2 型糖尿病合并骨质疏松相关影响因素

盛佳妮　李美子（通讯作者）

（延边大学附属医院（延边医院）　吉林延吉　133000）

【摘　要】2型糖尿病（T2DM）与骨质疏松（OP）是临床常见代谢性疾病，两者共病率逐年攀升，已成为严峻的公共健康问题。T2DM合并骨质疏松的发病机制复杂，涉及高糖毒性、晚期糖基化终末产物蓄积、慢性炎症、胰岛素抵抗与缺乏、雌激素水平紊乱等多重通路的交互作用。此外，不同降糖药物对骨代谢呈差异化影响，部分具有骨保护效应，部分则增加骨流失与骨折风险。本文就T2DM合并骨质疏松的发病机制及相关药物影响进行综述，以期为临床早期筛查与个体化治疗提供理论依据。

【关键词】2型糖尿病；骨质疏松；发病机制；胰岛素抵抗；降糖药物

Impact Factors Associated with Type 2 Diabetes Mellitus and Osteoporosis

Sheng Jiani　Li Meizi（Corresponding Author）

（Yanbian University Affiliated Hospital (Yanbian Hospital), Yanji, Jilin　133000）

[Abstract] Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and osteoporosis (OP) are common clinical metabolic disorders; the comorbidity rate between these two conditions has been rising annually and has become a significant public health issue. The pathogenesis of T2DM-associated osteoporosis is complex, involving the interplay of multiple pathways—including hyperglycotoxicity, accumulation of advanced glycation end-products (AGEs), chronic inflammation, insulin resistance or deficiency, and dysregulated estrogen levels. Furthermore, different hypoglycemic agents exert differential effects on bone metabolism: some possess bone-protective effects, while others increase the risk of bone loss and fractures. This article provides a review of the pathogenesis of T2DM-associated osteoporosis and the impact of relevant medications, aiming to offer a theoretical basis for early clinical screening and personalized treatment strategies.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Osteoporosis; Pathogenesis; Insulin resistance; Hypoglycemic agents

T2DM 是以长期血糖升高为主要表现的代谢类疾病，目前该病全球发病率不断攀升，已然成为一项突出的公共健康隐患。T2DM 占据糖尿病总病例九成以上，胰岛素抵抗加上胰岛 β 细胞功能的逐步衰竭是其核心病理改变。长久的糖脂代谢失调除损害心脑血管、肾脏、眼底等脏器之外，同样会造成骨骼系统的病理性损伤。OP 可引发全身骨骼质量下降、骨内部结构受损，极易诱发脆性骨折，严重降低患者生存质量并升高死亡风险。临床调研发现，T2DM 患者 OP 与骨折发病风险远高于健康人群，骨折后恢复慢、并发症多，整体预后不理想。鉴于该合并症由高糖、慢性炎症、胰岛素通路异常、性激素紊乱等多因素相互作用促成，本文从晚期糖基化终末产物、炎症介质、胰岛素状态及雌激素水平四个层面综述发病机制，探讨降糖药对骨骼代谢的影响，为临床精准施治提供理论依据。

1 发病机制

1.1 高糖环境和晚期糖基化终末产物（AGEs）

长期居高不下的血糖水平，是引发 2 型糖尿病（T2DM）患者骨代谢功能紊乱的首要诱因[1]。机体正常血糖状态能够维持骨组织胶原蛋白合成与分解的动态平衡，保障骨骼结构稳定，但若患者血糖长期管控不佳，细胞外液葡萄糖持续堆积，便会从直接损伤与间接代谢紊乱两个维度打破骨骼稳态[2]。一方面，高糖环境会显著阻碍成骨细胞的增殖、分化及矿化进程，削弱成骨细胞生理活性，直接造成骨基质合成量不足；另一方面，高糖可损伤骨细胞线粒体结构与功能，触发机体氧化应激亢进，诱导骨细胞程序性凋亡，最终造成骨细胞数量锐减、骨形成功能持续下降。

高糖介导的 AGEs 过度蓄积，是骨骼损伤的核心病理机制[3]。这类非酶糖基化反应生成的不可逆产物，会随血糖失控程度和患病时长不断累积。骨基质主要成分Ⅰ型胶原蛋白极易发生糖基化修饰，破坏骨骼胶原结构的稳定性与柔韧性，提升骨骼脆性。同时，AGEs 结合骨组织特异性受体后，会激活异常信号通路，促进破骨细胞活化、抑制成骨功能，叠加骨骼微循环损伤，最终引发骨重塑失衡，大幅提升糖尿病性骨质疏松与骨折的发病风险[4]。

1.2 炎症因子

慢性低度炎症不仅是 T2DM 关键的病理性特征，更是诱发机体骨代谢失衡的核心介导途径[5]。T2DM 患者多伴随全身性代谢异常，体内脂肪过度蓄积、肠道微生态失调、持续

性高糖刺激等病理改变，均可刺激机体合成并释放大量促炎因子，进而诱发持续性全身低度炎症，彻底打破骨形成与骨吸收的动态平衡。其中，肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6、白细胞介素-1β是调控骨代谢的主要炎症介质，各类因子相互协同，共同推动糖尿病性骨质疏松的发生与进展[6]。肿瘤坏死因子-α可阻滞成骨细胞分化成熟与骨基质矿化，同时激活破骨细胞增殖，加速骨吸收进程，还能诱导骨细胞凋亡、破坏骨微结构。白细胞介素-6 则通过调控经典信号通路，提升破骨细胞活性、加速骨量流失。临床数据表明，合并骨质疏松的 T2DM 患者炎症因子水平远高于单纯糖尿病患者，其白细胞介素-6 浓度约为健康人群的 2.20 倍，且炎症程度与骨密度呈负相关[7]。此外，慢性炎症会加重胰岛素抵抗与高糖损伤，扰乱钙磷代谢、抑制维生素 D 活化与肠道钙吸收，同时损伤骨组织微循环，削弱骨骼修复能力，形成恶性循环，大幅提升骨折及愈合不良的发病风险。

1.3 胰岛素抵抗或胰岛素缺乏

作为调节人体糖代谢与骨代谢的核心激素，胰岛素全程参与骨骼生长发育、组织重塑及内环境稳态维持等多项生理过程。T2DM 患者病程中普遍存在胰岛素抵抗或胰岛素相对匮乏的问题，这也是诱发机体骨代谢紊乱的核心内在因素[8]。正常生理浓度的胰岛素，能够有效推动成骨细胞的增殖与分化、提升细胞生理活性，促进骨钙素、骨胶原蛋白等骨基质核心物质的合成，同时可抑制破骨细胞的活性、减少骨质吸收，以此维系骨代谢动态平衡。

在 T2DM 发病初期，患者主要病理特征为胰岛素抵抗，外周组织对胰岛素的应答敏感度大幅降低，进而促使胰腺代偿性分泌大量胰岛素，引发高胰岛素血症。该病理状态会扰乱钙、镁离子的代谢排泄，降低肠道对钙离子的吸收效率，造成骨骼矿物质补给不足、流失加剧，引发骨基质矿化异常[9]。与此同时，胰岛素抵抗会阻断胰岛素对成骨细胞的正向调控效应，抑制成骨细胞增殖活化，大幅减慢骨形成速度。随着病情持续发展，胰岛β细胞功能逐步衰退，胰岛素分泌量持续不足，进一步加重骨代谢失衡。

胰岛素分泌缺陷会直接抑制骨钙素的合成与释放，而骨钙素是评估成骨细胞功能的特异性指标，其含量降低意味着骨形成功能受损[10]。不仅如此，胰岛素匮乏会加重糖脂代谢紊乱，诱发氧化应激与慢性炎症，激活破骨细胞功能，造成骨小梁稀疏、断裂，骨密度持续下降。临床数据证实，胰岛素抵抗指数每上升 1.00 单位，T2DM 患者骨密度便会下降 0.03g/cm^2[11]。此外，胰岛素不足还会抑制肾脏羟化酶活性、阻碍维生素 D 活化，间接降低肠道钙吸收能力，加重骨质疏松病情。

1.4 雌激素

雌激素是调控人体骨骼稳态的关键激素，不仅主导女性骨骼代谢平衡，对男性骨代谢过程也具备关键调节价值。T2DM 患者普遍存在内分泌紊乱问题，其中雌激素分泌与功能异常，是诱发并加重骨质疏松的核心危险因素[12]。雌激素能够通过抑制破骨细胞增殖、激活成骨细胞生理活性、减少骨基质分解损耗等多重机制，稳定骨骼微观结构，延缓骨量流失进程。绝经后女性体内雌激素含量急剧降低，本身属于骨质疏松易感群体，若合并 T2DM，高血糖引发的代谢紊乱会进一步抑制雌激素合成、破坏其生理功能，双重病理损伤会大幅加剧骨代谢失衡[13]。

T2DM 可从多途径扰乱雌激素的合成与代谢过程，高血糖、胰岛素抵抗会损伤性腺功能，直接减少雌激素分泌；同时患者常伴随肥胖及脂代谢异常，脂肪组织的外周雌激素合成功能受损，进一步加重机体雌激素匮乏。雌激素缺失会激活破骨细胞功能，加快骨吸收速度，还会提升氧化应激与炎症水平、上调 AGEs 表达，协同高糖毒性破坏骨骼结构。临床研究表明，绝经后 T2DM 女性骨质疏松患病率较健康人群高 35.00%，骨折风险升高 40.00%以上；男性 T2DM 患者会因睾酮下降影响雌激素转化，同样易诱发骨代谢病变。

2 降糖药物对骨质疏松的影响

临床用于 T2DM 治疗的各类降糖制剂，在调控血糖、纠正机体代谢紊乱的同时，均会不同程度干预骨骼代谢稳态[14]。各类降糖药的作用靶点与药理机制存在明显差异，对骨代谢的调控效果截然不同，部分制剂可发挥积极的骨保护效应，也有部分药物会加速骨量流失，提升患者骨折发病风险。因此，明确各类降糖药物对骨骼系统的差异化影响，对临床开展 T2DM 合并骨质疏松的防治工作、落实个体化精准用药具有关键的临床指导价值[15]。

二甲双胍作为双胍类一线降糖药物，具备确切的骨保护功效[16]。其可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶信号通路，助推成骨细胞增殖分化，提高骨钙素分泌量以增强骨形成能力，同时抑制破骨细胞活性、减少骨吸收，优化骨骼微观结构。与此同时，该药还能改善胰岛素抵抗，减轻机体慢性炎症反应与 AGEs 堆积，多途径改善 T2DM 患者的骨代谢失衡。临床研究表明，长期规范服用二甲双胍的 T2DM 患者，骨质疏松发病概率较未用药患者降低 28.50%，骨折风险显著降低，是合并骨代谢异常糖尿病人群的首选药物。

磺脲类药物以促胰岛素分泌实现降糖效果，对骨代谢的影响兼具利弊。该类药物可通过提升体内胰岛素水平轻微改善成骨细胞功能，但长期用药易诱发低血糖、体重超标等问题，且过量胰岛素会加速钙、镁离子流失，加重机体氧化应激状态，整体无法对骨代谢形成有效保护。相关临床数据证实，长期服用磺脲类药物的患者，骨量流失速度较二甲双胍使用者每年快 0.02g/cm^2，骨折风险有所上升，故骨质疏松高危人群需谨慎选用。

胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂是兼具降糖与护骨双重作用的新型制剂，代表药物包括利拉鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽。该类药物可阻断炎症通路、减轻骨组织炎性损伤，直接调控骨细胞增殖与代谢，优化骨结构与骨力学强度，同时通过减重改善代谢紊乱，降低骨折风险。而钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT-2）抑制剂存在明确骨损伤风险，其排糖机制会伴随尿钙、尿磷大量流失，抑制骨基质矿化，长期用药会加剧骨量减少、提升骨脆性，患者骨折发生率较普通降糖方案使用者高出 32.00%，高龄、骨质疏松及有骨折病史的高危人群需规避使用。

3 总结与展望

T2DM 合并骨质疏松是由高糖毒性、AGEs 蓄积、慢性炎症、胰岛素抵抗与缺乏、雌激素紊乱等多因素交互驱动的复杂骨代谢疾病，各机制相互叠加形成恶性循环。不同降糖药物对骨代谢呈差异化影响，临床需结合患者骨代谢状态个体化选药。当前研究仍存在机制通路交叉调控不清、药物长期骨安全性数据不足等短板，且临床普遍重降糖轻护骨，漏诊率高。未来应建立“糖骨共管”诊疗模式，加强高危人群骨密度筛查，开展多中心前瞻性研究以明确最佳干预策略。

参考文献：

[1]李灿,陈恒,王利伟. 2 型糖尿病患者血糖变异性与骨代谢的相关性及临床意义探讨[J]. 中国临床医生杂志,2025,53(10):1314-1317.

[2]Zhou B, Feng F, Zhou C, Yao K, Huang P. Hyperglycemia differentially regulates osteoblast and osteoclast autophagy via AMPK/mTOR/p70 S6K signaling in diabetic osteoporosis. Mol Cell Endocrinol. 2026 May;615:112739.

[3]朱梦露,张丰姣,康志强. 端粒长度及血浆晚期糖基化终末产物对 2 型糖尿病患者骨密度的影响[J]. 实用医学杂志,2024,40(20):2860-2866.

[4]刘毅,陈建忠,黄衬娇,等. 肾气丸通过调控 AGEs/RAGE/NF-κB 通路改善糖尿病性骨质疏松症的体内机制研究[J]. 中国实用医药,2026,21(8):169-173.

[5]魏思澄,于岁,于瑛,等. 2 型糖尿病男性患者系统性炎症指标与骨密度的关系[J]. 天津医药,2025,53(1):88-93.

[6]赵晓宇,庞士龙,徐嵩,等. 雌激素缺乏女性糖尿病患者肿瘤坏死因子-α 的表达水平及对骨质疏松的影响[J]. 中国妇幼保健,2022,37(15):2869-2872.

[7]吕本根,张元统,祁洪锋. 血清 LDL-C、IL-6 水平与 2 型糖尿病患者继发骨质疏松症的相关性[J]. 湖北民族大学学报（医学版）,2023,40(4):34-37,42.

[8]徐千婷,柯亭羽. 2 型糖尿病患者骨密度与内脏脂肪及代谢指标的相关性分析[J]. 糖尿病新世界,2026,29(1):55-58.

[9]De Meyts P, Holly JMP. Editorial: Special 2021 Frontiers in Endocrinology collection for the 100th anniversary of insulin discovery. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Mar 20;14:1181524.

[10]Li C, Gong H, Shi P, Liu S, Zhang Q. Different Forms of Regulated Cell Death in Type-2-Diabetes-Mellitus-Related Osteoporosis: A Focus on Mechanisms and Therapeutic Strategies. Int J Mol Sci. 2025 May 6;26(9):4417.

[11]朱瑞,马洪川,陈华玲,等. 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者血清 Chi3L1 NEFAs 与糖脂代谢及骨密度的相关性[J]. 河北医学,2024,30(3):448-453.

[12]朱金龙,孙琴,陈燕,等. 围绝经期 2 型糖尿病患者骨密度变化与性激素及血糖、血尿酸关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2026,34(4):271-275.

[13]王哲,高伟聪,杜博英,等. 绝经后 T2DM 合并骨质疏松症患者血清 NLRP3、TNF-α、IL-8、E2 水平与骨密度及骨代谢的相关性分析[J]. 中华保健医学杂志,2026,28(5):426-430.

[14]李峥,尹茂山,王寅,等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂类降糖药物致骨代谢异常非临床和临床安全相关性分析[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2022,36(12):944-950.

[15]马玉萍,吕海宏,徐霞,等. 不同剂量二甲双胍对 1 型糖尿病患者骨代谢生化指标的影响[J]. 第二军医大学学报,2022,43(2):130-136.

[16]宋彦伟,王君,马朝朋,等. 二甲双胍和阿格列汀对 2 型糖尿病患者骨代谢、骨密度及血清 Apelin-13 水平的影响[J]. 海南医学,2022,33(10):1229-1233.