

糖尿病性骨质疏松的相关危险因素研究进展

黄莹芝¹综述 叶山东^{2*}审校

1. 皖北煤电集团总医院内分泌科 234000
2. 安徽省立医院内分泌科 230001

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 05-0647-05

摘要: 糖尿病性骨质疏松是糖尿病在骨骼系统的重要并发症之一,其发病机制错综复杂。糖尿病患者发生骨质疏松症与多种因素有关。现有研究显示糖尿病骨质疏松发生风险增加主要与高血糖、糖尿病慢性并发症、胰岛素不足、IGF-1、瘦素、脂联素、性激素、降糖药物、饮食、运动、营养、VitD及遗传等因素有关。

关键词: 糖尿病;骨质疏松症;危险因素

The research progress in the associated risk factors of diabetic osteoporosis

HUANG Yingzhi¹, YE Shandong²

1. Department of Endocrinology, General Hospital of Wanbei Coal Group, 234000
2. Department of Endocrinology, Anhui Provincial Hospital, 230001, China

Corresponding author: YE Shandong, Email: ysd196406@163.com

Abstract: Diabetic osteoporosis is one of the important complications of diabetes in the skeletal system. Its pathogenesis is complex, which is related to many factors. Current research has showed that the main risk factors are hyperglycemia, chronic complications, lack of insulin, IGF-1, leptin, adiponectin, sex hormones, glucose-lowering drugs, diet, exercise, vitamin D, nutrition, genetic factors, and so on.

Key words: Diabetes; Osteoporosis; Risk factors

糖尿病是由遗传和环境因素共同作用而引起的一组以高血糖为特征的代谢性疾病。最新调查显示,我国18岁及以上成人中,中国糖尿病患病率为11.6%,约1.1亿人。骨质疏松症是一种以骨量降低,骨组织微结构破坏为特征,导致骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病^[1]。当成骨细胞的骨形成与破骨细胞的骨吸收失去平衡,使骨吸收大于骨形成,从而导致骨质疏松。糖尿病性骨质疏松是糖尿病在骨骼系统出现的严重并发症,并成为长期严重疼痛和功能障碍的主要原因。近年来,随着生活水平的提高,糖尿病性骨质疏松的患病率越来越高,它严重地威胁着人们的健康,由此导致的骨折等并发症给患者、家庭和社会带来了沉重的负担。越来越多的学者开始研究糖尿病骨代谢及其机制,以防糖尿病性骨质疏松与骨折。现就糖尿病性骨质疏松的相关

危险因素综述如下。

1 糖尿病与骨质疏松的关系

糖尿病患者骨质疏松的患病率高于非糖尿病患者,无论是1型还是2型糖尿病患者,其骨质疏松和骨折风险的发生均显著升高。由于1型糖尿病和2型糖尿病的原因不同,因此对骨代谢的影响也不同。1型糖尿病可引起骨量减少、骨密度下降,骨质疏松发生风险增加已达成共识^[2,3]。青少年1型糖尿病女性患者骨密度差异在成年以后表现出显著差异^[4]。目前大多数研究认为胰岛素缺乏是导致1型糖尿病患者骨密度降低,并发骨质疏松的主要原因^[5]。2型糖尿病由于发病机制复杂,起病缓慢,很多患者在诊断时就已经合并了多种慢性并发症,导致骨密度呈不同状态改变。不同研究报道的2型糖尿病患者中骨密度变化情况不一致。在2型糖尿病病程的不同阶段骨量的变化可能不尽相同,对骨密度的观察结果有低或高或正常^[6,7,8,9]的不同报道。

*通讯作者:叶山东,Email: ysd196406@163.com

但是其骨质量大多是下降的,即使是新发病患者,其髌骨骨折风险就高于非糖尿病患者^[10]。目前的研究显示2型糖尿病是骨质疏松性骨折的危险因素。骨密度测定是评估骨折的金标准,但是越来越多的证据显示,虽然2型糖尿病患者骨密度不一定降低,但其骨折发生率较高,部分可能与其骨强度降低有关。不论是1型还是2型糖尿病患者均处于低骨转换率状态,从而导致骨矿物质丢失,患者的椎体及非椎体骨折的发生率都是增加的。Koh等^[11]研究表明2型糖尿病患者与正常人相比脊椎和髌部骨折的发生风险增加1.7-2.2倍,当病程达到或超过15年的患者风险增加2.0-3.4倍。目前认为长期高血糖、胰岛素不足、糖尿病多脏器、血管和神经病变等并发症的发生、某些降糖药物的使用、饮食控制、性激素、胰岛素样生长因子、瘦素、肥胖等因素可能在2型糖尿病发生骨质疏松的病理生理过程中起着重要作用。

2 糖尿病性骨质疏松的相关危险因素

2.1 高血糖毒性作用

目前,在公认的糖尿病合并骨质疏松的发病机制中,高血糖是较为突出的原因之一。研究发现高浓度葡萄糖能够改变成骨细胞的生物矿化进程并增强矿化作用,增加RANKL、骨涎蛋白以及转录受体Runx2mRNA表达,降低OPG mRNA表达,从而降低矿物质^[12]。在2型糖尿病患者中,血糖控制较差者骨折风险明显升高^[13]。血糖增高导致渗透性利尿,使钙、磷、镁从尿中排出增加,同时高血糖尚阻碍肾小管对钙、磷、镁的重吸收,加重骨盐的丢失。低血钙、低血镁刺激甲状旁腺,诱发甲状旁腺功能继发性亢进,甲状旁腺素分泌增多,破骨细胞活性增强,使磷、钙动员增加,骨密度下降,参与骨质疏松发生。长期高血糖可使糖尿病患者体内糖基化终末产物(AGEs)水平升高。AGEs在骨组织中积聚引起间质干细胞凋亡,阻止其分化成脂肪组织、软骨和骨,抑制骨细胞生长^[14]。体内高水平AGEs还使骨蛋白及骨细胞分化受到影响,导致骨形成减少,骨胶原连接障碍,骨的质量降低,脆性增加,引发骨质疏松。研究证实,AGEs能刺激破骨细胞的骨吸收因子白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- α 的形成,这些细胞因子通过各种途径促进破骨细胞提前转化为成熟的破骨细胞,导致骨吸收加速。

2.2 糖尿病慢性并发症

糖尿病慢性并发症的发生随着病程的延长而增

加。糖尿病微血管并发症可以直接影响骨的血液供应,使毛细血管通透性增加,微血管基底膜增厚,导致骨的营养障碍,影响骨重建,促进骨质疏松的发展。糖尿病肾病时,肾单位减少,25(OH) $_2$ D $_3$ 转化为1,25(OH) $_2$ D $_3$ 明显减少,从而降低小肠和肾小管对钙的吸收,钙平衡失调。随着肾功能减退,肾脏排磷障碍,血磷增高,血钙下降导致继发性甲状旁腺功能亢进及肾性骨营养不良的发生,使破骨细胞活性增强。在糖尿病肾病患者中,股骨颈骨量减少更明显^[15]。临床研究表明^[16],男性2型糖尿病患者不同蛋白尿组的骨质疏松症发生率有显著差异,且与肾脏受损程度呈正相关。糖尿病视网膜病变患者因视力减退甚至失明,减少了患者的运动能力,减少了骨骼的负重机会,是易跌倒和诱发骨折的危险因素。糖尿病周围神经病变在糖尿病众多并发症中最容易引起非创伤性骨折,神经细胞与AGEs结合并分泌多种细胞因子,造成神经细胞及神经传导通路的损伤。通过影响局部组织的神经营养,加重骨量丢失,导致糖尿病性骨质疏松发生。糖尿病大血管病变致肢体外周动脉粥样硬化常使下肢疼痛,严重供血不足甚至肢体坏疽影响骨质量。研究发现糖尿病患者腰椎、髌部各部位骨密度随下肢血管病变严重程度的加重而降低。

2.3 胰岛素缺乏

1型糖尿病存在胰岛素绝对缺乏,2型糖尿病存在胰岛素分泌绝对或相对不足,且随着病程的延长,胰岛 β 细胞功能的衰竭,胰岛素缺乏更加明显。当胰岛素分泌不足时可通过多种途径影响骨代谢,参与糖尿病性骨质疏松的发生:①胰岛素缺乏可影响肾脏1- α 羟化酶活性,使1,25(OH) $_2$ D $_3$ 合成减少,钙、镁吸收减少,低血钙、低血镁可刺激甲状旁腺激素分泌,导致破骨细胞活性增强。②成骨细胞表面有胰岛素受体,胰岛素可直接刺激成骨细胞,促进其细胞内氨基酸蓄积、骨胶原及骨基质的合成分泌。胰岛素缺乏可使成骨细胞数目减少,成骨细胞合成和分泌骨钙素减少,而骨钙素是骨的非胶原蛋白,主要与骨的转换、更新有关。骨钙素减少可使骨的矿化速率降低,骨吸收大于骨形成^[17]。③胰岛素可抑制高血糖对骨髓间质干细胞的毒性作用,当胰岛素分泌减少、血糖升高时,其毒性作用明显增强,从而影响骨髓间质干细胞向成骨细胞的分化。动物研究证实2型糖尿病大鼠肝肾及骨组织中胰岛素表达下降,导致骨密度减低引起骨质疏松^[18]。

2.4 胰岛素样生长因子(IGF-1)

近年来不少学者就 IGF-1 与糖尿病合并骨质疏松的关系进行了较深入的研究。IGF-1 是一种由 70 个氨基酸组成的蛋白质,其结构与胰岛素相似。血液循环中约 80% 的 IGF-1 由肝脏分泌,其次来源于骨组织。IGF-1 作用于骨原细胞,刺激 DNA 合成,促进成骨细胞的分化,增加成骨细胞的数目;同时 IGF-1 也可通过抑制骨胶原降解而调节骨吸收,维持骨量的平衡;还可刺激细胞摄取氨基酸合成胶原从而促进骨矿化。动物实验证实 IGF-1 可以增加 1 型糖尿病患者对胰岛素的敏感性,减少软骨细胞的凋亡^[19,20]。临床研究显示低水平的血清的 IGF-1 是骨折发生的危险因素。在老年人中,低水平的 IGF-1 将增加骨质疏松的风险,尤其是脊柱和股骨的骨折^[21]。有研究证实 IGF-1 的变化与绝经前女性骨转化标志物的逐渐减少有关^[22]。

2.5 瘦素和脂联素

瘦素是一种主要由脂肪细胞分泌的蛋白质类激素,其在骨代谢中起重要作用。成骨细胞上有瘦素及其受体表达,其水平高低与成骨细胞功能及骨量密切相关。2 型糖尿病肥胖患者瘦素水平增高,表现为瘦素抵抗,瘦素可抑制胰岛素分泌,而胰岛素缺乏可致骨质疏松。其次瘦素可与骨髓间充质细胞 hMS2-12 表达的瘦素受体结合,使其向骨细胞分化,同时抑制其向脂肪细胞分化^[23]。脂联素也是脂肪细胞分泌的一种生物活性多肽或蛋白质,是一种胰岛素增敏激素,具有抗动脉粥样硬化作用。研究表明,脂联素可促进成骨细胞的增殖、分化,其与糖尿病患者的骨密度、骨流失和椎体骨折有一定联系。糖尿病患者瘦素升高、脂联素降低,可增加动脉粥样硬化的风险,而糖尿病合并动脉粥样硬化的患者骨密度较低,发生骨折的风险增高^[24]。

2.6 性激素

由于糖尿病患者神经血管病变造成性腺血供障碍和非糖基化产物对性腺的影响,因此糖尿病患者血浆性激素水平比健康同龄人低。雌激素能抑制破骨细胞的 IL-6 的合成,延缓 PTH 对骨的吸收。雌激素可结合成骨细胞释放细胞因子和生长因子而使骨形成增加。女性糖尿病患者骨密度下降与雌激素水平降低及衰老有关。雌激素缺乏时,体内 TNF- α 、IL-6、IL-7 等促进破骨细胞形成的细胞因子产生增加,转化生长因子- β 、IL-18、IL-12 等抑制破骨细胞形成的细胞因子产生减少,使骨吸收增强而发生骨质疏松。女性糖尿病患者 65-70 岁组的骨密度明显低于对照组。临床研究也表明随着绝经年限、年龄

的增加,雌激素水平明显下降,骨密度下降,骨量丢失加速。绝经后女性骨硬化蛋白水平升高,抑制骨形成^[25]。对于男性而言,雌激素同样重要。睾酮直接参与或经转化为雌激素影响骨形成,体内低睾酮水平因而也与骨质疏松有关。

雄激素对骨代谢的影响是基于睾酮在周围组织经芳香化转变为雌激素而实现维持骨量,其也可通过刺激成骨样细胞增殖,降低 PTH、IL-1 及 IL-6 等影响骨的代谢。有研究表明^[26],男性 2 型糖尿病患者血清睾酮水平与骨密度正相关,提示睾酮在男性骨质疏松症中的重要作用。吕涛等^[27]研究表明,男性肥胖患者总睾酮降低及雌二醇升高与骨代谢存在密切关系。一项对 125 例因睾丸癌行单侧睾丸切除术患者进行的队列研究证明,术后睾酮替代治疗虽然使患者睾酮水平正常,但是患者 25-羟维生素 D 水平明显下降,甲状旁腺激素、骨特异性碱性磷酸酶以及 I 型 C-端肽胶原蛋白水平升高,骨密度下降^[28]。Asano 等^[29]的研究表明,生物利用性睾酮是骨量的一个独立危险因素,2 型糖尿病男性患者的生物利用性睾酮明显下降,易患骨质疏松。

2.7 降糖药物

2.7.1 胰岛素:胰岛素治疗是否影响糖尿病患者的骨代谢,各家报道不一。丹麦一项全国范围的调查显示,胰岛素治疗并不影响糖尿病患者各种类型骨折的发生率,但有减少髌部骨折发生的趋势^[30]。日本近期的一项研究发现,在校正了一些混杂因素后,使用胰岛素治疗的绝经期糖尿病妇女椎骨骨折发生的风险增加^[31]。意大利的研究显示胰岛素治疗与糖尿病患者骨折的发生显著相关,进一步分析显示,该相关在男性患者中更为明显,即使校正了同时使用的口服降糖药物,该相关性依然存在,其原因有待进一步探讨^[32]。

2.7.2 噻唑烷二酮类药物(TZDs):TZDs 有明确的致骨质疏松作用,其可促进间质干细胞向脂肪细胞分化而抑制其向成骨细胞分化,影响骨形成。噻唑烷二酮类药物引起骨折风险增加的机制与以下因素有关:①骨密度降低。一组接受 TZDs 治疗 2 型糖尿病女性患者,与对照组相比,全身骨量减少 0.41%/年,髌部骨量减少 0.35%/年^[33]。②性激素。TZDs 抑制脂肪组织中芳香酶的表达和雌二醇的合成,以及卵巢中雌二醇和雄激素的产生。这些激素的作用与女性的关系更加密切,可能对骨代谢有负面作用,而雄激素可抑制罗格列酮导致的脂肪形成,这可以部分解释 TZDs 对女性骨折的影响要大于男性^[34]。

③PPAR γ 的激活。TZDs通过激活PPAR γ 受体,抑制小鼠和人骨髓间充质细胞(MSC)成骨细胞分化和骨形成,刺激MSC成脂分化,增加骨髓的脂肪含量,并促进破骨细胞的分化和骨吸收。

2.7.3 GLP-1类似物:GLP-1类似物对骨折发生风险的影响一直备受争议。Mabilleau等^[35]通过随机临床试验使用降糖药物治疗 ≥ 24 周的2型糖尿病患者进行Meta分析,发现使用GLP-1类似物与其他类型的降糖药物相比,并没有减少2型糖尿病患者骨折的发生。因此,GLP-1类似物作为一种新型药物,在临床应用上其对骨代谢长期疗效还需要进一步研究。目前的研究发现GLP-1对2型糖尿病骨代谢可能是通过直接或间接作用于骨细胞,增加OPG/RANKL比率,激活Wnt/ β -catenin途径和降低骨硬化蛋白的水平发挥作用的。

2.8 饮食、营养、运动

合理饮食可以有效控制糖尿病病情,但是由于很多糖尿病患者过分控制饮食,从而造成饮食不合理、营养成分不平衡等情况,致使钙、磷摄入量严重不足,引起糖尿病患者骨强度下降。此外,吸烟、过多饮酒、光照少、高盐饮食也是骨质疏松的危险因素。骨量的多少和运动有着密切的联系。运动对骨的生长和重建是一种机械刺激,可以增加骨量,维持合理的骨转换水平,保证适度的骨骼矿化、修复骨骼微损伤,并改善骨骼结构。一些糖尿病患者由于视力下降、周围神经病变或脑血管病变等,导致运动量减少,严重者可引起废用性骨质疏松。

2.9 维生素D缺乏

糖尿病患者饮食控制、消化道功能紊乱可能和阳光暴露时间减少等易导致维生素D摄入和合成不足。邱云霞等^[36]研究报告初诊中青年男性糖尿病患者的25(OH) D_3 低于对照组。维生素D缺乏使肠对钙吸收能力减弱,血钙浓度降低,抑制骨骼矿化,减弱成骨细胞促进骨形成作用,促进了成骨细胞的凋亡,导致骨质疏松^[37]。此外,维生素D不足时出现继发性甲状旁腺功能亢进,甲状旁腺激素分泌增加,从而增加骨转化,加速骨量丢失。

2.10 遗传因素

现阶段大部分学者的焦点主要集中在调节钙磷代谢的激素及其受体基因、性激素受体基因、细胞因子基因等几个方面。Bailey等^[38]研究指出CYP酶切点的VitD受体基因多态性与1型糖尿病的发生和骨质疏松存在相关性。研究表明,父母有骨质疏松病史或脆性骨折史的患者,其子女骨质疏松及脆

性骨折的风险较大。

糖尿病骨代谢异常的发生与众多因素有关,针对糖尿病患者对骨代谢存在的有利和不利因素,采取针对性的应对措施,有助糖尿病性骨质疏松症的防治。对于存在骨质疏松危险因素的糖尿病患者应及早进行骨密度测定,在治疗糖尿病的同时,尽早采取有效预防和抗骨质疏松治疗。

【参 考 文 献】

- [1] 宁光.骨质疏松症[M].见:葛均波,主编.内科学.第8版.北京:人民卫生出版社,2013,860-865.
- [2] Strotmeyer ES, Cauley JA, Orchard TJ, et al. Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(2):306-311.
- [3] Miazgowski T, Pynka S, Noworyta-Zietara M, et al. Bone mineral density and hip structural analysis in type 1 diabetic men[J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156(1):123-127.
- [4] Liu EY, Wactawski WJ, Donahue RP, et al. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(8):2365-2369.
- [5] Heap J, Murray MA, Miller SC, et al. Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. *J Pediatr*, 2004, 144(1):56-62.
- [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]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(1):CR5-CR9.
- [7] Gupta R, Mohammed AM, Mojiminiyi OA, et al. Bone mineral density in premenopausal arab women with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Densitom*, 2009, 12(1):54-57.
- [8] Anafiroglu 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]. *J Diabetes Complications*, 2009, 23(1):12-17.
- [9] Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bonemineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies [J]. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27:319-332.
- [10] Martinez-Laguna D, Tebe C, Javaid MK, et al. Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: A population-based matched cohort study[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(2):827-833.
- [11] Koh WP, Wang R, Ang LW, et al. Diabetes and Risk of Hip Fracture in the Singapore Chinese Health Study [J]. *Diabetologia*, 2010, 33(8):1766-1770.
- [12] Garcia-Hernandez A, Arzate H, Gil-Chavarria I, et al. High glucose-concentrations alter the bio mineralization process in human osteoblastic cells[J]. *Bone*, 2012, 50:276-288.
- [13] Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: The Rotterdam Study [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36:1619-1628.

- [14] Okazaki K, Yamaguchi T, Tanaka K, et al. Advanced glycation end product (AGEs), but not high glucose, inhibit the osteoblastic differentiation of mouse stroma-1 cells through the suppression of osteocalcin expression, and inhibit cell growth and increase cell apoptosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 91(4): 286-296.
- [15] Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, et al. Bone loss in diabetic patients with chronic kidney disease [J]. *Diabet Med*, 2007, 24: 91-93.
- [16] 冯正平, 孟萍, 陈兵, 等. 男性 2 型糖尿病患者肾脏损害与骨质疏松症关系的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2003, 9(4): 338-339.
- [17] Irwin R, Lin H, Motyl KJ, et al. Normal bone density obtained in the absence of insulin receptor expression in bone [J]. *Endocrinology*, 2006, 147(12): 5760-5767.
- [18] Li B, Wang Y, Liu Y, et al. Altered gene expression involved in insulin signaling pathway in type II diabetic osteoporosis rats model [J]. *Endocrine*, 2013, 43(1): 136-146.
- [19] Higgins TF, Johnson BD. Effect of exogenous IGF-1 on chondrocyte apoptosis in a rabbit intraarticular osteotomy model [J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(1): 125-130.
- [20] Fowlkes JL, Nyman JS, Bunn RC, et al. Osteo-promoting effects of growth factor 1 (IGF-1) in a mouse model of type 1 diabetes [J]. *Bone*, 2013, 57(1): 36-40.
- [21] Ohlsson C, Mellstrom D, Carlzon D, et al. Older men with low serum IGF-1 have an increased risk of incident fractures; the MrOS Sweden study [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(4): 865-872.
- [22] Adami S, Zivelonghi A, Braga V, et al. Insulin like growth factor-1 is associated with bone formation markers, PTH and bone mineral density in healthy premenopausal women [J]. *Bone*, 2010, 46(1): 244-247.
- [23] Zhang J, Li T, Xu L, et al. leptin promotes ossification through multiple ways of bone metabolism in osteoblast: a pilot study [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(8): 758-762.
- [24] Bandeira E, Neves AP, Costa C, et al. Association between vascular calcification and osteoporosis in men with type 2 diabetes [J]. *J Clin Densitom*, 2012, 15(1): 55-60.
- [25] Zhou YJ, Li A, Song YL, et al. Role of sclerostin in the bone loss of postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes [J]. *Chin Med Sci J*, 2013, 28(3): 135-139.
- [26] 程英雄, 罗毅文, 王斌, 等. 男性骨质疏松与血清睾酮水平的相关性研究 [J]. *中医药临床杂志*, 2010, 22(2): 165-166.
- [27] 吕涛, 于智君, 张媛. 男性肥胖骨质疏松患者性激素与骨代谢水平及相关性分析 [J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(6): 94-96.
- [28] Foresta C, Selice R, De Toni L, et al. Altered bone status in unilateral testicular cancer survivors: role of CYP2R1 and its luteinizing hormone-dependency [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(6): 379-384.
- [29] Asano M, Fukui M, Hosoda H, et al. Bone stiffness in men with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2008, 57(12): 1691-1695.
- [30] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk [J]. *Diabetologia*, 2005, 48: 1292-1299.
- [31] Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Bone Miner Metab*, 2010, 28: 554-560.
- [32] Monami M, Cresci B, Colombini A, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(2): 199-203.
- [33] Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione (TZD) use and bone loss in older diabetic adults [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9): 3349-3354.
- [34] Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, et al. Androgens and estrogens prevent rosiglitazone-induced adipogenesis in human mesenchymal stem cells [J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35: 365-371.
- [35] Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Diabetes*, 2014, 6(3): 260-266.
- [36] 邱云霞, 赵桂东, 秦建华, 等. 维生素 D 与 2 型糖尿病防治的相关性研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(1): 54-57.
- [37] Van Dam RM, Hu FB, Rosenberg L, et al. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U. S. black women [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(10): 2238-2243.
- [38] Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2007, 56(10): 2616-2621.

(收稿日期: 2015-11-17)