

2 型糖尿病合并骨质疏松症的治疗进展

左梓旭¹, 杨 斌^{2*}

¹ 右江民族医学院 广西百色

² 百色市人民医院 广西百色

【摘要】 2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) 合并骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是临床常见的代谢性疾病共病状态, 其发病与高血糖、胰岛素抵抗及糖尿病相关并发症密切相关。当前治疗已形成基础治疗联合药物治疗的协同体系。本文系统梳理 T2DM 合并 OP 的发病机制关联及治疗进展, 为临床制定安全有效的诊疗方案提供参考。

【关键词】 2 型糖尿病; 骨质疏松症; 治疗

【收稿日期】 2025 年 10 月 16 日

【出刊日期】 2025 年 11 月 23 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20250542

Advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis

Zixu Zuo¹, Bin Yang^{2*}

¹ Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi

² Baise People's Hospital, Baise, Guangxi

【Abstract】 Type 2 diabetes mellitus (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) combined with osteoporosis (Osteoporosis, OP) is a common comorbidity of metabolic diseases in clinical practice, and its onset is closely related to hyperglycemia, insulin resistance and diabetes-related complications. The current treatment has formed a collaborative system of basic treatment combined with drug therapy. This article systematically reviews the pathogenesis association and treatment progress of T2DM combined with OP, providing a reference for formulating safe and effective diagnosis and treatment plans in clinical practice.

【Keywords】 Type 2 diabetes; Osteoporosis; Treatment

随着全球人口老龄化与生活方式改变, 2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) 发病率持续攀升, 而骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 作为老年人群高发的骨代谢疾病, 与 T2DM 的共病率已达 15%~30%。不同于单纯 OP, T2DM 合并 OP 患者因代谢紊乱与骨骼健康相互影响, 不仅骨密度降低更显著, 且骨折后愈合延迟、致残率高。深入探究两者关联机制可知, 高血糖作为 T2DM 的核心病理特征, 通过晚期糖基化终末产物 (Advanced Glycation End Products, AGEs) 蓄积、氧化应激等多途径破坏骨代谢平衡; 胰岛素抵抗则使胰岛素对成骨细胞的调控作用失效; 糖尿病肾病、血管病变等并发症进一步加剧骨营养不足与骨修复障碍。近年来, 随着循证医学发展, T2DM 合并 OP 的治疗逐步向精准化、个体化转型。基于此, 本文从发病机制关

联切入, 系统综述当前基础治疗与药物治疗的最新进展, 旨在为临床提供更具指导性的诊疗思路, 助力改善 T2DM 合并 OP 患者的骨健康与长期预后。

1 2 型糖尿病合并骨质疏松症的发病机制关联

1.1 高血糖状态对骨代谢的影响

高血糖是核心病理因素, 通过多途径干扰骨代谢平衡, 致骨形成受抑、骨吸收紊乱、骨基质质量下降, 最终加剧骨质疏松, 升高骨折风险。高血糖加速在骨组织蓄积。AGEs 与骨胶原结合后, 既通过交联改变胶原结构、削弱骨生物力学性能, 又抑制基质金属蛋白酶活性、阻碍骨基质更新; 同时, AGEs 结合细胞表面受体 (Receptor for Advanced Glycation End Products, RAGE) 激活信号通路, 促进炎症因子释放以活化破骨细胞, 还抑制成骨细胞功能、诱导骨细胞凋亡, 破坏骨稳态调控。

*通讯作者: 杨斌

高血糖干扰成骨细胞前体细胞周期, 减缓增殖, 下调 Runt 相关转录因子 2 (Runt Related Transcription Factor 2, Runx2)、骨钙素转录因子 (Osterix, Osx) 等成骨分化关键转录因子, 阻碍成骨细胞成熟; 此外, 高血糖异常激活糖酵解致乳酸堆积、pH 下降, 降低碱性磷酸酶活性引发骨基质矿化不足, 且通过氧化应激损伤成骨细胞内质网与线粒体, 致能量不足及凋亡, 进一步抑制骨形成。李克颖等^[1]研究证实老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清中肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 和肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子 (TNF-like Weak Inducer of Apoptosis, TWEAK) 的含量变化与骨代谢指标具有相关性, 提示其可能在该类患者的骨质疏松进程中发挥一定作用。

1.2 胰岛素抵抗与骨代谢异常的关系

胰岛素不仅调控血糖, 还参与骨代谢稳态维持; 一旦出现胰岛素抵抗, 其对骨代谢的正常调节失效, 引发骨形成减少、骨吸收失衡, 最终促进 OP 进展。胰岛素通过直接与间接作用维持骨健康: 直接结合成骨细胞胰岛素受体 (Insulin Receptor, IR), 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (Protein Kinase B, Akt) 等通路, 促进成骨细胞前体增殖分化、增强骨基质合成、抑制其凋亡; 间接推动骨髓间充质干细胞 (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BMSCs) 向成骨细胞分化、促进活性维生素 D 合成以助钙吸收, 还通过调节成骨细胞分泌核因子 κ B 受体活化因子配体 (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand, RANKL)/骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) 比值, 抑制破骨细胞活化。胰岛素抵抗会显著削弱上述调节作用, 诱发骨代谢异常。袁萌等^[2]研究证实 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗与脂代谢、骨代谢异常存在相关性。

1.3 糖尿病相关并发症对骨骼健康的影响

在 T2DM 合并 OP 进程中, 糖尿病肾病、神经病变、血管病变通过多种途径损害骨骼健康, 加剧骨代谢紊乱, 是连接 T2DM 与 OP 的关键病理环节, 三者机制各有侧重且相互关联, 共同推动 OP 进展。糖尿病肾病 (Diabetic Kidney Disease, DKD) 是 T2DM 患者骨代谢异常的核心诱因。早期 DKD 即出现肾脏排磷障碍, 血磷隐性升高; 随病情进展, 肾小球滤过率下降致血磷显著升高, 直接抑制成骨细胞活性、促进破骨细胞活化。同时, DKD 使肾脏 1α -羟化酶活性降低, 活性维生素 D ($1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$) 合成受阻, 肠道钙吸收减少、血钙下降, 进而刺激甲状旁腺分泌 PTH, 引发继发性

甲状旁腺功能亢进 (Secondary Hyperparathyroidism, SHPT)。过量 PTH 过度激活破骨细胞、抑制成骨细胞, 导致骨小梁稀疏、脆性增加; DKD 伴随的蛋白质营养不良也会削弱骨基质合成。合并 DN 的 T2DM 患者跌倒相关骨折发生率升高, 髌部、椎体风险尤高。糖尿病血管病变通过减少骨组织血供, 抑制骨形成、延缓骨修复。刘媛等^[3]研究证实 T2DM 患者不同骨量状态与代谢指标及糖尿病大血管、微血管并发症有关, 且患者骨量越少, 微血管与大血管并发症发生率越高。

1.4 T2DM 不同临床表型对骨折风险的影响

临床研究发现, T2DM 患者即使骨密度正常, 其骨折风险仍显著升高, 提示骨质量下降与骨微结构损伤是主要原因。尤其是以下临床表型患者骨折风险更高:

(1) 病程 > 10 年者: 骨微结构破坏明显, 易发生脆性骨折。

(2) 存在糖尿病神经病变者: 平衡不稳、感觉减退导致跌倒风险显著增加。

(3) 既往低血糖史者: 严重低血糖是老年 T2DM 患者髌部骨折的重要诱因。

(4) 合并糖尿病肾病患者: MBD (慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常) 会显著影响骨转换。

因此, 在 T2DM 患者中评估骨折风险时, 应结合病程、低血糖、神经病变及肾功能等临床因素, 而不能仅依赖骨密度。

2 2 型糖尿病合并骨质疏松症的基础治疗进展

2.1 生活方式干预的优化策略

生活方式干预是 T2DM 合并 OP 治疗的基础, 通过精准化、个性化的饮食调整、运动指导、不良习惯纠正及管理模式创新, 延缓疾病进展、降低骨折风险并提升患者长期依从性与生活质量。饮食干预需在控糖基础上强化骨健康营养素补充, 每日摄入足够的钙、维生素、蛋白质按等, 选低升糖负荷、高膳食纤维碳水, 严控高盐、高糖高脂食物及过量咖啡因; 运动干预采用抗阻、平衡及有氧复合模式; 不良习惯纠正通过认知干预、行为引导及社会支持三方面实施, 强制戒烟、严格限酒, 将 BMI 控制在 $20-24\text{kg/m}^2$, 保证每日 7-8 小时睡眠, 针对心理问题进行疏导。朱丽平^[4]研究证实协同护理联合健康指导应用于 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者可降低血糖指标水平, 提高骨密度和自我护理能力评分, 效果优于单纯健康指导。

在临床管理中应对 T2DM 合并 OP 患者进行系统的跌倒风险评估, 包括: 足部感觉检查 (10 g 单丝)、周围神经病变评估、视力与白内障筛查、低血糖史记录、

“起立-行走-返回”定量步态测试(TUG)、居家环境安全评估(地毯、门槛、照明等)。通过标准化跌倒筛查可显著降低髌部骨折发生率,建议作为基础治疗内容推荐。

2.2 血糖控制目标的调整与药物选择

病血糖控制是 T2DM 合并 OP 的基础治疗的核心环节之一,其目标已从传统固定严格标准转向个体化分层调整,既要通过稳定控糖减少高血糖对骨代谢的损害,又需避免过度控糖引发低血糖导致跌倒骨折风险升高,临床通常依据患者年龄、病程、OP 严重程度、并发症及预期寿命制定目标。在降糖药物选择上,需优先选用对骨代谢中性或有益的药物,规避可能加重骨量丢失的药物。无论选择何种药物,均需定期监测患者血糖、骨代谢指标及血钙、维生素 D 水平,根据监测结果及时调整药物剂量或方案,必要时联合抗骨质疏松药物,实现协同治疗,延缓双病进展。江宜春^[5]研究证实基于目标导向的护理效果较好,可降低患者血糖水平,提升自护能力、应对能力、生活质量以及护理依从性,且可改善患者心理状态。

临床研究表明,各类降糖药对骨折风险影响不同:

胰岛素:易引起低血糖,增加跌倒风险;老年人谨慎使用。

噻唑烷二酮类(如吡格列酮):明确增加骨折风险,尤其是女性,不推荐用于合并 OP 患者。

SGLT2 抑制剂:部分早期研究提示可能增加骨折风险,肾功能不佳者特别需要注意。

GLP-1RA 与 DPP-4i:对骨无不良影响,可作为合并 OP 人群的优选药物。

Metformin:具有潜在成骨作用,是首选基础药物。

2.3 钙与维生素 D 补充的规范与创新

钙与维生素 D 补充是维护骨健康的关键支撑,其核心在于弥补 T2DM 患者因高血糖致尿钙排泄增加、维生素 D 活化障碍引发的骨营养不足,同时为骨基质矿化与成骨细胞功能提供必要原料,临床补充已从经验性给药转向循证化规范、个体化创新。蔡玉兰^[6]等研究证实 VitD 可能通过升高血清 VitD 水平,降低 OPG、Chemerin 而影响 T2DM 合并 OP 患者的骨密度。在补充规范上,需结合患者年龄、肾功能、血清钙与 25-羟维生素 D (25-Hydroxyvitamin D, 25-(OH)D) 水平制定标准。在创新方向上,制剂组合与联合方案更贴合 T2DM 合并 OP 患者需求,钙与维生素 D 复合制剂可提升患者依从性,部分制剂添加镁、锌等微量元素,进一步强化骨保护效果。此外,补充过程中的监测体系在

不断完善,需定期检测血清钙、磷、甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone, PTH)及 25-(OH)D 水平,避免因过量补充导致高钙血症,同时结合骨密度检测评估补充效果,对补充后骨密度仍持续下降的患者,需排查是否存在维生素 D 抵抗,必要时调整补充类型。这种以规范为前提,适配性创新的补充模式,既可以规避传统补充的安全风险,又能针对性解决 T2DM 合并 OP 患者的特殊生理状态,为骨健康维护提供核心保障。

3 2 型糖尿病合并骨质疏松症的药物治疗进展

抗骨吸收药物通过抑制破骨细胞活性、减少骨吸收,改善骨密度、降低骨折风险,且随着临床研究深入,针对 T2DM 患者的用药策略更趋精准,兼顾疗效与安全性。双膦酸盐类药物作为抗骨吸收治疗的一线选择,通过抑制破骨细胞内焦磷酸合成酶活性、诱导破骨细胞凋亡发挥作用。临床中使用双膦酸盐需注意:肾功能($\text{CrCl} < 35 \text{ mL/min}$)为禁忌证、牙科评估以避免颌骨坏死、需要卧床者慎用口服制剂,避免反流性食管炎、建议每 6-12 个月监测肾功能、血钙与骨转换标志物。唑来膦酸则因无需频繁口服,患者依从性更高,尤其适合合并神经病变、口服药物不便的 T2DM 患者其可显著降低 T2DM 合并 OP 患者的非椎体骨折风险,且对肾功能影响较小,但需警惕首次输注后可能出现的流感样反应。曾芳等^[7]研究证实唑来膦酸注射液治疗 T2DM 合并骨质疏松症患者不良反应发生率较高,输注前护理人员应重点关注患者血钙水平及预防用药天数,针对性地开展不良反应管理,降低不良反应发生率。胡慧萍等^[8]研究证实唑来膦酸联合他汀类药物治疗糖尿病合并骨质疏松在骨密度指标较单用唑来膦酸能改善骨代谢指标,在血液学相关骨代谢指标上优于单药组,但在血钙和血 P 上两组无明显差异。地舒单抗作为 RANKL 抑制剂,通过特异性结合 RANKL 阻止破骨细胞活化,其皮下注射的给药方式更便捷,且不受肾功能限制,适合中重度糖尿病肾病(G5 期)合并 OP 患者,地舒单抗可使腰椎骨密度提升,优于部分双膦酸盐,且能有效改善 T2DM 患者因晚期糖基化终末产物蓄积导致的骨微结构破坏,不过需注意停药后可能出现的骨流失反弹,临床建议停药后继续使用其他抗骨吸收药物序贯治疗以维持疗效。章健等^[9]研究证实地舒单抗注射液在治疗糖尿病骨质疏松椎体骨折术后患者的应用,能够有效的提高其临床治疗效果,加速骨愈合时间,提高血清骨密度值,从而达到增加骨量、增强骨强度的作用,降低再骨折率的发生率。张婧璇等^[10]研究证实治疗绝经后骨质疏松症,地舒单抗注射液在提

高骨密度方面优于唑来膦酸注射液, 两者降低骨折风险的效果相当; 在经济性方面, 地舒单抗注射液较唑来膦酸注射液更具有成本-效果优势。需要重点指出的是, T2DM 患者普遍存在骨转换率低的特点, 更容易在停用唑来膦酸后出现显著的骨丢失反弹。为避免停药后短期内快速骨吸收增加, 最新临床指南建议在最后一次注射后的 6 个月内给予双膦酸盐进行序贯治疗 (如唑来膦酸或阿仑膦酸), 以封堵反跳性骨丢失。同时, 序贯治疗及停药后的数月内应密切监测血钙水平, 尤其是合并中重度糖尿病肾病的患者, 以防出现低钙血症等不良事件。

促骨形成药物因能直接激活成骨细胞功能、增加骨量与骨强度, 成为对抗高血糖相关骨形成抑制的关键手段。特立帕肽作为首个获批的类似物, 通过间歇性激活成骨细胞表面 PTH 受体, 促进成骨细胞增殖分化、增加骨基质合成。阿巴洛肽作为甲状旁腺激素相关蛋白 (Parathyroid Hormone-Related Protein, PTHrP) 类似物, 通过特异性结合 PTH1 受体的骨特异性亚型, 在增强成骨效应的同时减少对肾脏的影响。曹峰等研究证实特立帕肽联合阿仑膦酸钠可有效提高骨质疏松症患者的骨密度, 且可促进骨吸收、骨代谢、骨形成, 有助于减轻患者疼痛, 提高生活质量。用药安全方面, 需重点关注促骨形成药物的使用时长、高钙血症风险, 并定期监测骨密度与骨转换标志物, 确保在提升骨量的同时兼顾 T2DM 患者的整体代谢安全, 推动促骨形成。

4 结语

综上, T2DM 合并 OP 的治疗是一项需兼顾控制代谢与保护骨健康的系统工程, 其核心在于基于两者的发病机制关联, 构建基础治疗为基础、药物治疗为支撑的个体化方案。当前基础治疗已突破传统经验性干预局限。药物治疗中, 抗骨吸收药物的应用更趋精准, 进一步提升骨代谢改善效果, 为不同临床特征的患者提供多元选择。然而, 现有治疗仍存在待突破的方向 T2DM 合并 OP 的调控机制尚未完全阐明, 缺乏针对性靶向药物; 部分抗骨吸收药物停药后骨流失反弹的问题仍需优化解决方案; 特殊人群的治疗证据仍需积累。T2DM 合并 OP 的综合管理需要内分泌科、骨科、营养科及康复科多学科协作, 以实现血糖、骨密度与跌倒风险的同步管理, 提高长期预后。未来需加强机制研究与多中心临床试验, 推动治疗从对症干预向精准靶向发展, 最终为 T2DM 合并 OP 患者提供更安全、高效的诊疗策略, 切实降低骨折风险, 提升其生活质量。

参考文献

- [1] 李克颖, 杜娟. 老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清 TNF- α 和 TWEAK 水平变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(15): 3748-3751
- [2] 袁萌, 聂慧敏, 张凌然. 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗与脂代谢、骨代谢关系分析[J]. 临床医学工程, 2023, 30(11): 1523-1524
- [3] 刘媛, 谢武明, 邱银冰. 2 型糖尿病患者不同骨量状态与代谢指标及并发症的相关性[J]. 中国现代医生, 2023, 61(27): 41-4453
- [4] 朱丽平. 协同护理联合健康指导在 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者中的应用效果[J]. 中国民康医学, 2022, 34(18): 174-176
- [5] 江宜春. 基于目标导向的护理在糖尿病合并骨质疏松患者中的应用及对血糖水平、自我护理能力的影响[J]. 糖尿病新世界, 2024, 27(17): 143-147
- [6] 蔡玉兰, 阳琰, 王雪梅, 牟芝群, 岳瑜, 胡皓铭, 姚杨, 吴旻, 邓嘉杰. 维生素 D 对糖尿病合并骨质疏松患者血清骨保护素、趋化素水平的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(11): 1561-1565
- [7] 曾芳, 唐萍, 段欢欢, 崔龙, 彭映红. 唑来膦酸治疗糖尿病伴骨质疏松的不良反应及其影响[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(24): 4270-4273
- [8] 胡慧萍, 杨庆宇, 陈启超. 唑来膦酸联合他汀类药物治疗糖尿病合并骨质疏松症的 meta 分析[J]. 九江学院学报 (自然科学版), 2022, 37(4): 85-92
- [9] 章健, 潘志敏, 徐啸宇, 颜滨. 地舒单抗治疗糖尿病骨质疏松椎体骨折术后患者疗效分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2021, 42(14): 1218-1222
- [10] 张婧璇, 王红梅, 孔令希, 梁贞川. 地舒单抗注射液对比唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松症的系统评价及成本-效果分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(4): 480-484.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS