

·临床研究·

中老年 2 型糖尿病患者骨密度与尿酸、胰岛素抵抗关系的研究

刘咏萍 赵娜 李玉姝* 单忠艳 滕卫平

中国医科大学附属第一医院内分泌科, 沈阳 110001

中图分类号: R587.1;R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 03-0343-05

摘要: **目的** 探讨中老年 2 型糖尿病患者骨密度与尿酸、胰岛素抵抗的关系。**方法** 根据制定的纳入标准和排除标准, 入选了 152 例中老年 2 型糖尿病患者, 男性组 ($n=68$) 和绝经后女性组 ($n=84$), 两组年龄、体重指数、糖尿病病程具有均衡性, 比较两组代谢组分、各部位骨密度 (BMD) 及骨代谢指标; pearson 相关分析及多元逐步回归分析探讨各部位 BMD 及骨代谢指标与尿酸、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 的关系。**结果** 两组尿酸、股骨颈、大粗隆、粗隆间、Wards 区、腰椎 (L_{1-4}) 各部位 BMD 及骨代谢指标有显著性差异。中老年 2 型糖尿病患者各关节 BMD 均与尿酸、HOMA-IR 呈正相关; 男性组各部位 BMD 与尿酸呈正相关; 绝经后女性组各部位 BMD 与尿酸、HOMA-IR 呈正相关。回归分析示尿酸是影响男性 L_3 部位骨密度和 β -CTX 的独立因素; HOMA-IR 是影响女性髋关节和腰椎骨密度的独立因素。**结论** 尿酸可能增加中老年男性 2 型糖尿病患者的骨密度值, 胰岛素抵抗对中老年女性患者维持骨量及促进骨合成可能具有正向调节作用。

关键词: 2 型糖尿病; 骨密度; 尿酸; 胰岛素抵抗指数

Bone mineral density is associated with uric acid and insulin resistance in elderly patients with type 2 diabetes

LIU Yongping, ZHAO Na, LI Yushu, SHAN Zhongyan, TENG Weiping

Department of Endocrinology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: LI Yushu, Email: liyushu@hotmail.com

Abstract: **Objective** To investigate the association between uric acid and bone mineral density in elder people with type 2 diabetes. **Methods** According to the admission and exclusion standards, 152 elderly patients with type 2 diabetes were enrolled, which were divided into the male group ($n=68$) and the postmenopausal female group ($n=84$). The average ages, body mass indexes and the durations of diabetes in the two groups were balanced and the metabolic parameters including uric acid and homestasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), bone mineral density (BMD) and bone metabolism parameters between the two groups were compared. The relationship of the metabolic parameters and bone mineral density was analyzed using Pearson correlation analysis and stepwise multiple regression analysis. **Results** There were significantly differences in the uric acid, BMD at all sites including femoral neck, trochanter, inter tuberosity, Ward's triangle and lumbar spine L_{1-4} , and bone metabolism parameters between the two groups. In elder people with type 2 diabetes, the BMD of each joint was positively correlated with uric acid and HOMA-IR. The BMD was positively correlated with uric acid in male group. In postmenopausal female group, the BMD were positively correlated with uric acid and HOMA-IR. Regression analysis show the uric was an independent relevant factor affecting the BMD of L_3 and β -C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX) in male group. In postmenopausal female group, HOMA-IR was an independent relevant factor affecting BMD at hip and lumbar spine. **Conclusions** Uric acid level may increase BMD in elder men with type 2 diabetes, and in postmenopausal female patients, insulin resistance may be a positive regulatory to BMD.

Key words: Type 2 diabetes; Bone mineral density; Uric acid; Homestasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)

骨质疏松症 (osteoporosis, OP): 是一种骨量减

少和骨组织微结构破坏, 以致骨的脆性增高, 易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。随着 2 型糖尿病 (T2DM) 患病率增加, 中老年 T2DM 合并 OP 的患病

* 通讯作者: 李玉姝, Email: liyushu@hotmail.com

率也日益升高。T2DM 患者骨密度水平受多种因素影响,包括年龄、性别、吸烟状态、季节、运动、营养状态、性激素水平等。已有研究证实,在老年男性人群中,高尿酸水平与骨质疏松症和骨折的低发生率相关^[1-2],绝经后女性尿酸水平也可能与骨质疏松症的发生有关^[7],而对中老年 T2DM 患者尿酸及胰岛素抵抗等代谢指标与骨密度(BMD)及骨代谢指标关系的研究却很少。本研究通过观察中老年 T2DM 患者各代谢指标、BMD 及骨代谢转换指标,旨在探讨中老年 2 型糖尿病患者血尿酸、胰岛素抵抗与 BMD 及骨代谢指标之间的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

(1) 纳入标准:根据 1999 年世界卫生组织(WHO)的诊断标准,确诊为 2 型糖尿病的患者。(2) 排除标准:糖尿病急性并发症、肝肾功能损伤、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、恶性肿瘤及自身免疫性疾病,近期感染、手术、创伤等应激状态,服用糖皮质激素、雌激素、钙剂、维生素 D、双磷酸盐等影响骨代谢的药物者。

本研究入选了 2014 年 4 月至 2014 年 12 月于我院内分泌科住院的中老年 2 型糖尿病患者 152 例的临床资料,男性 68 例,平均年龄为 (60.57 ± 6.94) 岁,体重指数(BMI)为 (25.36 ± 2.64) kg/m²,糖尿病病程 (9.81 ± 6.76) 年;绝经后女性 84 例,平均年龄为 (62.23 ± 6.95) 岁,BMI 为 (25.55 ± 3.76) kg/m²,糖尿病病程为 (9.02 ± 6.09) 年。

1.2 方法

所有患者均由用校正后的工具测定身高(cm)、体重(kg),计算(BMI), $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ 。所有患者均采清晨空腹静脉血,于本院检验科测定糖化血红蛋白(HbA1C%)、空腹血糖(FBG)、餐后血糖、空腹胰岛素(FINS)、餐后胰岛素、空腹 C 肽、餐后 C 肽、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、血尿酸(UA)、血肌酐(Cr)、血清碱性磷酸酶(ALP)、血钙、血磷、1,25-OH 维生素 D3、骨钙素(OC)、甲状旁素(PTH)、1 型胶原羧基端肽 β 特殊系列(β -CTX)、总 1 型胶原氨基端延长肽(PINP)等生化指标。用稳态模型评估患者胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛 β 细胞功能(HOMA- β)。HOMA-IR = FBG $\times$ FINS/22.5, HOMA- β (%) = FINS $\times$ 20/(FBG-3.5),其中 FBG 的单位为 mmol/L,

FINS 的单位为 mIU/L。采用 Lunar 双能 X 线骨密度仪测定髋关节(包括股骨颈、股骨粗隆、粗隆间)、Ward's 区及腰椎(L₁-L₄)骨密度。

1.3 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计软件分析处理临床资料,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的用中位数(四分位间距)表示。率的比较用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料用 t 检验比较均值,非正态分布用非参数检验比较均值。用 Pearson 相关分析和多元逐步回归分析各关节 BMD 及骨代谢指标与糖脂代谢指标,特别是血尿酸之间的相关性。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料组间比较

中老年男性 2 型糖尿病患者血尿酸、血肌酐、VitD₃ 及股骨颈、大粗隆、粗隆间、Ward's 区及 L₁₋₄ 各部位骨密度均明显高于绝经后女性($P < 0.01$);而 LDL-C、TC、ALP、血磷、骨钙素(OC)、1 型胶原羧基端肽 β 特殊系列(β -CTX)、总 1 型胶原氨基端延长肽(PINP)等明显低于绝经后女性($P < 0.01$)。中老年男性 T2DM 患者中骨量异常发生率(32.9%)明显低于绝经后女性组(63.1%, $P < 0.01$)。HOMA-IR($P = 0.289$)、HOMA- β ($P = 0.984$)两组相比未见明显差异,如表 1。

2.2 Pearson 相关分析

中老年男性 T2DM 患者尿酸与股骨颈 BMD($r = 0.310, P < 0.05$)、股骨粗隆 BMD($r = 0.275, P < 0.05$)、L₃ 部位 BMD($r = 0.258, P < 0.05$)呈正相关,与 β -CTX 呈负相关($r = -0.389, P < 0.01$),与 PINP 无明显相关;HOMA-IR 与各部位 BMD 未见明显相关。绝经后女性组尿酸与股骨颈 BMD($r = 0.268, P < 0.05$)、股骨粗隆 BMD($r = 0.198, P < 0.01$)、粗隆间 BMD($r = 0.253, P < 0.05$)、髋关节 BMD($r = 0.368, P < 0.01$)、Ward's 三角 BMD($r = 0.280, P < 0.05$)、L₃ BMD($r = 0.249, P < 0.05$)、L₄ BMD($r = 0.220, P < 0.05$)呈正相关,与 β -CTX、PINP 无明显相关;HOMA-IR 与股骨颈 BMD($r = 0.275, P < 0.05$)、股骨粗隆 BMD($r = 0.340, P < 0.01$)、髋关节 BMD($r = 0.30, P < 0.01$)、Ward's 三角 BMD($r = 0.286, P < 0.01$)、L₂ BMD($r = 0.286, P < 0.01$)、L₃ BMD($r = 0.327, P < 0.01$)、L₄ BMD($r = 0.336, P < 0.01$)、腰椎 BMD($r = 0.305, P < 0.01$)呈正相关,而与 β -CTX、PINP 未见相关。

表 1 一般资料及辅助检查结果的组间比较

Table 1 Comparison of general information and examination results among the groups

	男性组 (n = 68)	绝经后女性组 (n = 84)	P
年龄 (岁)	60.57 ± 6.94	60.57 ± 6.94	0.147
BMI (kg/m ²)	25.36 ± 2.64	25.55 ± 3.76	0.000
DM 病程 (年)	9.81 ± 6.76	9.02 ± 6.09	0.454
HbA1C (%)	7.60 (6.60 - 9.68)	7.90 (6.90 - 9.80)	0.561
空腹血糖 (mmol/L)	8.19 (6.74 - 10.93)	8.84 (6.48 - 11.40)	0.619
餐后血糖 (mmol/L)	18.17 ± 5.26	18.40 ± 5.59	0.798
空腹胰岛素 (mIU/L)	8.65 (7.00 - 12.46)	9.07 (7.63 - 13.88)	0.266
餐后胰岛素 (mIU/L)	21.45 (14.97 - 31.65)	24.63 (15.73 - 44.34)	0.169
空腹 C 肽 (pmol/L)	628.71 ± 360.56	646.91 ± 348.52	0.755
餐后 C 肽 (pmol/L)	1383.68 ± 657.60	1614.91 ± 1023.43	0.098
HOMA-IR	3.43 (2.38 - 5.82)	3.85 (2.79 - 5.81)	0.289
HOMA-β	42.50 (25.47 - 67.17)	38.67 (20.56 - 78.42)	0.984
LDL-C (mmol/L)	2.71 ± 0.86	3.25 ± 0.85	0.000
TG (mmol/L)	1.95 (1.17 - 2.98)	1.67 (1.24 - 2.59)	0.214
HDL-C (mmol/L)	0.97 (0.79 - 1.12)	1.14 (0.92 - 1.33)	0.000
尿酸 (U/L)	324.42 ± 93.59	282.87 ± 79.58	0.004
Cr (μmol/L)	66.61 ± 12.14	52.20 ± 14.42	0.000
TC (mmol/L)	4.49 ± 0.95	5.13 ± 0.90	0.000
血钙 (mmol/L)	2.22 ± 0.11	2.24 ± 0.11	0.303
血磷 (mmol/L)	1.08 (1.00 - 1.21)	1.19 (1.07 - 1.30)	0.003
ALP (U/L)	68.04 ± 20.47	84.37 ± 27.79	0.000
VitD ₃ (ng/ml)	17.23 ± 7.49	13.40 ± 6.27	0.001
β-CTX (pg/ml)	333.69 ± 207.99	422.57 ± 179.88	0.005
OC (ng/ml)	13.30 ± 4.66	16.92 ± 6.74	0.000
PTH (pg/ml)	31.78 (26.34 - 39.35)	35.40 (28.96 - 48.79)	0.027
PINP (ng/ml)	33.32 ± 16.41	45.40 ± 22.88	0.000
股骨颈 BMD (g/cm ²)	0.88 ± 0.14	0.76 ± 0.14	0.000
股骨粗隆 BMD (g/cm ²)	0.79 ± 0.13	0.66 ± 0.13	0.000
粗隆间 BMD (g/cm ²)	1.13 (1.06 - 1.24)	0.97 (0.86 - 1.07)	0.000
髌关节 BMD (g/cm ²)	0.99 ± 0.15	0.82 ± 0.14	0.000
Wards 区 BMD (g/cm ²)	0.65 ± 0.14	0.55 ± 0.14	0.000
L ₂ BMD (g/cm ²)	1.03 ± 0.16	0.85 ± 0.15	0.000
L ₃ BMD (g/cm ²)	1.07 ± 0.17	0.91 ± 0.17	0.000
L ₄ BMD (g/cm ²)	1.07 ± 0.21	0.96 ± 0.18	0.001
腰椎 BMD (g/cm ²)	1.06 ± 0.16	0.90 ± 0.18	0.000
骨量异常发生率 (%)	32.9	63.1	0.000

2.3 多元逐步回归分析

以各关节 BMD 为因变量,以年龄、BMI、糖尿病病史、HbA1C、空腹血糖、空腹胰岛素、空腹 C 肽、胰岛素抵抗指数、胰岛 β 细胞功能、尿微量白蛋白、LDL-C、TG、HDL-C、TC、Cr、尿酸、血钙、血磷、ALP 为自变量,多元逐步回归结果显示男性组尿酸 (b' = 0.001, P < 0.01)、血钙水平与 L₃ BMD 有相关性,回归方程为: Y = 2.572 + 0.001X₁ - 0.791X₂ (其中 X₁ 为尿酸, X₂ 为血钙);尿酸 (b' = -1.316, P < 0.01)、空腹血糖、血钙与 β-CTX 有相关性,回归方程为: Y = -1657.547 - 1.316X₁ + 19.916X₂ + 1004.136X₃ (其中 X₁ 为尿酸, X₂ 为空腹血糖, X₃ 为血钙)。女

性组 HOMA-IR (b' = 0.016, P < 0.001)、ALP、年龄、空腹血糖与髌关节 BMD 有相关性,回归方程为: Y = 1.544 + 0.016X₁ - 0.002X₂ - 0.008X₃ - 0.012X₄ (其中 X₁ 为胰岛素抵抗指数, X₂ 为 ALP, X₃ 为年龄, X₄ 为空腹血糖); HOMA-IR (b' = 0.016, P < 0.01)、年龄、ALP、TG 是与 Ward's 三角 BMD 有相关性,回归方程为: Y = 1.409 + 0.016X₁ - 0.012X₂ - 0.002X₃ - 0.031X₄ (其中 X₁ 为 HOMA-IR, X₂ 为年龄, X₃ 为 ALP, X₄ 为 TG); HOMA-IR (b' = 0.016, P < 0.01)与腰椎 BMD 有相关性,回归方程为: Y = 0.845 + 0.016X (X 为 HOMA-IR)。

3 讨论

中老年人群 2 型糖尿病与骨质疏松密切相关^[14],随着糖尿病患病率的升高,糖尿病合并骨质疏松的患病率也逐渐升高,并成为中老年致伤、致残的主要原因。1 型糖尿病患者峰值骨量降低,骨质疏松和骨折风险均明显升高已经得到证实^[3],但对 2 型糖尿病患者的骨代谢情况的研究结果不一,不同的研究发现 T2DM 患者骨密度可能升高、降低或无明显变化^[4-6]。目前 T2DM 患者骨密度情况及其机制尚存在争议。

糖尿病作为一种全身代谢性疾病,常伴有血脂、尿酸等代谢异常,糖脂代谢水平在 T2DM 的骨代谢过程中具有重要地位。既往研究发现,在绝经后女性中,血尿酸是骨密度的保护因素。尿酸作为一种抗氧化因子,可以抑制破骨细胞数量,降低破骨细胞前体活性氧的产生,减弱氧化应激对骨代谢的不利影响,降低骨转换率^[7]。对老年男性的横断面研究发现,尿酸在正常高值的老年男性各部位骨密度水平均高于尿酸水平处于正常低值者^[1]。而对于 2 型糖尿病患者的尿酸与骨密度的关系却依然没有足够的临床证据。Dennison 等^[14]观察到新诊断的老年 T2DM 患者 BMD 水平明显高于糖代谢正常人群,且其 BMD 与胰岛素抵抗水平呈明显正相关,这种关系在女性人群中更为显著。Tsunoda 等^[17]人认为胰岛素抵抗状态或高胰岛素血症可使血清尿酸水平增加。本研究对中老年 2 型糖尿病患者的临床资料进行分析发现,男性患者较绝经后女性患者相比,骨密度高,尿酸水平高,骨吸收指标即 1 型胶原羧基端肽 β 特殊系列(β -CTX)、骨形成指标即总 1 型胶原氨基端延长肽(PINP)水平低于绝经后女性组,即股转换率低于绝经后女性组。男性、女性各部位骨密度值均与尿酸水平呈正比,尿酸水平是男性各部位骨密度的独立影响因素,HOMA-IR 是绝经后女性各部位骨密度的独立影响因素。与非糖尿病人群的研究结果相似^[8-9],其可能机制为,尿酸是重要的内源性抗氧化因子,能够清除超氧阴离子、羟基自由基等,并阻断强氧化剂形成^[6,10],而氧化应激则是抑制成骨细胞活性及骨形成的重要因素^[5],以往^[11]的观察研究显示,抗氧化因子水平如维生素 C、维生素 E、超氧化物歧化酶等的水平与骨量存在明显的相关,高水平尿酸可预防帕金森综合征的研究证实了这一点^[12-13]。其次,我们发现中老年 2 型糖尿病患者,尤其是绝经后女性患者中胰岛素抵抗指数与各节

BMD 呈明显正相关,这与以往^[14-15]研究结果一致。我们推测,与代谢有关的因素,如胰岛素抵抗水平等可能参与尿酸的代谢及清除。Niskanen L 等人的研究^[16]证明,高尿酸血症患者胰岛素水平明显升高,且存在胰岛素抵抗,空腹 C-肽水平是 2 型糖尿病合并高尿酸血症的独立危险因素。此外,高胰岛素水平会影响肾小管功能,高胰岛素水平促进肾小管对尿酸重吸收^[17]。而 2 型糖尿病患者胰岛素水平及胰岛素抵抗指数对骨密度的影响已得到证实^[14],这种影响在绝经后女性更为明显^[18-19]。第三,已有研究表明^[20],尿酸水平与血管内皮细胞功能障碍存在明显相关,尿酸可引起细胞线粒体功能异常,减少细胞内 ATP 生成,导致内皮功能障碍,从而影响骨的供血情况,使骨转换率明显降低。本研究结果中尿酸水平与 PINP、 β -CTX 呈明显负相关与其一致。

本研究尚存在一些不足之处:1、本研究为横断面的回顾性研究,未纳入健康人群作为对照组,无法说明在中老年 2 型糖尿病人群与正常中老年人群中尿酸对骨密度影响有无差异。2、没有考虑患者使用降糖药物、胰岛素等治疗方案,无法除外治疗方案的不同对骨密度的影响有无差异。3、没有进一步随访研究,观察其骨折情况,分析尿酸对骨密度及骨折危险度的远期影响。因此,还需进一步研究,更加全面的阐述尿酸水平及胰岛素抵抗状态对中老年 2 型糖尿病患者骨密度的影响及其可能机制。

综上所述,中老年 2 型糖尿病患者尿酸水平维持正常高值,可降低其骨质疏松发生率,对于绝经后女性患者,高胰岛素水平在短期内可增强这种作用。因此,在控制糖脂等代谢指标的基础上,尿酸水平控制在正常高值可能降低或延缓骨质疏松的发生发展。

【参考文献】

- [1] Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, et al. Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross-sectional population-based study [J]. Journal of bone and mineral research, 2011,26(5):955-964.
- [2] Lane NE, Parimi N, Lui LY, et al. Association of serum uric acid and incident nonspine fractures in elderly men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study [J]. Journal of bone and mineral research, 2014,29(7):1701-1707.
- [3] Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology [J]. Journal of endocrinological investigation, 2000,23(5):295-303.
- [4] Anaforoglu I, Nar-Demirer A, Bascil-Tutuncu N, et al.

- Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes[J]. *Journal of diabetes and its complications*, 2009,23(1):12-17.
- [5] Dalbeth N, Smith T, Nicolson B, et al. Enhanced osteoclastogenesis in patients with tophaceous gout; urate crystals promote osteoclast development through interactions with stromal cells[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2008,58(6):1854-1865.
- [6] Yaturu S, Humphrey S, Landry C, et al. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes[J]. *Medical science monitor*, 2009,15(1):CR5-9.
- [7] Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women[J]. *Osteoporosis international*, 2013,24(12):2961-2970.
- [8] Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, et al. Bone mineral density in post-menopausal female subjects is associated with serum antioxidant carotenoids[J]. *Osteoporos Int*, 2008,19(2):211-219.
- [9] Kim B J, Baek S, Ahn S H, et al. Higher serum uric acid as a protective factor against incident osteoporotic fractures in Korean men; a longitudinal study using the National Claim Registry[J]. *Osteoporosis International*, 2014, 25(7):1837-1844.
- [10] Keizman D, Ish-Shalom M, Berliner S, et al. Low uric acid levels in serum of patients with ALS: further evidence for oxidative stress? [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2009,285(1-2):95-99.
- [11] Ostman B, Michaelsson K, Helmersson J, et al. Oxidative stress and bone mineral density in elderly men; antioxidant activity of alpha-tocopherol[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2009, 47(5):668-673.
- [12] De Vera M, Rahman MM, Rankin J, et al. Gout and the risk of Parkinson's disease: a cohort study [J]. *Arthritis and rheumatism*, 2008,59(11):1549-1554.
- [13] Chen H, Mosley TH, Alonso A, et al. Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *American journal of epidemiology*, 2009, 169(9):1064-1069.
- [14] Dennison EM, Syddall HE, Aihie Sayer A, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance? [J]. *Diabetologia*, 2004,47(11):1963-1968.
- [15] Katulski K, Slawek S, Czyzyk A, et al. Bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Journal of endocrinological investigation*, 2014,37(12):1219-1224.
- [16] Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, et al. Serum Uric Acid as a Harbinger of Metabolic Outcome in Subjects With Impaired Glucose Tolerance The Finnish Diabetes Prevention Study[J]. *Diabetes Care*, 2006,29(3):709-711.
- [17] Tsunoda S, Kamide K, Minami J, et al. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent[J]. *Am J Hypertens*, 2002,15(8):697-701.
- [18] el Miedany YM, el Gaafary S, el Baddini MA. Osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus: is it sex related? [J]. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 1999,17(5):561-567.
- [19] Barrett-Connor E, Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 1992,268(23):3333-3337.
- [20] Sanchez-Lozada LG, Lanaspa MA, Cristobal-Garcia M, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations[J]. *Nephron. Experimental Nephrology*, 2012, 121(3-4):e71-78.

(收稿日期: 2015-08-29)