

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.02.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220928.1022.004.html\(2022-09-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220928.1022.004.html(2022-09-28))

## 儿童 1 型糖尿病性低骨量及骨质疏松的研究进展\*

黄思敏 综述,罗雁红<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属儿童医院内分泌科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 400015)

**[摘要]** 随着 1 型糖尿病患者群体的不断扩大,并发低骨量及骨质疏松的总人数也日渐增加,给社会和患者家庭带来一定的经济负担。该病发病机制复杂且早期无明显症状,而我国目前 1 型糖尿病的随访方案又存在一定限制,这些因素均可导致患者知晓率低而使病情进一步发展,从而造成骨质疏松甚至骨折等严重后果。1 型糖尿病患者因胰岛素绝对不足、高血糖、晚期糖基化终末产物(AGEs)累积、胰岛素生长因子(IGF)减少等,骨量降低,甚者可发生骨质疏松。当前对儿童 1 型糖尿病性低骨量及骨质疏松的治疗以补充维生素 D 及钙剂为主,控制血糖水平和加强体育锻炼也有一定效果。

**[关键词]** 低骨量;骨质疏松;1 型糖尿病;治疗;机制

**[中图分类号]** R725.8

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2023)02-0277-06

## Research progress of low bone mass and osteoporosis in children with type 1 diabetes\*

HUANG Simin, LUO Yanhong<sup>△</sup>

(Department of Endocrinology, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400015, China)

**[Abstract]** With the continuous expansion of the group of children with type 1 diabetes, the total number of the patients with complicating low bone mass or osteoporosis is increasing, which brings some financial burden to the society and the family of the patients. The pathogenesis of the disease is complex and there are no obvious symptoms in the early stage, and there are some limitations in the current follow-up program for type 1 diabetes in China, all these factors can lead to low awareness of patients and further development of the disease, resulting in serious consequences such as osteoporosis and even fractures. The children patients with type 1 diabetes suffer from bone mass decrease due to absolute insulin deficiency, hyperglycemia, advanced glycation end products (AGEs) accumulation and insulin growth factor (IGF) decrease, even osteoporosis can even occur. At present, the treatment of children with type 1 diabetes mellitus low bone mass and osteoporosis is mainly supplemented with vitamin D and calcium, and controlling blood glucose level and strengthening physical exercise also have a certain effect.

**[Key words]** low bone mass; osteoporosis; type 1 diabetes; treatment; mechanism

1 型糖尿病是一种全身代谢性疾病,常起病于青少年时期,其预后主要受到各种急慢性并发症的影响。临床上主要关注的是大血管和微血管病变,例如大动脉粥样硬化引起的冠心病、脑血管病变、肾动脉硬化及肢体动脉硬化,微血管病变引起的糖尿病肾病

和视网膜病变等。

最近,骨折也被确定为 1 型糖尿病的并发症<sup>[1]</sup>。ROMERO-DÍAZ 等<sup>[2]</sup>对超过 140 000 例 1 型糖尿病患者进行 meta 分析发现,1 型糖尿病与任何骨折[相对危险度(RR) = 3.16]、髌部骨折(RR = 3.78)和椎

\* 基金项目:重庆市渝中区科技局基础研究与前沿探索项目(20200101)。 作者简介:黄思敏(1996—),住院医师,硕士,主要从事 1 型糖尿病患儿代谢方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: yanhongluo@cqmu.edu.cn.

骨骨折( $RR = 2.88$ )之间都存在相关性;任何骨折的  $RR$  因性别而异,女性为 4.1,男性为 1.8。1 型糖尿病患者很容易出现成骨功能减退、骨强度下降,甚至可能影响骨量达到峰值,这些主要是由胰岛素的绝对不足、自身免疫和炎症反应损害、缺乏胰岛素样生长因子 1(insulin like growth factor-1, IGF1)、高血糖等因素导致的<sup>[3]</sup>。ZHU 等<sup>[4]</sup>对 1 522 例儿童和青少年进行的 meta 分析也表明,1 型糖尿病儿童和青少年的全身和腰椎骨密度(bone mineral density, BMD)-Z 值明显降低。与 1 型糖尿病有关的骨质流失开始于起病初期,使得患者在儿童期就已经出现骨量峰值降低,因此导致在生活中发生骨质疏松和骨折的风险增加<sup>[3]</sup>。BMD 是骨矿物质密度的简称,是反映骨质疏松严重程度的关键因素,也是评估骨量减少程度和评价骨质疏松性骨折风险的可靠指标。1 型糖尿病发生 BMD 下降可能与多种因素相关,目前就如何治疗儿童 1 型糖尿病性低骨量及骨质疏松尚未达成共识。

## 1 儿童 1 型糖尿病性低骨量及骨质疏松的研究概况

### 1.1 儿童 1 型糖尿病的流行病学

近年来,有调查研究<sup>[5]</sup>显示中国儿童和青少年 1 型糖尿病的发病率呈逐年上升趋势。根据中山大学附属第三医院的一项调查显示<sup>[6]</sup>,2010—2013 年全国 15 岁以下 1 型糖尿病发病率为 0.193‰,与 DIAMOND 项目公布的 1990—1999 年 15 岁以下 1 型糖尿病发病率相比,增长了约 3.8 倍,平均每年增长约 6.5%。结合我国 2021 年公布的第七次人口普查的数据<sup>[7]</sup>,1 型糖尿病患儿是一个庞大的群体。

### 1.2 儿童 1 型糖尿病性低骨量及骨质疏松的流行病学

#### 1.2.1 儿童低骨量及骨质疏松的诊断

目前通用的骨质疏松诊断指标是使用双能 X 线吸收仪(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)测量 BMD。根据 2017 年中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会发表的指南及 WHO 推荐的标准,  $T$  值  $\geq -1.0SD$  为正常,  $-2.5SD < T$  值  $< -1.0SD$  为减少,  $T$  值  $\leq -2.5SD$  为骨质疏松。但是对于未满 18 周岁的未成年人、绝经前女性及  $< 50$  岁的男性来讲,建议其 BMD 水平的判断最好采用同种族人群数据库计算出的 Z 值,将 Z 值  $\leq -2.0SD$  定义为“低于同年龄段预期范围”或“低骨量”<sup>[8]</sup>。遵循国际临床密度测量学会考虑的两种可能的儿童骨质疏松诊断条件:(1)在没有局部疾病或高能量创伤的情况下出现一个或多个椎体骨折;(2)  $BMD-Z$  值  $\leq -2.0SD$ (校正第 3 百分位以下儿童的测量值)且有临床意义的骨折史(年龄 10 岁及以上时发生 2 处或 2 处以上的长骨骨折,或在年龄达 19 岁以前发生 3 处或 3 处以上的长骨骨

折)<sup>[9]</sup>。

#### 1.2.2 儿童 1 型糖尿病性低骨量及骨质疏松的发病情况

早期的大多数研究证明 1 型糖尿病患者骨量减少<sup>[10]</sup>;在这些研究中,1 型糖尿病患者的骨量比年龄匹配的对照组的平均值减少约 1 个 SD,且骨量减少的患者比例为 9.5%~22%。但近 5 年内的相关文献表明 1 型糖尿病患儿出现低骨量及骨质疏松的比例为 7.5%~30.9%<sup>[11-12]</sup>。

#### 1.2.3 性别分布情况

由于缺乏全球范围内的流行病学调查,笔者只能根据最近 5 年来的其他类型研究得出 1 型糖尿病患儿 BMD 的性别情况。智利康塞普西翁大学<sup>[12]</sup>和韩国水原大学医学院<sup>[13]</sup>的研究均显示 1 型糖尿病男性患儿与女性患儿间的 BMD 无明显差异。但是泰国曼谷玛希隆大学 Siriraj 医学院研究结果显示,儿童 1 型糖尿病队列中的 BMD 缺陷具有性别特异性<sup>[14]</sup>。

#### 1.2.4 BMD 的测量位点与发病率的关系

DXA 诊断骨质疏松的位点为测量腰椎和髋部 2 个部位的 BMD,共选择第 1~4 腰椎椎体、髋部的股骨颈和全髋 3 个感兴趣区(region of interest, ROI),以 3 个 ROI 中最低的 T 值进行判断。如果上述 2 个部位中 1 个部位测量受限(如严重变形、内固定、植入物干扰等),则增加“非优势侧前臂”作为补充测量部位,取桡骨远端 1/3 为 ROI<sup>[15]</sup>。有研究者<sup>[11-13,16]</sup>对 1 型糖尿病患儿进行多部位 BMD 进行测量,都出现了腰椎部位 BMD-Z 值  $\leq -1.0SD$  的百分比最高,全身次之,股骨颈最低的现象。笔者推测,腰椎处的 BMD 状态相对于全身和股骨颈而言,在反映 1 型糖尿病患儿骨健康情况时更加灵敏;而全身 BMD 的灵敏性又高于股骨颈部位。这也为评估 1 型糖尿病患儿 BMD 状况提供了一个很好的建议,腰椎部位或许可以作为测量 1 型糖尿病患儿 BMD 的首选部位。

## 2 1 型糖尿病性低骨量及骨质疏松的发病机制

大量研究发现 1 型糖尿病性低骨量及骨质疏松的发病机制十分复杂,需要多种细胞及分子的共同参与,通过多种途径影响骨骼代谢。普遍认为胰岛素不足与高血糖可能引起晚期糖基化终末产物(AGEs)及其受体(receptor of AGE, RAGE)轴激活、胰岛素生长因子(insulin growth factor, IGF)减少、骨钙素(osteocalcin, OC)改变,以及 Wnt 信号通路激活,进而导致骨形成障碍<sup>[17]</sup>。

### 2.1 成骨细胞和破骨细胞

成骨细胞是参与骨形成的主要功能细胞之一,在骨骼生长发育及骨量维持方面扮演着关键角色;而破骨细胞则具有骨质吸收功能。长期处于高血糖状态

会打破成骨细胞和破骨细胞的平衡<sup>[17]</sup>。大多数研究表明,成骨细胞暴露在高糖环境中,其增殖能力降低,细胞外基质合成不良,后续成熟及矿化均受到影响,不利于骨形成及骨量的维持。但是高糖环境中破骨细胞形成分化结果似乎是矛盾且有争议的,其中的机制更为模糊与复杂。

经典的 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径是成骨细胞功能和骨形成的重要调节剂,高糖刺激可以靶向经典 Wnt 通路的成分使信号转导途径受抑。最新研究发现<sup>[18]</sup>,与 Wnt 通路相关的半乳糖凝集素-3(GAL-3),可在循环中结合和降解 AGEs;骨细胞分泌包含 miR-124-3p、GAL-3 和白细胞介素(IL)-6 的外泌体,后被成骨细胞内吞。高糖条件下,外泌体内 miR-124-3p 含量增加,靶向抑制成骨细胞中 GAL-3 的表达,导致 Runx2 基因表达下降和 IL-6 含量增加。高血糖驱动全身循环 AGEs 形成,随后在骨组织中积累<sup>[19]</sup>。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<sup>[20]</sup>。非胶原蛋白可提升骨组织的内在韧性,其是骨组织优良抗折性的重要保证之一;而 OC 是骨中含量最丰富的非胶原蛋白,其主要由成骨细胞合成。最新研究表明<sup>[21]</sup>,在高糖环境下,OC 的糖基化引起自身  $\alpha$ -螺旋结构的破坏,导致健康条件下的能量耗散能力明显受损,这意味着非胶原成分糖基化有增加骨脆性的潜在作用。

## 2.2 矿物质代谢

矿物质在骨中蓄积,它们共同占骨骼重量的 65% 以上,因此,1 型糖尿病患儿的矿物质代谢与其 BMD 是密切相关的。在糖尿病患者血液中钙、磷酸盐和镁的异常通常为轻度且具有孤立性的,但是骨矿物质代谢异常却很常见,故应考虑这可能主要与糖尿病肾病(大部分继发于糖尿病肾病)、利尿剂和胰岛素的使用有关<sup>[22]</sup>。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<sup>[17]</sup>。由于 25 羟维生素 D[25-Hydroxy vitamin D,25(OH)D]降低和肾病的联合作用,部分糖尿病患者也表现出甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)水平升高。升高的 PTH 增强破骨细胞的活性,引起 BMD 下降、骨钙脱落,造成骨质疏松<sup>[23]</sup>。

## 2.3 IGF

生长激素(growth hormone, GH)/IGF1 轴和胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)是实现骨的正常纵向生长必不可少的物质,因为该轴对骨特异性蛋白的合成和成骨细胞的增殖具有强烈的刺激作用。MA 等<sup>[24]</sup>的研究发现与正常健康大鼠的胫骨相比,1 型糖尿病大鼠的骨骼

中  $\beta$ -catenin 和 IGF1 的表达明显降低,并且证明缺乏信号素 3A(semaphorin 3A, Sema3A)可以进一步抑制糖尿病大鼠骨骼中  $\beta$ -catenin 和 IGF1 的表达,因此提出了糖尿病可能通过 Sema3A/IGF1/ $\beta$ -catenin 信号通路干扰骨质流失这一说法。1 型糖尿病儿童的临床数据总结<sup>[25]</sup>也支持 IGF1 和高血糖是导致 1 型糖尿病患儿 BMD 降低的主要因素的观点。

## 2.4 胰岛素

1 型糖尿病的主要致病因素是胰岛素的绝对不足,而胰岛素可以与成骨细胞表面的胰岛素受体(IR)结合,从而刺激成骨细胞内氨基酸累积,促进骨胶原形成<sup>[17]</sup>。胰岛素信号通路参与成骨细胞的代谢和有丝分裂效应,成骨细胞是胰岛素反应性细胞;有研究表明,胰岛素信号通路成分包括 IR、胰岛素受体底物(IRS)1/2、MAPK 和 PKB/Akt,对成骨细胞增殖和分化至关重要;成骨细胞胰岛素信号通路的损伤会影响成骨细胞的增殖和分化而导致骨质量下降<sup>[26]</sup>。FGF23 是一种可以调节磷酸盐和钙代谢的骨细胞分泌因子,胰岛素可以通过 PI3K/PKB/Akt/FOXO1 途径抑制 FGF23 的表达,且胰岛素缺乏会引起血清 FGF23 浓度的激增,最新研究发现胰岛素可降低 1 型糖尿病小鼠骨细胞 FGF23 表达水平<sup>[25]</sup>。如果能实现疾病的代谢控制,在儿童 1 型糖尿病发病时观察到的骨代谢紊乱就会发生改变,并且与患者的胰岛素分泌密切相关<sup>[27]</sup>。CIGNACHI 等<sup>[28]</sup>发现胰岛素还能改善 1 型糖尿病小鼠的骨再生。然而 HU 等<sup>[29]</sup>发现,胰岛素治疗作为 1 型糖尿病的标准治疗,当应用于疾病的两个不同阶段时,诱导了不一致的效应:早期开始足量胰岛素治疗可减弱骨的病理性改变,但晚期开始胰岛素治疗则无效。

## 2.5 糖尿病的血管并发症

糖尿病引起的血管疾病几乎影响所有血管的类型和大小,血管损伤已被证明是许多糖尿病病理改变的关键因素,如视网膜病变和肾病,被认为是糖尿病的血管并发症。

骨也是一个富含血管网络的器官,然而,糖尿病对骨血管的影响及其在糖尿病性骨病中的作用仍知之甚少。骨脉管系统包含两种特殊的毛细血管(H 型和 L 型),H 型以高表达血小板-内皮细胞黏附分子-1(CD31)和内皮黏蛋白(endomucin, Emcn)为特征,通过分泌血管生长因子,介导血管生成和成骨作用偶联,成为骨形成的关键调节因子。H 型毛细血管的减少与衰老和绝经后骨质疏松小鼠模型的骨丢失有关,但其在糖尿病中的变化及其与糖尿病性骨病的关系仍不清楚, HU 等<sup>[29]</sup>研究证明了 1 型糖尿病诱导骨血管(尤其是 H 型毛细血管)的不可逆损伤,可能是导致早发性 1 型糖尿病患者骨形成受损和频繁脆性骨折



的关键因素。

### 3 儿童 1 型糖尿病性低骨量及骨质疏松的治疗

#### 3.1 血糖控制

近几年来,一直有患有 1 型糖尿病的儿童和青少年中血糖控制不良可损害健康骨骼发育的观点研究。FUUSAGER 等<sup>[30]</sup>的研究发现 1 型糖尿病患儿 1 年内的糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)水平和血糖控制水平与 BMD-Z 值呈独立负相关,这种负相关在多项早期研究中已经出现,但并非所有的研究都存在负相关。所以血糖控制是否可以改善个体水平的 BMD-Z 值,目前尚不清楚。

#### 3.2 运动

规律的运动是现代糖尿病管理的一部分。结构化训练和体力活动有可能改善血糖,降低对外源性胰岛素的需求,提高生活质量;运动训练已被证明在健康和疾病状态下可增加骨形成并减少骨吸收,因此,运动干预可能改善 1 型糖尿病患者的骨健康;虽然耐力运动计划对 1 型糖尿病大鼠的骨骼健康没有益处,且对 1 型糖尿病患者骨转换影响的证据也有限,但也有研究证明,9 个月的负重和 3 个月的有氧运动干预分别成功地增加了 1 型糖尿病儿童和青少年的 BMD,并改变了生化骨转换标志物的循环水平<sup>[31]</sup>。有文献表明运动可使 1 型糖尿病儿童的 BMI 降低并增加全身和区域的骨矿物质密度,在 1 型糖尿病成人中观察到的 BMD 降低和骨折风险增加的背景下,运动的重要性得到了支持<sup>[32]</sup>。TAYLOR 等<sup>[31]</sup>研究中的运动方案对健康儿童和 1 型糖尿病患儿的骨转换指标都有积极的影响,并且这些影响是相似的。笔者认为应鼓励 1 型糖尿病儿童进行有规律的体力活动,以增强峰值骨量,预防骨质疏松。

#### 3.3 药物

国内外指南对于低骨量的临床管理以预防为主,基础治疗为辅,也可使用抗骨质疏松药物进行治疗,以防止骨质疏松的发生及骨折风险因素增加为目标。目前全球尚缺乏评估抗骨折药物治疗糖尿病疗效的随机临床试验,而一些观察数据表明,抗骨折药物对糖尿病患者或非糖尿病患者的疗效相似,因此应根据现有适应证使用此类药物<sup>[3]</sup>。

就何种糖尿病患者及何时开始抗骨质疏松药物治疗等问题,国内相关的专家共识<sup>[33]</sup>仍然建议采用与非糖尿病患者一样的方法:(1)继续在糖尿病患者中应用 DXA 检测 BMD;(2)具备以下情况之一的患者,需进行抗骨质疏松药物治疗:①椎体或髌部出现脆性骨折;②DXA(腰椎、股骨颈、全髌或桡骨远端 1/3)测得的 T 值  $\leq -2.5$ ;③骨量低下( $-2.5 < T$  值  $< -1.0$ )且伴有脆性骨折(肱骨上段,前臂远端或骨盆);④骨折风险评估工具(fracture risk assessment

tool,FRAX)计算出的 10 年内髌部骨折概率  $\geq 3\%$  或任何主要骨质疏松性骨折概率  $\geq 20\%$ 。

可以在 1 型糖尿病患者中安全使用的抗骨质疏松药物主要包括双膦酸盐、维生素 D、OC 及破骨细胞分化因子(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)抗体等<sup>[34]</sup>。还有动物研究表明,二甲双胍与阿仑膦酸钠联合给药可通过上调 AMPK 基因表达和分泌 GLP-1、刺激骨形成和抑制骨吸收来预防糖尿病小鼠相关骨丢失,但在较短的观察期内,阿仑膦酸钠和二甲双胍之间似乎无明显的协同作用<sup>[35]</sup>。但是在任何情况下,双膦酸盐在儿童骨质疏松中均不适用,且双膦酸盐的使用仅被规定为二级预防措施;一旦发生第 1 次骨折后,使用双膦酸盐旨在防止出现新的脆性骨折<sup>[36]</sup>。然而,钙和维生素 D 替代物既是骨质疏松的独立治疗选择,也是任何特定骨质疏松治疗的绝对必要基础。所以本文在此主要针对儿童钙及维生素 D 替代物的使用,对其他治疗骨质疏松的药物不做过多赘述。

国内的专家共识认为,对于 1 型糖尿病患者应确保人体内的钙和维生素 D 达到充足状态;但鉴于国内并没有专门针对 1 型糖尿病患者的钙及维生素 D 补充指南,所以笔者选择糖尿病患者骨折风险管理中国专家共识<sup>[37]</sup>作为参考,即根据是否具有维生素 D 缺乏的高危因素、维生素 D 的缺乏程度、1 型糖尿病患儿的年龄来制订补充方案。

国外的 ISPAD 制订的专家共识<sup>[38]</sup>也认为 1 型糖尿病患者需要充足的钙、正常的维生素 D 水平,并且需对 1 型糖尿病患儿进行维生素 D 缺乏症筛查,使用适当的指南<sup>[39]</sup>进行治疗,该指南对于维生素 D 的补充治疗方法同糖尿病患者骨折风险管理中国专家共识相同,但其还增加了对于钙剂的使用指导。

## 4 结 语

近年来,1 型糖尿病患儿群体不断扩大,其并发的低骨量及骨质疏松也引起了许多专家的重视,但目前的诊疗手段无法完全满足医疗的需求。低骨量及骨质疏松的治疗是长期而缓慢的过程。现阶段,就 1 型糖尿病患儿并发低骨量及骨质疏松的预防和治疗而言,相关共识和指南中都没有具体方法可以用作指导,应积极探索最符合 1 型糖尿病患儿骨代谢特点的抗骨质疏松预防及治疗方案,及时发现病理情况,并做出应对。

## 参考文献

- [1] FUUSAGER G, MILANDT N, SHANBHOG UE V V, et al. Lower estimated bone strength and impaired bone microarchitecture in children with type

- 1 diabetes[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1):e001384.
- [2] ROMERO-DÍAZ C, DUARTE-MONTERO D, GUTIÉRREZ-ROMERO S A, et al. Diabetes and bone fragility[J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(1):71-86.
- [3] BRUNETTI G, D'AMATO G, DE SANTIS S, et al. Mechanisms of altered bone remodeling in children with type 1 diabetes[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(7):997-1009.
- [4] ZHU Q, XU J, ZHOU M, et al. Association between type 1 diabetes mellitus and reduced bone mineral density in children: a meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32(6):1143-1152.
- [5] LIU C, YUAN Y C, GUO M N, et al. Incidence of type 1 diabetes may be underestimated in the Chinese population: evidence from 21.7 million people between 2007 and 2017 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(11):2503-2509.
- [6] WENG J, ZHOU Z, GUO L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study[J]. *BMJ*, 2018, 360:j5295.
- [7] 宁吉喆. 第七次全国人口普查主要数据情况[J]. *中国统计*, 2021(5):4-5.
- [8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 原发性骨质疏松基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(4):316-323.
- [9] PALUI R, PRAMANIK S, MONDAL S, et al. Critical review of bone health, fracture risk and management of bone fragility in diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(6):706-729.
- [10] SLAVCHEVA -PRODANOVA O, KONSTANTINOVA M, TSAKOVA A, et al. Bone health index and bone turnover in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus and poor metabolic control[J]. *Pediatr Diabetes*, 2020, 21(1):88-97.
- [11] TSENTIDIS C, GOURGIOTIS D, KOSSIVA L, et al. Higher levels of s-RANKL and osteoprotegerin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus may indicate increased osteoclast signaling and predisposition to lower bone mass: a multivariate cross-sectional analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(4):1631-1643.
- [12] ROH J G, YOON J S, PARK K J, et al. Evaluation of bone mineral status in prepubertal children with newly diagnosed type 1 diabetes[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 23(3):136-140.
- [13] MOSSO C, HODGSON M I, ORTIZ T, et al. Bone mineral density in young Chilean patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(6):731-736.
- [14] SANTIPRABHOB J, CHAROENTAWORN PAN ICH P, KHEMAPRASIT K, et al. Effect of gender, diabetes duration, inflammatory cytokines, and vitamin D level on bone mineral density among Thai children and adolescents with type 1 diabetes [J]. *Bone*, 2021, 153:116112.
- [15] 中华医学会放射学分会骨关节学组, 中国医师协会放射医师分会肌骨学组, 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组, 等. 骨质疏松的影像学及骨密度诊断专家共识[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(9):1249-1256.
- [16] LEÃO A A P, FRITZ C K, DIAS M R M G, et al. Bone mass and dietary intake in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34(6):107573.
- [17] 黄燕霞, 梅思. 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.
- [18] LI J, GUO Y, CHEN Y Y, et al. MiR-124-3p increases in high glucose induced osteocyte-derived exosomes and regulates galectin-3 expression: a possible mechanism in bone remodeling alteration in diabetic periodontitis [J]. *FASEB J*, 2020, 34(11):14234-14249.
- [19] MOSELEY K F, DU Z, SACHER S E, et al. Advanced glycation endproducts and bone quality: practical implications for people with type 2 diabetes [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28(4):360-370.
- [20] CHEN P, YAN P, WAN Q, et al. Association of circulating B-type natriuretic peptide with osteoporosis in a Chinese type 2 diabetic population[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1):261.
- [21] TAVAKOL M, VAUGHAN T J. The structural role of osteocalcin in bone biomechanics and its alteration in type-2 diabetes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):17321.
- [22] MARTINS J M, ARANHA P. Abnormal mineral metabolism in diabetic patients-Relevance to micro- and macrovascular disease and to bone metabolic disorder [J]. *Diabetes Treat*,

- 2018,20(4):420-425.
- [23] 黄燕霞. 长链非编码 RNA HIF1A-AS1 在高糖抑制 MG63 细胞成骨分化中的作用及机制研究[D]. 湛江:广东医科大学,2020.
- [24] MA R, WANG L, ZHAO B, et al. Diabetes perturbs bone microarchitecture and bone strength through regulation of Sema3A/IGF-1/ $\beta$ -Catenin in rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(1):55-66.
- [25] DIXIT M, LIU Z, POUDEL S B, et al. Skeletal response to insulin in the naturally occurring type 1 diabetes mellitus mouse model[J]. *JBMR Plus*, 2021, 5(5):e10483.
- [26] LI Y, SHRESTHA A, ZHANG H, et al. Impact of diabetes mellitus simulations on bone cell behavior through in vitro models[J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38(5):607-619.
- [27] SZYMAŃSKA M, MICHAŁUS I, KASZKOWIAK M, et al. Metabolic bone markers can be related to preserved insulin secretion in children with newly diagnosed type 1 diabetes[J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2020, 26(1):10-16.
- [28] CIGNACHI N P, RIBEIRO A, MACHADO G D B, et al. Bone regeneration in a mouse model of type 1 diabetes: Influence of sex, vitamin D3, and insulin[J]. *Life Sci*, 2020, 263:118593.
- [29] HU X F, XIANG G, WANG T J, et al. Impairment of type H vessels by NOX2-mediated endothelial oxidative stress: critical mechanisms and therapeutic targets for bone fragility in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8):3796-3812.
- [30] FUUSAGER G B, CHRISTESEN H T, MILANDT N, et al. Glycemic control and bone mineral density in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20(5):629-636.
- [31] TAYLOR G S, MOSER O, SMITH K, et al. Bone turnover and metabolite responses to exercise in people with and without long-duration type 1 diabetes: a case-control study[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(2):e001779.
- [32] DIMITRI P, JOSHI K, JONES N, et al. Moving more: physical activity and its positive effects on long term conditions in children and young people[J]. *Arch Dis Child*, 2020, 105(11):1035-1040.
- [33] 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]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(4):319-335.
- [34] MOHSIN S, BANIIYAS M M, ALDARMAKI R S, et al. An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(9):937-948.
- [35] ZHOU Q, GUAN Z, LIU S, et al. The effects of metformin and alendronate in attenuating bone loss and improving glucose metabolism in diabetes mellitus mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(1):272-285.
- [36] GALINDO-ZAVALA R, BOU-TORRENT R, MAGALLARES-LÓPEZ B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2020, 18(1):20.
- [37] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. *协和医学杂志*, 2018, 9(2):127-143.
- [38] MAHMUD F H, ELBARBARY N S, FRÖHLICH-REITERER E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 Suppl 27:275-286.
- [39] CHAROENNGAM N, CEVIK M B, HOLICK M F. Diagnosis and management of pediatric metabolic bone diseases associated with skeletal fragility[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2020, 32(4):560-573.

(收稿日期:2022-05-08 修回日期:2022-11-02)