

· 论著 ·

住院新诊断 2 型糖尿病患者骨密度及影响因素调查

吴静¹ 周灵丽¹ 白玉晓² 纪立农^{1*}

1. 北京大学人民医院内分泌科, 北京 100044

2. 河南省开封市第二人民医院, 开封 475002

中图分类号: R68;R587 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 03-0321-05

摘要: **目的** 观察住院新诊断 2 型糖尿病 (T2DM) 患者骨密度 (BMD) 改变情况并探讨其影响因素。 **方法** 选择北京大学人民医院新诊断 T2DM 患者 111 例 (男性 75 例, 女性 36 例), 采用双能 X 线骨密度仪测定患者腰椎、股骨颈及全髋 BMD, 按 T 值不同分为 2 个亚组: 骨量正常组 (T 值 > -1.0 SD); 骨量减少组 (-2.5 SD $< T$ 值 ≤ -1.0 SD); 比较两组之间各种生化指标及 BMD 的差异并进行相关性分析。 **结果** 1、骨量减少组的年龄大于骨量正常组 ($P < 0.05$), 而体重及体重指数 (BMI) 低于后者 (P 分别 < 0.05 及 < 0.01)。骨量减少组的稳态模型胰岛素抵抗指数取自然对数值 ($\ln(\text{HOMA-IR})$) 稍低于骨量正常组, 而游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 高于后者, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。骨量减少组合并脂肪肝的比例为 51.2%, 明显低于骨量正常组合并脂肪肝的比例 71.9%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2、骨量减少组的腰椎、股骨颈及全髋 BMD 均明显低于骨量正常组 (P 均 < 0.01)。3、Pearson 相关分析显示, 腰椎骨密度与舒张压负相关 ($P < 0.05$), 与体重、空腹血糖 (FBG)、 $\ln(\text{HOMA-IR})$ 正相关 (P 均 < 0.01)。股骨颈及全髋骨密度均与年龄和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 负相关, 与体重、腰围、BMI 及尿酸正相关 (P 均 < 0.01)。在校正年龄、体重及 BMI 等影响因素后, 股骨颈骨密度与 HDL-C 负相关 ($r = -0.269$, $P = 0.028$)。 **结论** 新诊断 T2DM 患者的骨密度除了与年龄及体重有关外, 升高的 HDL-C 水平可能与骨密度降低有一定的关系。 **关键词:** 2 型糖尿病; 骨密度; 骨质疏松

Investigation of bone mineral density and influencing factors in newly diagnosed type 2 diabetes

WU Jing¹, ZHOU Lingli¹, BAI Yuxiao², JI Linong¹

1. Department of Endocrinology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

2. Kaifeng Second People's Hospital, Kaifeng 475002, Henan, China

Corresponding author: JI Linong, Email: jiln@bjmu.edu.cn

Abstract: **Objective** To investigate the change of bone mineral density (BMD) and its influential factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (T2DM). **Methods** One hundred and eleven patients with newly diagnosed T2DM were selected, including 75 males and 36 females. BMD of the lumbar vertebrae, femoral neck, and total hip was measured using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). The patients were divided into 2 subgroups according to T score, normal BMD group ($T > -1.0$ SD) and osteopenia group (-2.5 SD $< T \leq -1.0$ SD). The differences of biochemical indexes and BMD between the two groups were compared. **Results** 1) Age was significantly older, and weight and BMI were lower in osteopenia group than those in normal BMD group ($P < 0.05$). $\ln(\text{HOMA-IR})$ in osteopenia group was slightly lower than that in normal BMD group ($P < 0.05$). Free triiodothyronine (FT3) in osteopenia group was significantly higher than that in normal BMD group ($P < 0.05$). The incidence of fatty liver in osteopenia group (51.2%) was significantly lower than that in normal BMD group (71.9%, $P < 0.05$). 2) BMD of the lumbar vertebrae, femoral neck, and total hip was significantly lower in osteopenia group than that in normal BMD group ($P < 0.01$). 3) Correlation analysis showed that BMD of the lumbar vertebrae was negatively correlated with diastolic pressure ($P < 0.05$), but was positively correlated with weight, FBG and $\ln(\text{HOMA-IR})$, ($P < 0.01$). BMD of the femoral neck and total hip was negatively correlated with age and HDL-C, but was positively correlated with weight, waist, BMI and the serum uric acid ($P < 0.01$). After adjustment for age, weight and BMI, HDL-C was negatively correlated with the BMD of the femoral neck ($r = -0.269$, $P = 0.028$). **Conclusion** Besides BMD is associated with age and body weight, increased HDL-C may be associated with decreased BMD in newly diagnosed type 2 diabetes.

*通讯作者: 纪立农, Email: jiln@bjmu.edu.cn

Key words: Type 2 diabetes; Bone mineral density; Osteoporosis

糖尿病及骨质疏松症(osteoporosis, OP)均为常见的代谢性疾病。早在1948年 Albright 等^[1]发现糖尿病与骨质疏松相关,并首次提出糖尿病性骨质疏松的概念。两者之间的联系已成为目前医学研究热点之一。2型糖尿病发病机制复杂,同时合并多种代谢紊乱,其引起骨代谢紊乱的机制尚不明确,在病程不同阶段的骨量变化可能是不同的。目前对新诊断 T2DM 患者的骨密度改变尚未引起广泛关注。故本研究通过观察新诊断 T2DM 患者糖脂代谢生化指标和骨密度变化,旨在探讨影响新诊断 T2DM 患者骨密度的相关因素,以帮助早期识别和筛查新诊断 T2DM 患者骨量异常的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

选择2009年4月至2010年12月在北京大学人民医院内分泌科住院的新诊断 T2DM 患者111例,其中男75例,女36例,平均年龄(50.5 ± 14.4)岁。糖尿病诊断参照世界卫生组织标准(1999年):空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L;需要排除妊娠糖尿病、1型糖尿病及其他特殊类型糖尿病。排除 T2DM 急性并发症者及肝肾功能异常者,无长期卧床史,并排除服用影响骨代谢药物者(如类固醇激素、维生素D及其衍生物、钙、双膦酸盐、噻唑烷二酮类降糖药物等)。依据1998年世界卫生组织标准,骨量正常:骨密度与健康同性别峰值骨量的比值大于1个标准差(SD),即T值 > -1.0 SD,骨量减少: $-2.5\text{SD} < \text{T值} \leq -1.0\text{SD}$,骨质疏松:T值 $\leq -2.5\text{SD}$ 。按照T值大小将研究对象分为骨量减少组及骨量正常组。骨质疏松者3人,未纳入统计。脂肪肝的诊断标准为肝脏影像学符合弥漫性脂肪肝表现。

1.2 方法

1.2.1 临床资料:对入选者准确记录性别、年龄,测身高、体重、腰围,计算体重指数(BMI)。BMI = 体重(kg)/身高的平方(m^2)。并空腹行腹部超声检查。

1.2.2 生化指标测定:所有患者均于清晨6:00~6:30空腹采血。糖化血红蛋白(HbA1c)采用高压液相色谱法测定(Premier Hb9210, Trinity Biotech), FT₃、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺素(TSH)及C

肽均采用电化学发光法测定(Cobas E411)。FBG、尿酸、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HDL-C的测定采用美国Beckman AU5800全自动生化分析仪测定。空腹胰岛素(FINS)的测定采用酶联免疫法(Cobas E411)。用稳态模型评估胰岛B细胞功能(HOMA-B)和胰岛素抵抗(HOMA-IR)^[2]。HOMA-IR = FBG $\times$ FINS/22.5, HOMA-B(%) = FINS $\times 20 / (\text{FBG} - 3.5)$,其中FBG的单位为mmol/L, FINS的单位为mIU/L。

1.2.3 BMD测定:采用美国Hologic双能X射线骨密度仪,测量每位患者正位腰椎1-4(L₁₋₄)、左侧髋部股骨颈及全髋的BMD,分别表示为BMD1、BMD2、BMD3。所有测定均由同一技术员用同一台仪器完成,每日常规作仪器质量控制。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行分析。正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;HOMA-IR、HOMA-B(%)为非正态分布,取自然对数后用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;两组间均数比较采用t检验;计数资料率的比较用 χ^2 检验,BMD与各指标相关关系的判定采用Pearson相关分析和偏相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨量减少组和骨量正常组的临床资料和生化指标比较

111例T2DM患者中只有3例女性合并OP,未计入统计。骨量减少组的年龄大于骨量正常组($P < 0.05$),而体重及BMI低于后者(P 分别 < 0.05 及 < 0.01)。骨量减少组的Ln(HOMA-IR)稍低于骨量正常组,而FT₃高于后者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组的血压、FBG、尿酸、HbA1c、空腹C肽、TG、TC、LDL-C、HDL-C、血钙、FT₄、TSH、FINS以及Ln(HOMA-B),差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表1。骨量减少组合并脂肪肝的比例为51.2%,明显低于骨量正常组合并脂肪肝的比例(71.9%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组骨密度比较

骨量减少组的L₁₋₄、股骨颈及全髋BMD均明显低于骨量正常组(P 均 < 0.01),见表2。

2.3 各临床及生化指标与BMD相关性分析

Pearson相关分析显示,腰椎骨密度与舒张压负

相关,与体重、FBG、Ln(HOMA-IR)正相关。股骨颈及全髌骨密度均与年龄及 HDL-C 负相关,与体重、腰围、BMI 及尿酸正相关,结果见表 3、4。偏相关分析显示,在校正年龄、体重及 BMI 等影响因素后,股骨颈骨密度与 HDL-C 负相关($r = -0.269, P = 0.028$)。

表 1 两组的临床资料和生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of clinical characteristics between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别 (group)	例数 (cases)	年龄 (岁) Age	腰围 (cm) waist	体重 (kg) weight	身高体重 指数 (kg/m ²) BMI	空腹血糖 (mmol/L)FBG	糖化血红蛋白(%) HbA1c	空腹 C 肽 (ng/ml) fasting C-peptide	尿酸 (μmol/L) uric acid
骨量减少组 osteopenia	43	54.1 ± 15.1 *	91.4 ± 10.7	70.1 ± 12.1 *	24.7 ± 3.3 **	8.56 ± 3.43	10.7 ± 2.2	1.84 ± 0.93	298 ± 68
正常组 normal bone mass	65	48.0 ± 13.6	95.1 ± 11.3	77.1 ± 14.8	26.9 ± 3.9	9.91 ± 3.77	10.8 ± 2.1	2.22 ± 1.09	322 ± 85

组别 (group)	例数 (cases)	血钙 (mmol/L) Serum calcuim	游离甲状腺素 (pmol/L) FT4	游离三碘 甲状腺原氨酸 (pmol/L) FT3	促甲状腺激素 (μIU/ml) TSH	空腹胰岛素 (μU/ml) FINS	Ln (HOMA-IR)	Ln (HOMA-B)	高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L) HDL-C
骨量减少组 osteopenia	43	2.27 ± 0.21	16.12 ± 2.32	4.68 ± 0.60 *	1.61 ± 1.08	10.48 ± 7.30	1.14 ± 0.68 *	3.86 ± 0.94	1.16 ± 0.54
正常组 normal bone mass	65	2.26 ± 0.15	16.18 ± 2.17	4.44 ± 0.55	1.68 ± 1.07	12.05 ± 7.63	1.42 ± 0.69	3.66 ± 0.86	0.99 ± 0.25

注:与骨量正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。
Note: Compared with the normal bone mass, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 2 两组的骨密度比较($g/m^2, \bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of BMD values between the two groups ($g/m^2, \bar{x} \pm s$)

组别 (group)	例数 (cases)	BMD1	BMD2	BMD3
骨量减少组 osteopenia	43	0.86 ± 0.07 *	0.71 ± 0.09 *	0.84 ± 0.10 *
骨量正常组 normal bone mass	65	1.05 ± 0.13	0.86 ± 0.10	1.01 ± 0.12

注:与骨量正常组比较, * $P < 0.01$ 。
Note: Compared with the normal bone mass group, * $P < 0.01$.

表 3 BMD1 与各临床指标相关性分析
Table 3 Correlation between BMD1 and related clinical indexes

变量 (variable)	r	P 值
舒张压 diastolic pressure	-0.198	0.04
体重 weight	0.22	0.022
空腹血糖 fasting blood glucose	0.281	0.004
Ln(HOMA-IR)	0.276	0.006

表 4 BMD2 及 BMD3 与各临床指标相关性分析
Table 4 Correlation between BMD2, BMD3 and related clinical indexes

变量 (variable)	BMD2		BMD3	
	r	P 值	r	P 值
年龄 age	-0.384	0.001	-0.322	0.001
体重 weight	0.399	0.001	0.389	0.001
腰围 waist	0.28	0.003	0.285	0.003
体重指数 BMI	0.313	0.001	0.286	0.003
高密度脂 蛋白胆固醇 HDL-C	-0.335	0.001	-0.265	0.008
尿酸 uric acid	0.328	0.001	0.296	0.004

3 讨论

T2DM 是全身代谢性疾病,糖尿病及其所致代谢紊乱可影响骨代谢过程,导致代谢性骨病如糖尿病性骨质疏松。越来越多的研究表明:糖尿病影响骨转换及骨骼的完整性,但具体机制尚不明确。

本研究共纳入 111 例新诊断 T2DM,只有 3 例合并 OP,明显低于其他研究的骨质疏松患病

率^[3,4],与本研究入选病例的平均年龄偏小有关。但本研究中合并骨量减少的患者比例为 38.7%,提示初诊 2 型糖尿病中近 2/5 的患者已经是骨质疏松的高危人群,对该人群进行早期筛查骨密度非常重要。

骨质疏松症与增龄和低体重密切相关。本研究也发现骨量减少组的年龄大于骨量正常组,而体重及 BMI 均低于后者,相关分析显示各部位骨密度均与体重正相关。其机制可能与以下因素有关(1)机械负荷因素^[5]:骨骼承重负荷不同引起 BMD 的差别,力学变化决定骨的形态和构筑;(2)激素因素^[6]:体胖者绝经后相对多的雌激素转换。(3)营养因素^[7]:体重反映机体的营养状况,不良的营养状况直接影响骨重建。

HDL-C 与骨质疏松的关系存在一定的争议,各家报道不一。Yamaguchi 等^[8]研究发现绝经后女性血浆 HDL-C 水平与骨密度呈明显正相关。Hyder 等^[9]研究显示 HDL-C 水平与绝经前后女性骨密度无关,不能把低 HDL-C 血症作为骨质疏松的高危因素。韩国一项对绝经后妇女平均随访 7.1 年的研究发现,腰椎骨密度与 HDL-C 水平无关,股骨颈骨密度在随访之初与 HDL-C 呈较弱的正相关关系,但随访结束时及随访期间骨密度的变化均与 HDL-C 无关^[10]。本研究发现新诊断 2 型糖尿病患者的 HDL-C 升高可能与骨密度降低有关,与国内林东平的报道^[11]一致,后者发现中青年糖尿病患者 HDL-C 增加可能与骨密度降低有一定的关系。Li^[12]对中国 790 名绝经后妇女的研究发现,HDL-C 水平较高者的骨质疏松症患病率高于 HDL-C 水平低者,校正年龄、绝经年限、BMI 等因素后,高 HDL-C 水平与骨质疏松正相关,提示高 HDL-C 是心血管疾病的保护因子,但同时可能是骨质疏松的危险因子。由于骨密度及 HDL-C 水平均受种族、遗传、性别、年龄及绝经状态的影响^[13],所以不同的研究由于研究背景、种族、研究人群和疾病状态不同,很难取得一致的结果。基础研究发现,HDL-C 对成骨细胞及破骨细胞均有直接的作用,其中涉及复杂的分子机制:Brodeur^[14]等的研究显示 LDL-C 的氧化可导致成骨细胞凋亡增加和骨形成的降低,而 HDL-C 可阻止该效应。HDL-C 还可协助破骨细胞清除胆固醇,导致破骨细胞的凋亡^[15]。另一方面,HDL-C 颗粒由蛋白质、可溶性维生素(包括维生素 E 和 K 等)及甾体酯构成。体外实验发现维生素 E 可抑制早期成骨细胞的成熟^[16]。HDL-C 可能通过转运相关的物质至

骨微环境,从而参与骨吸收和骨形成的调节^[13]。

非酒精性脂肪性肝病及糖尿病是共存疾病,二者有发病的“共同土壤”,即胰岛素抵抗。本研究发现,较之于骨量正常者,低骨量者的体重偏轻,脂肪肝的发生率更低,Ln(HOMA-IR)也更低,这些其实都反映出骨量减低者的胰岛素抵抗程度较轻。胰岛素抵抗与骨密度的关系是目前的研究热点。胰岛素通过骨细胞表面的胰岛素受体发挥成骨作用,并能促进骨胶原组织合成。还可以通过抑制环磷酸腺苷(c-AMP)的合成而减少骨吸收,同时抑制高血糖对成骨细胞成熟和分化的毒性作用^[17]。Shin^[18]采用胰岛素抵抗指数稳态模型评估法,调查了韩国 3113 名健康男性胰岛素抵抗与骨密度的关系,发现胰岛素抵抗程度较轻时,空腹胰岛素与骨密度正相关,而随着胰岛素抵抗程度加重,空腹胰岛素与骨密度负相关。多元回归分析显示 HOMA-IR 指数较高者发生骨质疏松或骨量减少的风险增加。Arikan^[19]等对 59 例 T2DM 研究发现,长期严重的胰岛素抵抗对骨密度有负性影响,高胰岛素血症与低骨量相关。一项关于老年 T2DM 男性患者的研究^[20],对腰椎及股骨颈骨密度进行为期 2 年的随访观察,结果提示体内胰岛素水平下降和胰岛素敏感性降低是 T2DM 患者发生骨质疏松的重要原因。本研究在新诊断 T2DM 人群中发现骨量减少组的 Ln(HOMA-IR)稍低于骨量正常组,相关分析提示腰椎骨密度与 Ln(HOMA-IR)存在正相关,提示 HOMA-IR 指数较高者发生骨量减少的风险减少。可能的解释是,新诊断 2 型糖尿病患者的特点是病程短,胰岛分泌功能尚可,而胰岛素抵抗突出,表现为胰岛素相对不足、高胰岛素血症,大量胰岛素作用于成骨细胞,促进成骨细胞代谢,从而在一定程度上增加骨形成。该结果尚需扩大样本量进一步证实。

本研究发现骨量减少组的 FT₃ 高于骨量正常组,差异有统计学意义,未见有类似的报导,还需大样本研究进一步证实。甲状腺激素对骨骼的生长及维持成人骨骼结构和强度起着关键作用,但其细胞和分子机制并不完全清楚。很多研究发现甲状腺激素参与骨转换的调节。三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)可通过自分泌及旁分泌的机制参与调节成骨细胞的分化 and 功能,还可以通过调节骨保护素(osteoprotegerin, OPG)来间接调节破骨细胞活性^[21]。FT₃ 及 FT₄ 水平无论是缺乏还是过多,都可引起骨组织损害^[22]。FT₃ 是否与 T2DM 患者 OP 发生有关,还需进一步深入研究。

综上所述,新诊断 T2DM 人群中有一部分患者已存在骨量减少,应对该人群早期筛查骨密度,以便早发现、早治疗骨质疏松的高危个体,预防骨质疏松所造成的骨折和畸形。新诊断 T2DM 患者骨密度与多种因素有关,除了年龄及体重以外,本研究发现 HDL-C 升高可能与骨密度降低有一定的关系。T2DM 患者多合并脂代谢紊乱,在调脂治疗中要注意 HDL-C 水平对骨密度的影响。另外,对胰岛素抵抗及 FT3 与骨代谢及骨质疏松的关系尚需进一步研究。

【参 考 文 献】

- [1] Albright F, Reifstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies. Philadelphia Baltimore: Williams&Wilkins Co., 1948:188.
- [2] Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998, 21(12):2191-2192.
- [3] 邱明琪. 新诊断男性 2 型糖尿病患者骨密度临床分析. *中国骨质疏松杂志*, 2012, 18(3):252-254.
Qiu MQ. Clinical analysis of bone mineral density in newly diagnosed type 2 diabetic male patients. *Chin J Osteoporos*, 2012, 18(3):252-254.
- [4] 王广宇, 吴国亭. 新诊断的 2 型糖尿病男性患者骨密度影响因素分析. *同济大学学报*, 2011, 32(3):43-46.
Wang GY, Wu GT. Influencing factors of bone mineral density in male patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Tongji University (Medical Science)*, 2011, 32(3):43-46.
- [5] Kang D, Liu Z, Wang Y, et al. Relationship of body composition with bone mineral density in northern Chinese men by body mass index levels. *J Endocrinol Invest*, 2014, 7(4):359-367.
- [6] Dick IM, Devine A, Beilby J, et al. Effects of endogenous estrogen on renal calcium and phosphate handling in elderly women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288(2):430-435.
- [7] Zhu R, Shen L, Yang YP. Investigation of correlation of age, body height, body weight and body mass index with the bone mineral density of women with postmenopausal osteoporosis in Wuhan. *Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res*, 2010, 3(4):234-238.
- [8] Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J*, 2002, 49(2):211-217.
- [9] Hyder JA, Allison MA, Wang N, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *American Journal of Epidemiology*, 2009, 169(2):186-194.
- [10] Go JH, Song YM, Park JH, et al. Association between Serum Cholesterol Level and Bone Mineral Density at Lumbar Spine and Femur Neck in Postmenopausal Korean Women. *Korean J Fam Med*, 2012, 33(3):166-173.
- [11] 林东平, 郭郁郁, 周筠, 等. 中青年 2 型糖尿病患者血脂与骨密度关系. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(6):557-560.
Lin DP, Guo YY, Zhou Y, et al. The relationship between serum lipid level and bone mineral density in young and middle-aged patients with type 2 diabetes. *Chin J Osteoporos*, 2013, 19(6):557-560.
- [12] Li S, Guo H, Liu Y, et al. Relationships of serum lipid profiles and bone mineral density in postmenopausal Chinese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(1):53-58.
- [13] Ackert-Bicknell CL. HDL cholesterol and bone mineral density: Is there a genetic link? *Bone*, 2012, 50(2):525-533.
- [14] Brodeur MR, Brissette L, Falstra L, et al. HDL3 reduces the association and modulates the metabolism of oxidized LDL by osteoblastic cells: a protection against cell death. *J Cell Biochem*. 2008; 105(6):1374-1385.
- [15] Luegmayr E, Glantschnig H, Wesolowski GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ*. 2004; 11(Suppl 1):S108-S118.
- [16] Soeta S, Higuchi M, Yoshimura I, et al. Effects of vitamin E on the osteoblast differentiation. *J Vet Med Sci*. 2010; 72(7):951-957.
- [17] Thrailkill KM, Lumpkin Ck Jr, Bunn RC, et al. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 289(5):E735-E745.
- [18] Shin D, Kim S, Kim KH, et al. Association between insulin resistance and bone mass in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3):988-995.
- [19] Arkan S, Tuzcu A, Bahceci M, et al. Insulin resistance in type 2 diabetes mellitus may be related to bone mineral density. *J Clin Densitom*, 2012, 15(2):186-190.
- [20] Xia J, Zhong Y, Huang G, et al. The relationship between insulin resistance and osteoporosis in elderly male type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2012, 73(6):546-551.
- [21] Williams GR. Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *Eur Thyroid J*, 2013, 2(1):3-13.
- [22] Tuchendler D, Bolanowski M. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Research*, 2014, 7(1):12-16.

(收稿日期: 2015-09-07)