

Invited Review

Int J Oral Biol 49:27-33, 2024
 pISSN: 1226-7155 • eISSN: 2287-6618
<https://doi.org/10.11620/IJOB.2024.49.2.27>

Mechanisms underlying diabetes-induced bone loss

Ju Han Song^{1,2}, Xianyu Piao^{1,2}, and Jeong-Tae Koh^{1,2*}

¹Department of Pharmacology and Dental Therapeutics, School of Dentistry, Chonnam National University, Gwangju 61186, Republic of Korea

²Hard-tissue Biointerface Research Center, School of Dentistry, Chonnam National University, Gwangju 61186, Republic of Korea

Diabetes, a chronic hyperglycemic condition, is caused by insufficient insulin secretion or functional impairment. Long-term inadequate regulation of blood glucose levels or hyperglycemia can lead to various complications, such as retinopathy, nephropathy, and cardiovascular disease. Recent studies have explored the molecular mechanisms linking diabetes to bone loss and an increased susceptibility to fractures. This study reviews the characteristics and molecular mechanisms of diabetes-induced bone disease. Depending on the type of diabetes, changes in bone tissue vary. The molecular mechanisms responsible for bone loss in diabetes include the accumulation of advanced glycation end products (AGEs), upregulation of inflammatory cytokines, induction of oxidative stress, and deficiencies in insulin/IGF-1. In diabetes, alveolar bone loss results from complex interactions involving oral bacterial infections, host responses, and hyperglycemic stress in periodontal tissues. Therapeutic strategies for diabetes-induced bone loss may include blocking the AGEs signaling pathway, decreasing inflammatory cytokine activity, inhibiting reactive oxygen species generation and activity, and controlling glucose levels; however, further research is warranted.

Keywords: Diabetes, Bone loss, Advanced glycation end products, Oxidative stress, Insulin

Introduction

당뇨병은 인슐린 분비 또는 기능의 이상으로 인해 혈당 조절에 장애가 발생하는 만성 질환으로 제1형 당뇨병(type 1 diabetes, T1DM)과 제2형 당뇨병(T2DM)으로 구분된다[1]. T1DM은 췌장 내 베타 세포의 자가면역 파괴로 인해 인슐린 분비가 부족한 상태이며, 주로 어린이와 청소년에서 발생한다. 반면, T2DM은 인슐린 저항성과 분비 장애의 특징을 보이며 주로 성인에서 발병하며 생활 습관과 밀접한 관련이 있다[1].

국제 당뇨병 연맹의 통계에 따르면, 2021년 기준으로 전 세계적으로 약 5억 3천만 명이 당뇨병을 앓고 있으며, 이는 성인 인구의 약 10.5%에 해당한다. 2045년까지 당뇨병 환자 수는 7억 명을 초과할 것으로 추산되며, 이러한 증가 추세는 주로 인구 고령화, 도시화, 서구화된 생활 습관에서 기인하는 것으로 분석되고 있다[2].

당뇨병은 장기간 지속되는 질병으로 다양한 기관이나 장기에 손상을

줄 수 있으며, 망막병증, 신장병증, 심장병증과 같은 합병증을 유발한다 [3]. 최근 연구에 따르면 당뇨병은 뼈의 건강에도 영향을 미친다. 당뇨병은 골량 감소, 뼈 조직의 미세구조 손상, 낮은 골 전환율을 보이며, 뼈의 취약성과 골절 위험을 증가시킨다. 이러한 뼈 조직의 변화를 당뇨병성 골질환 또는 당뇨병에 의한 이차성 골다공증으로도 부른다[4-6]. 구강 영역에서는 당뇨병이 치주염의 중증도를 증가시키고 치주골 흡수를 가속화한다[7]. 본 연구에서는 당뇨병으로 인한 골질환의 특징과 분자적 기전에 대해 고찰하고자 한다.

Main Text

1. 당뇨병 환자에서의 골밀도 변화와 골질환의 특징

당뇨병은 골밀도에 다양한 영향을 미치며 T1DM과 T2DM에서 다소

Received June 11, 2024; Revised June 13, 2024; Accepted June 14, 2024

*Correspondence to: Jeong-Tae Koh, E-mail: jtkoh@jnu.ac.kr <https://orcid.org/0000-0001-6279-6487>

Copyright © The Korean Academy of Oral Biology

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

간의 차이를 보인다. T1DM 환자에서 골량과 골밀도는 감소하고, 골절 위험은 증가한다. T1DM 소아환자를 대상으로 한 연구에서 요추 골밀도는 같은 연령대의 건강한 대조군에 비해 낮았으며, 소주골의 수와 부피도 낮았다[8]. 성인 T1DM 환자에서는 연령과 성별을 맞춘 대조군에 비해 요추 골밀도는 큰 차이가 없었으며, T1DM을 앓고 있는 폐경기 여성에서는 대조군에 비해 요추, 대퇴골 경부 및 고관절 모두에서 골밀도가 낮았다[9]. 반면, 메타분석 결과에 따르면 T2DM 환자에서 대퇴골 경부, 고관절, 척추 뼈의 골밀도는 비당뇨병 대조군에 비해 유의하게 높았다[10]. 이와 같이 T1DM과 T2DM 간 골밀도의 차이를 보이는 것은 체중 변화에 따른 뼈에 가해지는 기계적 하중의 차이로 해석된다.

뼈의 미세구조는 T1DM과 T2DM 환자 모두에서 손상된다. 비당뇨병 대조군에 비해 오랫동안 지속되는 T1DM 환자에서는 경골의 소주 두께가 감소하고 소주 분리가 증가하였으며, 피질 두께는 유의하게 낮았다[11]. 이와 함께 뼈의 강도도 낮게 관찰되었다[12]. T2DM 환자의 뼈 미세구조는 주로 해면골에서 비정상적이며, 특히 대퇴 골두의 소주 수와 두께가 비당뇨병 대조군과 비교해 상당히 낮았다[13,14].

골절의 위험도 또한 T1DM과 T2DM 환자 모두에서 증가한다. 당뇨병 환자의 골절 위험 증가는 골밀도 감소, 뼈 미세구조 손상, 당뇨병으로 인한 낙상 등에서 종합적으로 기인한다. 메타분석에 따르면 T1DM 환자는 정상 대조군에 비해 고관절 골절 위험이 상당히 높은 것으로 나타났다[15], T2DM 환자에서는 척추 골절의 위험이 높은 것으로 나타났다[15,16].

당뇨병 환자들은 일반적으로 낮은 뼈 회전율을 보이며, 이는 당뇨병 환자의 뼈가 골절에 취약함을 나타낸다. 뼈 회전율이 낮은 골조직은 오래된 뼈가 새로운 뼈로 대체되지 않으므로 기계적 강도가 감소한다[17]. T1DM 동물 모델에서 미네랄 함량 감소와 함께 낮은 골 교체율이 관찰되었으며, leptin 수용체가 결핍된 T2DM 동물 모델에서도 감소된 골 교체율을 나타냈다[18]. 당뇨병 환자의 경우 골절 치유의 반응이 지연되는데, 이는 골 구성 세포의 기능 변화에 따른 골 교체율의 감소와 연관이 있는 것으로 생각된다.

2. 당뇨병에 의한 골소실의 잠재적 기전

1) 인슐린 및 인슐린유사 성장인자 1 결핍

인슐린은 췌장의 베타 세포에서 생성되는 호르몬으로 세포 내로의 포도당 흡수를 통한 혈당 조절 및 지방과 단백질의 대사에 중요한 역할을 한다[19]. 인슐린은 세포막의 인슐린 수용체와 하위 신호전달 과정을 통해 다양한 세포에서 증식, 분화 및 대사에 영향을 미친다. 조골세포에서도 인슐린 수용체의 발현이 확인되었으며, 인슐린의 수용체 자극은 하위 신호전달 경로인 PI3K/Akt 경로, MAPK/ERK 경로, FoxO 전사 인자의 활성 조절을 통해 조골세포의 증식과 생존을 촉진한다[20,21]. 또한, 인슐린 자극은 전사인자 Twist2 발현을 억제하고 RUNX2의 작용을 증가시키며, 결과적으로 오스테오칼신과 같은 뼈 기질 단백질 증가와 함께 조골세포 분화를 촉진한다[22].

유아기부터 췌장 내 베타 세포의 자가면역 파괴로 인해 인슐린 분비가 절대적으로 결핍되는 T1DM 환자의 경우, 청소년기부터 골 무기질

화의 감소를 보인다. T2DM 환자는 전신 인슐린 저항성과 초기 단계의 피드백 인슐린 분비 증가를 특징으로 하므로 골 무기질화가 증가할 것으로 추정할 수 있다. 그러나 진행성 T2DM 환자에서는 골밀도의 유의한 감소가 관찰된다[8,23]. 이는 췌도 기능의 감소로 인해 인슐린 분비가 감소하여 나타난 결과로 보인다. 한편, 당뇨병으로 인한 골밀도의 감소가 인슐린의 감소만으로 설명될 수 없는 다른 요인의 복합적 작용의 결과임을 간접적으로 시사하기도 한다.

인슐린과 구조적으로 유사한 인슐린유사 성장인자 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)도 조골 계통의 세포에서 발현되는 IGF1R 수용체와 직접 작용하거나 IGF1R과 상호 조절을 통해 조골세포의 증식 및 분화를 촉진한다[24]. 조골세포나 연골세포에 특이적으로 IGF1R을 비활성화한 마우스는 뼈의 발달이 감소하는 표현형을 보인다[25]. T1DM 환자에서 IGF-1 혈중 농도는 유의하게 감소하며, 이는 젊은 성인에서 골밀도 저하와 양의 상관관계를 보인다[26]. 이와 유사하게 T2DM 환자에서도 IGF-1 농도는 골밀도와 양의 상관관계를 보인다[27]. 이러한 결과는 인슐린과 IGF-1 결핍 또는 활성 저하를 보이는 당뇨병이 골소실에 명확히 관련되어 있음을 의미한다.

2) 최종 당화 산물의 축적

최종 당화 산물(advanced glycation end products, AGEs)은 단백질, 지질, 핵산이 포도당과 비효소적으로 반응하여 형성되며, 당뇨병 환자에서는 고혈당 상태로 인해 이들의 생성이 증가한다[28]. AGEs는 체내에서 다양한 병리학적 과정을 유발하며, 당뇨병 합병증의 발생에 중요한 역할을 한다. 특히, AGEs는 receptor for advanced glycation end products (RAGE)와 결합하여 세포 내 신호전달 경로를 변화시키며, 이는 망막병증, 신장병증, 신경병증, 심혈관계 질환 등 다양한 질환을 유발하는 데 관여한다[28]. AGEs는 세포 내 단백질 인산화 효소 C (protein kinase C, PKC), PI3K/Akt, MAPK/ERK, Src/RhoA, JAK/STAT, NAD 인산화 효소의 환원형을 포함한 여러 신호의 활성화를 초래하며, 이러한 복합적인 신호 활성화는 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 생성과 함께 NF- κ B, Egr-1 및 기타 전사인자의 수준을 증가시켜 염증성 사이토카인의 상향 조절, 산화 스트레스 유도, 세포 운동성 방해 및 세포 대사 변화를 초래한다. 산화 스트레스의 증가는 양성 피드백으로 AGEs 생성을 증가시키고 RAGE 신호 경로를 활성화해 세포 기능의 변화를 증폭하는 한편, 인슐린 신호전달 경로를 방해하여 인슐린 저항성을 유발한다[28].

AGEs 특히 펜토시딘(당뇨병성 신장병 환자에서 증가하는 포도당 유래 최종 당화 산물)은 인간의 피하와 뼈에 축적될 수 있으며, 당뇨병 환자에서는 더욱 증가한다[29,30]. T2DM을 앓고 있는 폐경 후 여성 환자에서 피부의 AGEs 축적을 자가형광으로 측정했을 때, AGEs와 골질 강도 지수는 음의 상관관계를 보였다[31]. AGEs는 뼈의 주요 구성 요소인 콜라겐에 비효소적으로 교차 결합을 이루어 콜라겐 섬유의 유연성 감소와 뼈의 탄성력 저하를 초래하고 이는 뼈의 기계적 강도를 약화시키고 골절 위험을 증가시킨다[32]. 일차 인간 조골세포 배양, 인간 중간엽 줄기세포, 마우스 간질 ST2 세포 배양에서 AGEs는 RAGE mRNA 발현을 증가시키며 세포 성장을 억제하고 세포 사멸을 촉진하며 조골세

포로의 분화를 하향 조절하여 석회화 과정을 억제한다[33-35]. 이에 대한 신호 과정으로는 AGEs/RAGE 경로, Wnt/ β -catenin, PI3K, ERK, NF- κ B 신호 경로의 변화가 알려져 있다. AGEs에 의한 이러한 경로의 변화는 결과적으로 알칼리성 인산 분해 효소 활성 감소, 오스테오칼신 발현 감소, 조골세포 기능 감소로 이어져 조골 계통의 세포 기능을 감소시킨다[33-35]. AGEs는 또한 ROS와 염증성 사이토카인의 생성 및 NF- κ B의 활성을 증가시키므로[36] 이러한 효과도 조골세포의 기능 감소에 간접적인 영향을 미칠 것으로 생각된다. 당뇨병 상태에서는 조골 세포에 더 높은 수준의 RAGE 발현이 유도되며 이는 조골세포가 AGEs에 더욱 민감하게 반응할 수 있음을 시사한다. 이러한 측면에서 AGEs의 축적은 당뇨병에 의한 골소실의 주요 기전이며, AGEs-RAGE 신호 전달을 억제하는 것은 당뇨병에 의한 골소실을 억제할 수 있는 효과적인 방법이 될 수 있다.

파골세포에서의 AGEs 역할은 여전히 논란의 여지가 많다. 초기 연구에서는 AGEs가 염증성 사이토카인의 분비를 증가시켜 파골세포의 뼈 흡수 활성을 향상한다고 보고하였으나, 최근 연구들은 AGEs가 파골세포의 분화와 생성을 유의하게 억제한다고 보고하고 있다[37-39]. 최근 연구에서 골수 유래 대식세포에 AGEs를 처리하면 Trap+ 다핵 거대 세포 형성이 유의미하게 감소하였고, 파골세포 특이적 유전자의 발현이 하향 조절되었다. 또한, 글리콜알데히드에 의해 변형된 AGEs는 NF- κ B에 의해 유도된 IL-10의 발현에 영향을 주어 파골세포 분화를 억제하였다[40]. 이러한 반대의 결과는 파골세포의 생물학적 단계에 따라 AGEs가 미치는 영향이 달라서 초래된 것으로 추정된다. 그럼에도 불구하고 당뇨병에 의해 생성되는 AGEs는 조골세포의 기능 억제와 골교체율의 감소 등을 통해 골소실 및 기계적 강도 저하를 초래하는 것으로 보인다.

3) 염증성 사이토카인의 생성

당뇨병 환자는 지속적인 만성 염증 상태를 나타내며 TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18 등 염증성 인자들의 증가를 보인다. 이러한 염증 환경은 혈관 및 신경 합병증과 인슐린 저항성을 유발하며 골 리모델링 과정에도 부정적인 영향을 미친다[6]. 고혈당 환경은 골수 중간엽 줄기세포의 지방세포 분화를 촉진하고 골수에 지방 침착을 유도하며 이로 인해 다량의 염증성 사이토카인이 방출된다[41]. TNF- α , IL-1 β , IL-6는 조골세포로의 분화를 조절하는 중요한 전사인자인 RUNX2/Osterix의 활성을 감소시켜 조골세포 분화 및 석회화 과정을 억제한다. 또한 이들은 조골세포에서 분비되어 파골세포의 분화를 촉진하는 RANKL의 발현을 증가시키고, RANKL의 작용을 억제하는 OPG의 발현을 감소시킨다[42].

염증성 인자는 파골세포 계통의 세포에 직접 작용하여 RANKL 신호 전달 과정을 증가시킨다. TNF- α 는 TNFR1 수용체에 작용하여 TRAF, MAPKs, NF- κ B, AP-1, NFATc1 경로를 활성화하며, IL-1 β 는 p38 MAPK 경로를 통해 RANKL에 의한 파골세포로의 분화를 촉진한다. IL-6는 JAK/STAT 경로 활성 증가를 통해 파골세포 분화를 촉진하고, Cathepsin K와 같은 기질 분해 효소를 분비하여 골 흡수를 촉진한다[6,42].

염증성 사이토카인은 세포 내 ROS를 증가시켜 산화 스트레스를 유발할 수 있다. RANKL 자극에 의한 파골세포 생성과 같은 생리적 조건에서 ROS는 세포 내 신호전달에 관여하며 세포의 기능을 유지하는 역할을 한다. 그러나 고혈당, AGEs 및 국소 염증 증가 상태에서는 골수 기질 줄기세포 내 ROS가 비정상적으로 증가하여 세포 사멸을 증가시킨다[6]. 종합적으로 고려해 볼 때, 당뇨병 환자에서 증가하는 염증성 사이토카인과 이에 따른 골조직 내 염증 반응은 골소실을 유발하는 주요한 기전이다.

4) 산화 스트레스

고혈당은 미토콘드리아뿐만 아니라 세포질 및 세포막에서 NAD(P)H oxidase와 같은 효소에 의해 ROS를 생성하며, 이는 세포 내 산화적 스트레스로 작용하여 망막, 신경, 신장 등에 손상을 유발한다[3]. 이러한 과정에는 폴리올 경로, AGEs 생성 및 RAGE 발현 증가, PKC 및 hexosamine 경로의 활성화가 관여한다[43]. ROS의 증가는 염증 반응을 유발하고 세포 내 항산화 기전의 저하를 초래하여 세포 또는 조직 손상을 더 취약하게 만들며, serine kinases, NF- κ B, p38 MAPK, JNK/SAPK 경로를 통해 인슐린의 작용을 저하시켜 당뇨 합병증 유발에 기여한다[44].

ROS는 골 구성 세포의 분화, 활성, 생존에도 중요한 영향을 미친다. 파골세포 생성에 중요한 인자인 RANKL은 NADPH oxidase 경로를 통해 미토콘드리아 ROS 생성을 증가시키며 NF- κ B 활성 및 NFATc1 발현 증가를 촉진한다[45]. Dual oxidase maturation factor 1 (Duo-oxa1)은 RANKL에 의해 유도되는 ROS 생성을 조절하며, TRAF6 매개 신호전달을 활성화시킨다[46]. 세포 내 적절한 수준의 ROS 유지는 파골세포의 생존을 연장하며 골 흡수 능력을 증가시킨다.

조골 계통의 세포에서 고농도의 ROS는 MAPK 경로를 통해 RUNX2 발현을 억제하고 Wnt/ β -catenin 경로를 통해 조골세포 분화를 억제한다[44]. 또한, 전사인자 FOXO1의 활성을 증가시킴으로써 PPAR γ 발현을 증가시켜 중간엽 줄기세포의 지방세포 분화를 촉진하고 조골세포로의 분화를 억제한다. 과도한 ROS의 생성은 조골세포 및 파골세포의 자멸사를 유도한다[44]. 조골세포와 파골세포의 배양 실험에서도 고농도의 포도당은 세포 내 ROS 양을 증가시키며[45], resveratrol과 같은 항산화제는 Nrf2의 활성화를 유도하여 고농도 포도당에 의한 산화 스트레스 발생 및 조골세포의 기능 저하를 감소시킬 수 있다[47]. 이와 같은 결과들은 고혈당에 의한 ROS 생성 증가가 골소실 유발에 관여하며, 이는 치료제 개발의 중요한 표적이 될 수 있음을 시사한다.

3. 당뇨병에 의한 치조골 소실

당뇨병은 인슐린 작용의 저하, 염증 매개체의 발현 및 RANKL/OPG 비율의 변화, AGEs와 ROS 수준의 증가를 통해 파골세포 생성 및 활성을 증가시키고 조골세포의 기능을 억제하여 골소실을 초래한다[6]. 이는 치주조직 내 파골세포와 조골세포에도 유사한 영향을 끼칠 수 있다. 구강 내에는 여러 세균이 공존하며 지속적으로 치주조직을 자극하고 숙주의 염증 반응을 초래하여 치주조직 손상을 야기한다. 치은열구액에서

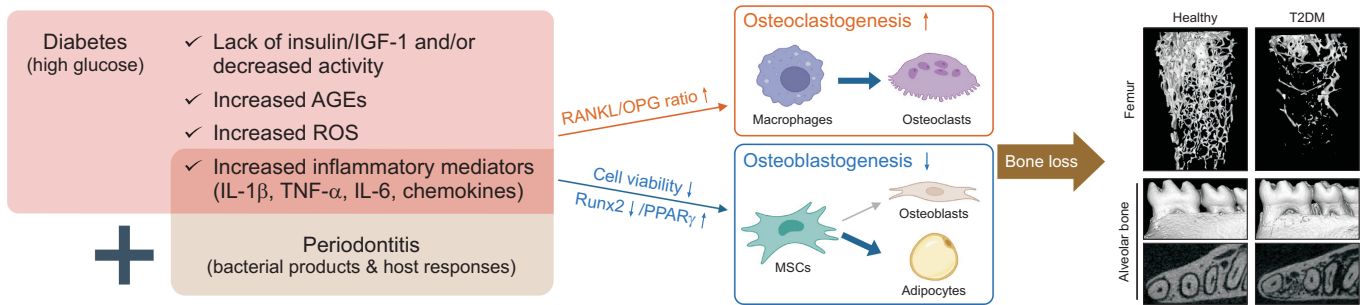


Fig. 1. Mechanism of diabetes-induced bone loss. Diabetes causes hyperglycemia due to a lack of insulin or insulin resistance. This condition increases the production of inflammatory mediators, advanced glycation end products (AGEs), and reactive oxygen species (ROS). These factors contribute to an imbalance in bone metabolism by increasing the RANKL/OPG ratio, which promotes the production of osteoclasts and bone resorption. In addition, they reduce osteoblastogenesis by decreasing the expression of osteoblast-specific genes such as Runx2 and by increasing osteoblast apoptosis. In periodontal tissues, the combined effect of hyperglycemia and oral bacteria leads to severe alveolar bone loss. The images on the right show bone loss in the trabecular bone of the femur and alveolar bone in type 2 diabetic (T2DM) mice (our unpublished images).

포도당의 증가는 일부 미생물 종의 성장을 촉진할 수 있다[7]. 이러한 병리학적 미세환경의 변화는 당뇨병 환자에서 재연될 가능성이 충분하여 당뇨병에 의한 치조골 소실의 중요한 기전으로 생각되어 왔다.

실제로 이에 대한 많은 실험적 또는 임상적 증거들이 제시되고 있다. T2DM이 유발된 쥐에게 치주질환을 유발하는 세균을 접종하면 치주조직 내 파골세포 수가 대조군에 비해 2-4배 증가하며, T1DM과 치주질환을 유발한 쥐에서도 비당뇨병성 치주질환 쥐들과 비교했을 때 파골세포 수가 2-4배 증가한다[7]. 치주염과 당뇨가 있는 환자는 치은열구 내 IL-1β, TNF-α, PGE2와 같은 염증 매개체의 수치가 높으며, 치주조직의 염증은 더 심각하게 나타난다[48]. AGEs의 축적은 치주조직에서도 나타나며 당뇨병이 없는 사람보다 당뇨병 환자에서 더 높은 수준으로 관찰된다[49].

고혈당은 AGEs 생성, RAGE 및 RANKL 발현, ROS 및 염증 매개체의 생성을 증가시키며 이러한 인자들은 골조직 구성 세포에서 상호 신호 교환을 통해 골 흡수를 유도한다. 당뇨에 의한 AGEs의 치주조직 축적은 구강 세균 감염과 이에 따른 숙주 염증 반응과 병행하여 조골세포의 활성 억제 및 파골세포의 활성화를 유도하고 골 흡수를 촉진한다[7]. 또한, 당뇨와 치주 세균 감염에 의해 증가하는 TNF-α, AGEs, ROS와 같은 인자들은 caspase-3 활성화를 통해 조골세포 및 치주인대세포의 사멸을 초래하기도 한다[50]. 이러한 세포 사멸과 파골세포의 활성 증가는 치주인대의 구조적 파괴로 이어져 더 깊은 치주낭까지 미생물이 침입하는 악순환을 야기하여 치조골 소실을 유발하는 데 기여한다.

Conclusion

당뇨병에 의한 골소실은 인슐린 분비 부족 및 활성 장애와 고혈당 상태의 지속으로 인해 다양한 병리학적 경로가 개입되어 골량 감소 및 뼈 미세구조의 파괴가 초래되어 나타난다. 당뇨병에 의한 골소실의 주요 기전으로는 고혈당에 의한 AGEs의 축적, 염증성 사이토카인의 증가 및 ROS의 생성 증가와 이들 간의 복잡한 세포 내 신호 교환이 있다. 이러한 변화는 조골세포의 기능 억제, 파골세포의 활성 촉진, 세포 사멸 등을 유발하여 골소실을 초래한다. AGEs는 뼈의 주요 구성 요소인 콜라

겐과 비효소적으로 교차 결합하여 콜라겐 섬유의 유연성과 뼈의 기계적 강도를 감소시켜 골절 위험을 증가시키는 역할을 하기도 한다. 치주조직에서는 고혈당뿐 아니라 치주 세균의 영향이 개입되어 좀 더 복잡한 과정으로 치조골 소실을 유발한다(Fig. 1).

이러한 분자적 기전을 이해하는 것은 당뇨병성 골질환의 예방 및 치료 전략 개발에 중요한 의미를 가진다. 향후 연구에서는 당뇨병 환자의 골질환 관리를 위해 혈당 조절뿐만 아니라, 골 대사에 직접적으로 영향을 미치는 치료제 개발에 주목해야 할 필요가 있다. 혈당 조절, AGEs-RAGE 신호 경로의 차단, 염증 반응 감소, ROS의 작용 감소를 목표로 하는 치료 전략이 당뇨병 환자에서 골소실을 방지하고 골절 위험을 줄이는 데 기여할 수 있다. 이러한 전략이 당뇨가 있는 치주 환자의 치조골 소실 억제에도 응용될 수 있는지 이에 대한 추가 연구도 필요하다.

Funding

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIT) (No. NRF-2019R1A5A2027521), the Korean Fund for Regenerative Medicine (KFRM) grant (the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Health & Welfare, No. 22A0104L1), Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (No. NRF-2020R111A1A01061824).

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S17-38. doi: 10.2337/dc22-S002
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
3. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. *Curr Diabetes Rev* 2017;13:3-10. doi: 10.2174/1573399812666151016101622
4. Tomasiuk JM, Nowakowska-Plaza A, Wisłowska M, Głuszko P. Osteoporosis and diabetes – possible links and diagnostic difficulties. *Reumatologia* 2023;61:294-304. doi: 10.5114/reum/170048
5. Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary osteoporosis. *Endocr Rev* 2022;43:240-313. doi: 10.1210/endrev/bnab028
6. Wu B, Fu Z, Wang X, Zhou P, Yang Q, Jiang Y, Zhu D. A narrative review of diabetic bone disease: characteristics, pathogenesis, and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1052592. doi: 10.3389/fendo.2022.1052592
7. Wu YY, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci* 2015;7:63-72. doi: 10.1038/ijos.2015.2
8. Chen SC, Shepherd S, McMillan M, McNeilly J, Foster J, Wong SC, Robertson KJ, Ahmed SF. Skeletal fragility and its clinical determinants in children with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3585-94. doi: 10.1210/jc.2019-00084
9. Halper-Stromberg E, Gallo T, Champakanath A, Taki I, Rewers M, Snell-Bergeon J, Frohner BI, Shah VN. Bone mineral density across the lifespan in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:746-53. doi: 10.1210/clinem/dgz153
10. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, Yu Q, Zillikens MC, Gao X, Rivadeneira F. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 2012;27:319-32. doi: 10.1007/s10654-012-9674-x
11. Schacter GI, Leslie WD. Diabetes and osteoporosis: part I, epidemiology and pathophysiology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021;50:275-85. doi: 10.1016/j.ecl.2021.03.005
12. Sewing L, Potasso L, Baumann S, Schenk D, Gazozcu F, Lip-puner K, Kraenzlin M, Zysset P, Meier C. Bone microarchitecture and strength in long-standing type 1 diabetes. *J Bone Miner Res* 2022;37:837-47. doi: 10.1002/jbmr.4517
13. Martínez-Montoro JI, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. Evaluation of quality and bone microstructure alterations in patients with type 2 diabetes: a narrative review. *J Clin Med* 2022;11:2206. doi: 10.3390/jcm11082206
14. Sihota P, Yadav RN, Dhaliwal R, Bose JC, Dhiman V, Neradi D, Karn S, Sharma S, Aggarwal S, Goni VG, Mehandia V, Vashishth D, Bhadada SK, Kumar N. Investigation of mechanical, material, and compositional determinants of human trabecular bone quality in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e2271-89. doi: 10.1210/clinem/dgab027
15. Thong EP, Herath M, Weber DR, Ranasinha S, Ebeling PR, Milat F, Teede H. Fracture risk in young and middle-aged adults with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89:314-23. doi: 10.1111/cen.13761
16. Koromani F, Oei L, Shevroja E, Trajanoska K, Schoufour J, Muka T, Franco OH, Ikram MA, Zillikens MC, Uitterlinden AG, Krestin GP, Anastassiades T, Josse R, Kaiser SM, Goltzman D, Lentle BC, Prior JC, Leslie WD, McCloskey E, Lamy O, Hans D, Oei EH, Rivadeneira F. Vertebral fractures in individuals with type 2 diabetes: more than skeletal complications alone. *Diabetes Care* 2020;43:137-44. doi: 10.2337/dc19-0925
17. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995;44:775-82. doi: 10.2337/diab.44.7.775
18. Turner RT, Kalra SP, Wong CP, Philbrick KA, Lindenmaier LB, Boghossian S, Iwaniec UT. Peripheral leptin regulates bone formation. *J Bone Miner Res* 2013;28:22-34. doi: 10.1002/jbmr.1734
19. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* 2018;98:2133-223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017
20. Pramojanee SN, Phimphilai M, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Possible roles of insulin signaling in osteoblasts. *Endocr Res* 2014;39:144-51. doi: 10.3109/07435800.2013.879168
21. Ma X, Su P, Yin C, Lin X, Wang X, Gao Y, Patil S, War AR, Qa-

- dir A, Tian Y, Qian A. The roles of FoxO transcription factors in regulation of bone cells function. *Int J Mol Sci* 2020;21:692. doi: 10.3390/ijms21030692
22. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D, Faugere MC, Aja S, Hussain MA, Brüning JC, Clemens TL. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell* 2010;142:309–19. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.002
 23. Gilbert MP, Pratley RE. The impact of diabetes and diabetes medications on bone health. *Endocr Rev* 2015;36:194–213. doi: 10.1210/er.2012–1042
 24. Zhang W, Shen X, Wan C, Zhao Q, Zhang L, Zhou Q, Deng L. Effects of insulin and insulin-like growth factor 1 on osteoblast proliferation and differentiation: differential signalling via Akt and ERK. *Cell Biochem Funct* 2012;30:297–302. doi: 10.1002/cbf.2801
 25. Wang T, Wang Y, Menendez A, Fong C, Babey M, Tahimic CG, Cheng Z, Li A, Chang W, Bikle DD. Osteoblast-specific loss of IGF1R signaling results in impaired endochondral bone formation during fracture healing. *J Bone Miner Res* 2015;30:1572–84. doi: 10.1002/jbmr.2510
 26. Raisingani M, Preneet B, Kohn B, Yakar S. Skeletal growth and bone mineral acquisition in type 1 diabetic children: abnormalities of the GH/IGF-1 axis. *Growth Horm IGF Res* 2017;34:13–21. doi: 10.1016/j.ghir.2017.04.003
 27. Lv F, Cai X, Zhang R, Zhou L, Zhou X, Han X, Ji L. Sex-specific associations of serum insulin-like growth factor-1 with bone density and risk of fractures in Chinese patients with type 2 diabetes. *Osteoporos Int* 2021;32:1165–73. doi: 10.1007/s00198-020-05790-6
 28. Asadipooya K, Uy EM. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature. *J Endocr Soc* 2019;3:1799–818. doi: 10.1210/js.2019-00160
 29. Kerkeni M, Saïdi A, Bouzidi H, Letaïef A, Ben Yahia S, Hammami M. Pentosidine as a biomarker for microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:239–45. doi: 10.1177/1479164112460253
 30. Oren TW, Botolin S, Williams A, Bucknell A, King KB. Arthroplasty in veterans: analysis of cartilage, bone, serum, and synovial fluid reveals differences and similarities in osteoarthritis with and without comorbid diabetes. *J Rehabil Res Dev* 2011;48:1195–210. doi: 10.1682/jrrd.2010.09.0186
 31. Furst JR, Bandeira LC, Fan WW, Agarwal S, Nishiyama KK, McMahon DJ, Dworakowski E, Jiang H, Silverberg SJ, Rubin MR. Advanced glycation endproducts and bone material strength in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2502–10. doi: 10.1210/jc.2016–1437
 32. Karim L, Bouxsein ML. Effect of type 2 diabetes-related non-enzymatic glycation on bone biomechanical properties. *Bone* 2016;82:21–7. doi: 10.1016/j.bone.2015.07.028
 33. Franke S, Siggelkow H, Wolf G, Hein G. Advanced glycation endproducts influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts. *Arch Physiol Biochem* 2007;113:154–61. doi: 10.1080/13813450701602523
 34. Okazaki K, Yamaguchi T, Tanaka K, Notsu M, Ogawa N, Yano S, Sugimoto T. Advanced glycation end products (AGEs), but not high glucose, inhibit the osteoblastic differentiation of mouse stromal ST2 cells through the suppression of osterix expression, and inhibit cell growth and increasing cell apoptosis. *Calcif Tissue Int* 2012;91:286–96. doi: 10.1007/s00223-012-9641-2
 35. Notsu M, Yamaguchi T, Okazaki K, Tanaka K, Ogawa N, Kanazawa I, Sugimoto T. Advanced glycation end product 3 (AGE3) suppresses the mineralization of mouse stromal ST2 cells and human mesenchymal stem cells by increasing TGF- β expression and secretion. *Endocrinology* 2014;155:2402–10. doi: 10.1210/en.2013–1818
 36. Parwani K, Mandal P. Role of advanced glycation end products and insulin resistance in diabetic nephropathy. *Arch Physiol Biochem* 2023;129:95–107. doi: 10.1080/13813455.2020.1797106
 37. Yang S, He Z, Wu T, Wang S, Dai H. Glycobiology in osteoclast differentiation and function. *Bone Res* 2023;11:55. doi: 10.1038/s41413-023-00293-6
 38. Miyata T, Kawai R, Taketomi S, Sprague SM. Possible involvement of advanced glycation end-products in bone resorption. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 Suppl 5:54–7. doi: 10.1093/ndt/11.suppl5.54
 39. Park SY, Choi KH, Jun JE, Chung HY. Effects of advanced glycation end products on differentiation and function of osteoblasts and osteoclasts. *J Korean Med Sci* 2021;36:e239. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e239
 40. Tanaka K, Yamagata K, Kubo S, Nakayamada S, Sakata K, Matsui T, Yamagishi SI, Okada Y, Tanaka Y. Glycolaldehyde-modified advanced glycation end-products inhibit differentiation of human monocytes into osteoclasts via upregulation of IL-10. *Bone* 2019;128:115034. doi: 10.1016/j.bone.2019.115034
 41. Palermo A, D’Onofrio L, Buzzetti R, Manfrini S, Napoli N. Pathophysiology of bone fragility in patients with diabetes.

- Calcif Tissue Int 2017;100:122–32. doi: 10.1007/s00223-016-0226-3
42. Xu J, Yu L, Liu F, Wan L, Deng Z. The effect of cytokines on osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling in osteoporosis: a review. *Front Immunol* 2023;14:1222129. doi: 10.3389/fimmu.2023.1222129
43. An Y, Xu BT, Wan SR, Ma XM, Long Y, Xu Y, Jiang ZZ. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22:237. doi: 10.1186/s12933-023-01965-7
44. Marques-Carvalho A, Kim HN, Almeida M. The role of reactive oxygen species in bone cell physiology and pathophysiology. *Bone Rep* 2023;19:101664. doi: 10.1016/j.bonr.2023.101664
45. Iantomasi T, Romagnoli C, Palmieri G, Donati S, Falsetti I, Miglietta F, Aurilia C, Marini F, Giusti F, Brandi ML. Oxidative stress and inflammation in osteoporosis: molecular mechanisms involved and the relationship with microRNAs. *Int J Mol Sci* 2023;24:3772. doi: 10.3390/ijms24043772
46. Cheon YH, Lee CH, Jeong DH, Kwak SC, Kim S, Lee MS, Kim JY. Dual oxidase maturation factor 1 positively regulates RANKL-induced osteoclastogenesis via activating reactive oxygen species and TRAF6-mediated signaling. *Int J Mol Sci* 2020;21:6416. doi: 10.3390/ijms21176416
47. Xuan Y, Wang J, Zhang X, Wang J, Li J, Liu Q, Lu G, Xiao M, Gao T, Guo Y, Cao C, Chen O, Wang K, Tang Y, Gu J. Resveratrol attenuates high glucose-induced osteoblast dysfunction via AKT/GSK3 β /FYN-mediated NRF2 activation. *Front Pharmacol* 2022;13:862618. doi: 10.3389/fphar.2022.862618
48. Lamster IB. Diabetes mellitus and oral health: an interprofessional approach. John Wiley & Sons; 2014.
49. Mealey BL, Oates TW; American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006;77:1289–303. doi: 10.1902/jop.2006.050459
50. Pacios S, Andriankaja O, Kang J, Alnammary M, Bae J, de Brito Bezerra B, Schreiner H, Fine DH, Graves DT. Bacterial infection increases periodontal bone loss in diabetic rats through enhanced apoptosis. *Am J Pathol* 2013;183:1928–35. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.08.017