,FGF23与空腹胰岛素及空腹C肽显著呈负相关<sup>[14]</sup>。

1.5 骨硬化蛋白(Sclerostin,SOST) SOST是一种通过WNT信号通路起作用的骨细胞分化抑制剂,该通路在参与葡萄糖稳态的器官中很活跃<sup>[15]</sup>。有研究搜集55例单纯性肥胖儿童与青少年的临床数据分析发现,SOST与HOMA-IR呈负相关<sup>[16]</sup>。一项研究搜集了18名年龄(12.3 $\pm$ 4.7)岁的1型糖尿病(T1DM)女孩,发现其SOST水平与糖化血红蛋白(HbA1c)呈负相关,表明SOST与T1DM儿童和青少年的葡萄糖代谢之间可能存在一定关系。进一步可提出疑问:SOST的增加是否为T1DM中骨形成减少的潜在原因?<sup>[17]</sup>。在成人患者的研究中,与对照组相比,T1DM患者的SOST值差异无统计学意义,而T2DM患者的SOST水平升高<sup>[18-19]</sup>。加拿大多中心骨质疏松研究亦表明,SOST与空腹胰岛素和HOMA-IR相关,但与T2DM发生风险无关<sup>[20]</sup>。

1.6 脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2,LCN2) LCN2是一个重要的成骨细胞机械反应基因。一项研究招募了8名男性试验对象,在德国航空航天中心代谢病房进行了为期14d的头低位倾斜卧床(head down bed rest,HDBR)实验后测定相关指标发现,与基线值相比,HDBR后LCN2水平升高;而在小鼠模型实

验中发现,LCN2水平在肌肉废用性小鼠中较高<sup>[21]</sup>。另有小鼠模型研究结果显示LCN2可以控制食欲,是因为其可以穿过血脑屏障,通过与特定的下丘脑神经元结合<sup>[22]</sup>。LCN2也是一种与肥胖相关的低度炎症标志物,一项以188名肥胖女性和180名对照者的研究结果证明,血清LCN2水平是区分糖耐量受损(impaired glucose tolerance,IGT)与糖耐量正常(normal glucose tolerance,NGT)以及T2DM与IGT肥胖女性的有用生物标志物<sup>[23]</sup>。而且,特别重要的发现是,LCN2水平与HbA1c、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、血清胰岛素独立正相关<sup>[23]</sup>。

1.7 骨膜蛋白(Postn) 骨膜蛋白被认为是一种新型的增强胰腺 $\beta$ 细胞再生的分子,于模型小鼠腹腔直接注射骨膜蛋白后发现胰岛数量增加和长期葡萄糖调节的获益,而且在其他组织中没有发现不良影响<sup>[24]</sup>。血清骨膜蛋白被观察到在肥胖T2DM患者中较高<sup>[25]</sup>。一项收集了大量超重和肥胖受试者数据的横断面研究发现,骨膜蛋白与空腹胰岛素及HOMA-IR呈正相关<sup>[26]</sup>。

1.8 骨形态发生蛋白质类(bone morphogenetic proteins,BMPs) BMPs在骨骼发育代谢的各个环节均起作用并在其作用过程中释放入血液循环中<sup>[27]</sup>,比如作为肝脏及肾脏的内源性调节因子<sup>[28]</sup>。有研究为探讨T1DM后恢复 $\beta$ 细胞量的方法,首次展示使用简单的非遗传方法将原代人胰腺外分泌组织有效转化为功能性胰岛内分泌细胞的方法,发现暴露于BMP-7中的原代人胰腺外分泌组织分泌的胰岛素水平高于迄今为止报道的任何外分泌(导管或腺泡)转化方法并在体外和体内表现出葡萄糖反应性<sup>[29]</sup>。在一项为期24周的横断面和干预研究中发现,新诊断T2DM患者中的BMPs更高,且BMPs与FPG、HbA1c、口服糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT)、葡萄糖曲线下面积(AUC)、HOMA-IR呈负相关<sup>[30]</sup>。

## 2 双磷酸盐(Bisphosphonates,BPs)

2.1 BPs发展史 BPs是焦磷酸化合物的化学稳定类似物,广泛存在于自然界中。在纺织工业、化肥工业和石油工业中,BPs的早期使用主要是作为缓蚀剂和络合剂,随后发现BPs可抑制钙化和抑制骨吸收。在临床中应用了几十年后,BPs抑制破骨细胞的机制才开始被探索。BPs涉及抑制法尼基焦磷酸合成酶(farnesyl pyrophosphate synthase,FPPS),产生类异戊二烯脂质,用于破骨细胞活力和功能所需的三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate,GTP)结合蛋白的翻译后修饰。短期内使用BPs能够改善或维持患者的骨密度,降低远期因骨质疏松性增加引起的骨折风险,但是更长期的使用(如3~5年以后),其可能会起相反临床效果<sup>[31]</sup>。但其实在临床应用中,使用BPs顾虑的是其非典型股骨骨折及颌骨坏死等罕见副作用,且临床中缺乏能表明其使用5年以后的安全性及疗效的数据<sup>[32]</sup>。

2.2 BPs抗骨质疏松作用机制 含氮BPs在体内抑制骨吸收的能力是通过矿物质结合亲和力和对FPPS的抑制活性这两

个关键特性实现的。BPs与骨中的羟基磷灰石晶体结合,特别适用于高骨转换部位的结合,也与骨转换很少的位点结合。在骨骼中,骨小梁摄取的BPs多于皮质骨,因此,BPs在骨骼内的分布并不均匀;当骨转换局部增加时,例如发生在转移性骨病或Pagetic病变中,BPs结合甚至更高。一些BPs与羟基磷灰石的结合比其他BPs更强,可能是吸收骨和静止骨之间分布的差异与这一特性有关;一般而言,具有较弱骨结合特性的BPs(如利塞膦酸盐)似乎比结合更强的BPs(如阿仑膦酸盐)渗入骨更深,并显示更明显地进入骨细胞。这种现象可能有助于解释为什么两种药物具有相似的抗骨折活性,但临床使用的利塞膦酸盐剂量却仅约为阿仑膦酸钠的一半;与骨结合后,通过溶解再次释放BPs,或覆盖在新骨内,在破骨细胞介导的骨吸收过程中,覆盖吸收位点,随后直接或通过破骨细胞释放到循环中;BPs在骨吸收过程中被破骨细胞内吞。在细胞中,含氮的BPs抑制FPPS,导致OC功能丧失。在骨吸收期间,一些BPs释放到循环中,一些可能在OC凋亡和死亡后释放。从骨中释放的BPs可能被重新摄取到骨表面,这一过程可能取决于其相对矿物质亲和力;治疗中止后数年,在尿液中检测到BPs。阿仑膦酸钠的肾脏排泄持续时间长于利塞膦酸盐,可能反映了其较高的骨亲和力和随后更大的再循环回骨骼;甲羟戊酸(MVA)是由3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)通过HMG-CoA还原酶(HMG-CoAR)合成的,MVA进一步代谢为FPP,这是胆固醇和甾醇的前体,FPP也转化为香叶基香叶基焦磷酸,这些脂质用于蛋白质的翻译后修饰。目前临床上使用的BPs(口服的利塞、阿仑膦酸盐及静脉输注的唑来、伊班膦酸盐)都是含氮(N)的BPs,这些含N的BPs抑制破骨细胞的骨吸收作用是通过抑制FPPS实现的。这种酶的抑制导致FPPS和香叶基香叶醇焦磷酸盐(GGPP)减少,导致RAC、RAS和Rho等信号转导蛋白异戊烯化减少,从而导致破骨细胞功能的丧失。FPPS与BPs共结晶可通过X射线晶体学测定酶内BPs结合的确切性质。因此可设计更强效和选择性的BPs,如最近描述的临床开发的潜在候选药物OX14。OX14是一种新型高效BP,它是FPPS的强抑制剂,但对骨矿物质的结合亲和力低于临床中常用的BPs,体外及小鼠模型实验结果证明了这种特性,展示了与以往使用的BPs相比,其临床使用中更好的安全性及更强的疗效,以及在育龄妇女安全使用的优势及可能性。尤其是,临床中因于长期使用BPs副作用风险顾虑,有望减到最小<sup>[33]</sup>。因为它增强骨量而不明显抑制骨吸收,表明通过甲羟戊酸途径的作用方式与经典方式不同。最令人兴奋的新方向之一是学者越来越认识到BPs可发挥一系列可能具有临床获益的重要非骨骼效应,比如曾在小鼠体内观察到其心血管益处,防止溶骨性病变的发展以及预防实验诱导的炎症性结肠炎等。近几十年来的临床应用充分证明BPs的使用安全性,是开发新的更低的骨亲和力和更多的非骨应用益处的新的甚至更高效的BPs的基础后盾<sup>[32]</sup>。

### 2.3 BPs对糖代谢影响的相关研究

#### 2.3.1 BPs导致OC功能丧失的作用 糖尿病患者本身就存在

较低转换,猜想BPs在DOP患者中的使用无法有效预防骨质疏松性的发生,甚至对糖代谢有不利影响,一项对84名骨质疏松症患者的研究结果显示,与基线数值相比,使用BPs 16周后确实降低了OC,但这种变化与糖代谢指标无相关性<sup>[34]</sup>。经过24个月随机对照试验后,唑来膦酸组OC水平显著降低,但与安慰剂组相比,两组的HOMA2-IR、HbA1c变化一致<sup>[35]</sup>。以T2DM小鼠模型为研究对象,实验8周后,BPs处理后的大鼠椎体矿物质含量(BMC)增加、骨小梁吸收减少,经椎体压缩实验后结果显示,BPs处理后的大鼠机械性能增加,过程中未观察到其对糖代谢的影响<sup>[36]</sup>。以链脲佐菌素诱导的DM雌性大鼠为研究对象,使用阿仑膦酸钠12周后,测量小鼠相关指标后发现,骨转化指标降低、机械强度增加。使用唑来膦酸盐后得到相似的结果,其机制可能是唑来膦酸治疗逆转了糖尿病对成骨细胞调节转录因子BMP2、Runx2和Osterix表达的影响<sup>[37-38]</sup>。这些小鼠模型实验说明BPs在DOP患者中的治疗是有效的,且可以逆转糖尿病对骨代谢的不利影响;一项以年龄为54~81岁的绝经后妇女为研究对象进行的随机盲法安慰剂对照试验进行3年后发现,相对于安慰剂,阿仑膦酸钠增加了老年女性T2DM患者的骨密度,与非糖尿病患者增加相似,且治疗过程中耐受性尚可,尽管出现腹痛副作用,但通常为轻度,与安慰剂相比,未导致停药率过高,亦与非糖尿病患者腹痛副作用相当<sup>[39]</sup>。在丹麦进行了一项全国大规模长期队列研究,在使用抗骨吸收药物使用者中观察到T2DM风险降低明显,其中使用阿仑膦酸钠者降低明显,且观察到明确的剂量-反应关系,但T1DM患者发病风险降低的病例很少,其影响糖代谢的机制尚不明确<sup>[40]</sup>。在英国进行的另一项基于人群(60岁及以上无基线糖尿病且双膦酸盐暴露超过1年的个体)的回顾性研究中观察到接触双膦酸盐与T2DM发生风险显著降低50%相关<sup>[41]</sup>。基于骨转换减少可以调节胰岛素敏感性的假设,最近的一项随机对照试验显示,使用阿仑膦酸钠治疗的骨质减少和糖尿病前期的绝经后妇女的FPG水平显著降低8.2 mg/dl,HbA1c水平显著降低0.2%<sup>[42]</sup>。考虑到脂肪细胞和巨噬细胞在胰岛素抵抗和T2DM中的重要性,Martini等<sup>[43]</sup>最新的一项研究结果发现,阿仑膦酸钠抑制3T3-L1成纤维细胞向脂肪细胞的分化,另一方面,用阿仑膦酸钠处理3T3-L1脂肪细胞能够降低甘油三酯含量,并防止H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的脂质过氧化,脂质过氧化被评价为氧化应激的指标,表明阿仑膦酸钠可能有助于防止脂肪细胞过度增大和3T3-L1脂肪细胞中氧化应激的诱导以及巨噬细胞激活为促炎M1型。

#### 2.3.2 通过维生素D进一步影响糖代谢

维生素D是一种典型的调节钙磷代谢的骨代谢调节激素。维生素D可通过自分泌/旁分泌方式直接发挥作用,从而使处于最适浓度的维生素D与BPs协同作用,维持骨骼矿化并减少破骨细胞对骨骼的吸收。成骨细胞与软骨细胞表面有维生素D受体,维生素D通过其受体可以调节骨代谢。一项对219位绝经后中老年骨质疏松患者的研究表明,单独使用骨化三醇12个月后,患者的BTM及髌部骨密度均有所改善<sup>[44]</sup>;维生素D亦是一种类固醇激素,其受体存在于不同的细胞类型中,被认为参与胰腺

$\beta$  细胞分泌胰岛素和组织对胰岛素的反应。胰岛细胞上存在维生素 D 受体以及维生素 D 依赖性钙结合蛋白可以解释胰岛素分泌的变化。维生素 D 受体在脂肪细胞和在肌细胞上的表达可能引起组织对胰岛素反应的调节。基于这些发现,一项双盲随机临床试验结果显示,在糖尿病前期和维生素 D 缺乏症患者中,高剂量补充维生素 D 可改善胰岛素敏感性并降低进展为糖尿病的风险<sup>[45]</sup>。

### 3 结 语

可能因各项特定实验中研究对象的数量及指标测定等误差、缺乏长期使用 BPs 的临床数据、缺乏高质量的临床前瞻性研究与循证医学证据等原因,至今 BPs 对糖代谢的影响尚存在相互矛盾。但就目前研究来看,BPs 短期用于临床骨质疏松症患者及 DOP 患者安全性及疗效已得到印证。而且,目前临床开发的潜在候选药物,新型高效 BP-OX14,其后期可能带来的更好的临床疗效、更低的长期使用副作用值得被期待。因此,现在及未来仍需要更大样本的研究来探索 BPs 对骨质疏松症及 DOP 的疗效以及对糖代谢的影响,并探索其中的相关分子机制来指导治疗。

### 参考文献

- [1] Moser SC, van der Eerden BCJ. Osteocalcin-A versatile bone-derived hormone[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:794.
- [2] Liu C, Wo J, Zhao Q, et al. Association between serum total osteocalcin level and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(11):813-819.
- [3] Liu YH, Liu XY, Lewis JR, et al. Relationship between serum osteocalcin/undercarboxylated osteocalcin and type 2 diabetes: a systematic review/meta-analysis study protocol[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3):e023918.
- [4] Linossier MT, Amirova LE, Thomas M, et al. Effects of short-term dry immersion on bone remodeling markers, insulin and adipokines[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0182970.
- [5] Jin S, Chang XC, Wen J, et al. Decarboxylated osteocalcin, a possible drug for type 2 diabetes, triggers glucose uptake in MG63 cells[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(7):1102-1115.
- [6] Kuroda Y, Maruyama K, Fujii H, et al. Osteoprotegerin regulates pancreatic  $\beta$ -cell homeostasis upon microbial invasion[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146544.
- [7] Mashavi M, Menaged M, Shargorodsky M. Circulating osteoprotegerin in postmenopausal osteoporotic women: marker of impaired glucose regulation or impaired bone metabolism[J]. *Menopause*, 2017, 24(11):1264-1268.
- [8] Duan P, Yang M, Wei ML, et al. Serum osteoprotegerin is a potential biomarker of insulin resistance in Chinese postmenopausal women with prediabetes and type 2 diabetes[J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017:8724869.
- [9] Niu YX, Yang Z, Li XY, et al. Association of osteoprotegerin with impaired glucose regulation and microalbuminuria: the REACTION study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2015, 15:75.
- [10] Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, et al. Blockade of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus[J]. *Nat Med*, 2013, 19(3):358-363.
- [11] Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, et al. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8):3214-3223.
- [12] Grethen E, Hill KM, Jones R, et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5):1655-1662.
- [13] Xu YT, Ma XJ, Pan XP, et al. Correlations between serum concentration of three bone-derived factors and obesity and visceral fat accumulation in a cohort of middle aged men and women[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):143.
- [14] Kutluturk Y, Akinci A, Ozerol IH, et al. The relationship between serum FGF-23 concentration and insulin resistance, prediabetes and dyslipidemia in obese children and adolescents[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(7):707-714.
- [15] Elghazi L, Gould AP, Weiss AJ, et al. Importance of  $\beta$ -Catenin in glucose and energy homeostasis[J]. *Sci Rep*, 2012, 2:693.
- [16] Wedrychowicz A, Sztéfko K, Starzyk JB. Sclerostin and its association with insulin resistance in children and adolescents[J]. *Bone*, 2019, 120:232-238.
- [17] Wedrychowicz A, Sztéfko K, Starzyk JB. Sclerostin and its significance for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1D)[J]. *Bone*, 2019, 120:387-392.
- [18] Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Martín A, et al. Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6):1667-1674.
- [19] Gennari L, Merlotti D, Valenti R, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5):1737-1744.
- [20] Yu OHY, Richards B, Berger C, et al. The association between sclerostin and incident type 2 diabetes risk: a cohort study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86(4):520-525.
- [21] Rucci N, Capulli M, Piperni SG, et al. Lipocalin 2: a new mechanoregulating gene regulating bone homeostasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(2):357-368.
- [22] Karliner M, Rosner JL. Quark-level analogue of nuclear fusion with doubly heavy baryons[J]. *Nature*, 2017, 551(7678):89-91.
- [23] Rashad NM, El-Shal AS, Etewa RL, et al. Lipocalin-2 expression and serum levels as early predictors of type 2 diabetes mellitus in obese women[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(2):88-97.
- [24] Smid JK, Faulkes S, Rudnicki MA. Periostin induces pancreatic regeneration[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(3):824-836.
- [25] Luo YY, Qu H, Wang H, et al. Plasma periostin levels are increased in Chinese subjects with obesity and type 2 diabetes and are positively correlated with glucose and lipid parameters[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:6423637.
- [26] Yang Z, Zhang HM, Niu YX, et al. Circulating periostin in relation to insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease among over-

- weight and obese subjects[J].*Sci Rep*,2016,6:37886.
- [27] Bonnet N. Bone-derived factors: a new gateway to regulate glycemia [J].*Calcif Tissue Int*,2017,100(2):174-183.
- [28] Sugimoto H, Yang CQ, LeBleu VS, et al. BMP-7 functions as a novel hormone to facilitate liver regeneration[J].*FASEB J*,2007,21(1):256-264.
- [29] Klein D, Álvarez-Cubela S, Lanzoni G, et al. BMP-7 induces adult human pancreatic exocrine-to-endocrine conversion[J].*Diabetes*,2015,64(12):4123-4134.
- [30] Luo Y, Li L, Xu XH, et al. Decreased circulating BMP-9 levels in patients with Type 2 diabetes is a signature of insulin resistance[J].*Clin Sci (Lond)*,2017,131(3):239-246.
- [31] Mohsin S, Baniyas MM, AlDarmaki RS, et al. An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis[J].*Expert Opin Biol Ther*,2019,19(9):937-948.
- [32] Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges [J].*Lancet Diabetes Endocrinol*,2017,5(11):898-907.
- [33] Lawson MA, Ebetino FH, Mazur A, et al. The pharmacological profile of a novel highly potent bisphosphonate, OX14 (1-fluoro-2-(imidazo-[1,2- $\alpha$ ]pyridin-3-yl)-ethyl-bisphosphonate) [J].*J Bone Miner Res*,2017,32(9):1860-1869.
- [34] Hong SH, Koo JW, Hwang JK, et al. Changes in serum osteocalcin are not associated with changes in glucose or insulin for osteoporotic patients treated with bisphosphonate[J].*J Bone Metab*,2013,20(1):37-41.
- [35] Cheung AS, Hoermann R, Zhu J, et al. Zoledronic acid does not affect insulin resistance in men receiving androgen deprivation therapy: a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial[J].*Ther Adv Endocrinol Metab*,2021,12:20420188211012118.
- [36] Nomura S, Kitami A, Takao-Kawabata R, et al. Teriparatide improves bone and lipid metabolism in a male rat model of type 2 diabetes mellitus[J].*Endocrinology*,2019,160(10):2339-2352.
- [37] Lee YS, Gupta R, Kwon JT, et al. Effect of a bisphosphonate and selective estrogen receptor modulator on bone remodeling in streptozotocin-induced diabetes and ovariectomized rat model [J].*Spine J*,2018,18(10):1877-1887.
- [38] Cui M, Yu LZ, Zhang N, et al. Zoledronic acid improves bone quality in the streptozotocin-induced diabetes rat through affecting the expression of the osteoblast-regulating transcription factors[J].*Exp Clin Endocrinol Diabetes*,2019,6(1):68-75.
- [39] Keegan THM, Schwartz AV, Bauer DC, et al. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial [J].*Diabetes Care*,2004,27(7):1547-1553.
- [40] Vestergaard P. Risk of newly diagnosed type 2 diabetes is reduced in users of alendronate[J].*Calcif Tissue Int*,2011,89(4):265-270.
- [41] Toulis KA, Nirantharakumar K, Ryan R, et al. Bisphosphonates and glucose homeostasis: a population-based, retrospective cohort study [J].*J Clin Endocrinol Metab*,2015,100(5):1933-1940.
- [42] Karimi Fard M, Aminorroaya A, Kachuei A, et al. Alendronate improves fasting plasma glucose and insulin sensitivity, and decreases insulin resistance in prediabetic osteopenic postmenopausal women: a randomized triple-blind clinical trial[J].*J Diabetes Investig*,2019,10(3):731-737.
- [43] Martini C, Sosa FN, Malvicini R, et al. Alendronate inhibits triglyceride accumulation and oxidative stress in adipocytes and the inflammatory response of macrophages which are associated with adipose tissue dysfunction [J].*J Physiol Biochem*,2021,77(4):601-611.
- [44] 张宇博,王岩松.维生素D影响双磷酸盐类药物抗骨质疏松效果的研究进展[J].*东南国防医药*,2018,20(3):271-275.  
Zhang YB, Wang YS. Research progress on the effect of vitamin D on bisphosphate drugs in the treatment of osteoporosis [J].*Mil Med J Southeast China*,2018,20(3):271-275.
- [45] Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, et al. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial[J].*Diabetes Res Clin Pract*,2019,148:1-9.

收稿日期:2021-10-31 修回日期:2022-01-23 编辑:石嘉莹