

甲状旁腺激素和 25 羟维生素 D 对 2 型糖尿病患者并发骨质疏松症的影响及筛查价值

王志国¹ 胡咏新² 徐书杭² 张双婕¹ 王凌云¹ 范海波¹ 陈方庆³ 张家明^{1*}

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院 江苏省中医药研究院检验科 南京 210028

2. 南京中医药大学附属中西医结合医院 江苏省中医药研究院内分泌科 南京 210028

3. 南京中医药大学附属中西医结合医院 江苏省中医药研究院骨伤科 南京 210028

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 09-1116-05

摘要: 目的 探讨甲状旁腺激素(PTH)及 25 羟维生素 D(25OHD)水平对于 2 型糖尿病(T2DM)并发骨质疏松症(OP)的影响,并分析其对于疾病的筛查价值。方法 选取 2014 年 9 月至 2015 年 11 月收治的 329 例 T2DM 患者,根据双能 X 线骨密度仪(DXA)测定结果,将患者分为骨量正常组(A 组 $n=124$)、骨量减少组(B 组 $n=159$)、骨质疏松症组(C 组 $n=46$)。采用病例对照研究方法,分析不同骨密度组及不同季节就诊患者间 PTH、25OHD 水平的差异;探讨 PTH、25OHD 之间及与骨标志物 I 型前胶原氨基端延长肽(PINP)、 β 胶原特殊序列(β -CTX)间的相关性;采用有序 Logistic 回归分析 PTH、25OHD 对 T2DM 并发 OP 的影响,并观察其对于 OP 的筛查价值。结果 1. 三组之间 PTH 水平比较, C 组明显高于 B 组、B 组明显高于 A 组; 25OHD 水平比较, C 组明显低于 B 组、B 组明显低于 A 组。2. 秋季就诊者 25OHD 水平明显高于冬春季; PTH 水平差异无统计学意义。3. 偏相关分析表明: PTH 与 PINP、 β -CTX 呈明显正相关; 25OHD 与 PTH、PINP、 β -CTX 呈明显负相关。4. 有序 Logistic 回归分析 PTH、25OHD 对于 T2DM 并发 OP 的影响显示: PTH: $OR=6.265$; 25OHD: $OR=0.369$ 。5. 受试者工作特征曲线(ROC 曲线)显示, PTH、25OHD 对于 OP 诊断的截断点分别为: ≥ 46.58 pg/ml、 ≤ 14.70 ng/ml。结论 PTH 水平增高患者更易患骨量减少及骨质疏松症,是发病的危险因素;而 25OHD 水平增高是发病的保护因素。不同季节 25OHD 水平不同,应特别注意冬春季 25OHD 的补充。PTH、25OHD 的检测不仅有助于识别 T2DM 并发 OP 的发病风险,还是疾病快速、无创、敏感的筛查指标。

关键词: 糖尿病 2 型; 骨质疏松症; 甲状旁腺激素; 25 羟维生素 D

Effects of parathyroid hormone and 25-hydroxy vitamin D for T2DM patients complicated with osteoporosis and their values of screening on disease

Wang Zhiguo¹, Hu Yongxin², Xu Shuhang², Zhang Shuangjie¹, Wang Lingyun¹, Fan Haibo¹, Chen Fangqing³, Zhang Jiaming¹

1. Department of clinical laboratory, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210028, China

2. Department of endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210028, China

3. Department of orthopaedics and traumatology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210028, China

Corresponding author: Zhang Jiaming, Email: wzgayu@163.com

Abstract: **Objective** To explore the effect of parathyroid hormone(PTH) and 25-hydroxy vitamin D(25OHD) for T2DM patients complicated with osteoporosis and their values of screening on disease. **Methods** A total of 329 patients with T2DM from September 2014 to November 2015 were divided into three different groups according to the bone mineral density(BMD) results: normal BMD group(group A, 124 cases), osteopenia group(group B, 159 cases), osteoporosis group(group C, 46 cases). By using case-control study, the levels of PTH, 25OHD in different BMD groups and different patient visit seasons were compared, and

基金项目: 江苏省科技基础实施项目(BM2012064)

* 通讯作者: 张家明, Email: wzgayu@163.com

the correlation between PTH and 25OHD and Bone metabolic markers(P1NP and β -CTX) were also analyzed. Furthermore, we analyzed the relationship of PTH, 25OHD and osteopenia, osteoporosis by using Ordinal Logistic regression analysis, and the value on screening osteoporosis in T2DM patients by using ROC curve analysis. **Results** 1. The level of PTH in group C were significantly higher than those in group B, and group B were significantly higher than those in group A. On the contrary, the level of 25OHD in group C were significantly lower than those in group B, and group B were significantly lower than those in group A. 2. The level of 25OHD in the patients visit in autumn were significantly than those in the patients visit in spring and in winter, and there were no significantly difference on the level of PTH between the different patients visit seasons. 3. Partial correlation analysis showed that PTH were significantly positive correlated with P1NP and β -CTX, 25OHD were significantly negative correlated with PTH, P1NP and β -CTX. 4. Ordinal Logistic regression analysis of PTH and 25OHD reveal: PTH: $OR = 6.265$. 25OHD: $OR = 0.369$. The level of PTH was positively correlated with the incidence of osteopenia and osteoporosis, which is the risk factor of the disease. But the level of 25OHD was the opposite, which is the protective factor of the disease. 5. Receiver operating characteristic curve(ROC curve) indicated: the cut-off value for osteoporosis of these markers: PTH: ≥ 46.58 pg/ml; 25OHD: ≤ 14.7 ng/ml.

Conclusions Increased PTH level are more likely to associate with osteopenia and osteoporosis as risk factors. However, increased 25OHD level are protective factor for the disease. The level of 25OHD was not the same in different seasons. PTH, 25OHD screening not only helps to identify high-risk of T2DM complicated with osteoporosis, but also they were rapid, noninvasive and sensitive screening indicators for the disease.

Key words: Diabetes Mellitus, type 2; Osteoporosis; Parathyroid hormone; 25-hydroxy vitamin D

随着社会经济的发展以及人类生活方式的改变,糖尿病(DM)发病率日益增高, IDF diabetes atlas (7th edition)报道,我国成人糖尿病的患病率已达 10.6%^[1], DM 及其并发症日益成为人类重要的健康的杀手,引起了人们的极大重视^[2]。骨质疏松症(OP)是糖尿病的一种常见并发症,糖尿病患者骨质疏松型骨折的危险性明显高于普通患者^[3]。但由于 OP 的发病隐匿,多在骨折后才能明确诊断,因此识别 OP 的危险因素及保护因素,减少并发症的发生,进行二级预防尤为重要。同时,由于双能 X 线骨密度仪(DXA)的测定较为繁琐,且具有一定放射性,寻找敏感的快速检测、无创、安全的指标用于 T2DM 患者并发 OP 的筛查也具有较大的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例选取 2014 年 9 月至 2015 年 11 月在南京中医药大学附属中西医结合医院(江苏省中医药研究院)内分泌科收治的 329 例 2 型糖尿病(T2DM)患者,其中男性 169 例,女性 160 例,年龄 50~88 岁,平均年龄(60 ± 6)岁。入选标准:年龄 50 岁及 50 岁以上 T2DM 患者,符合 CDS《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》制定的 DM 诊断和分型标准^[4],排除自身免疫性疾病、肿瘤、长期卧床、应用激素超过 6 个月患者。

1.2 方法

1.2.1 终点事件的定义及分组:根据《中国骨质疏

松性骨折诊疗指南》定义^[5]:即骨质正常: T-Score ≥ -1 ; 骨量减少: T-Score 在 $-1 \sim -2.5$; 骨质疏松症: T-Score ≤ -2.5 , 将患者分为骨量正常组(A 组) 124 例、骨量减少组(B 组) 159 例、骨质疏松症组(C 组) 46 例,以骨质疏松症为主要终点事件,骨量减少为次要终点事件,骨量正常为对照。

1.2.2 体重指数(BMI)的分层:根据《中国成人超重和肥胖症预防控制指南(试行)》(2003 年)标准定义^[6]:即:体重过低: BMI < 18.5 kg/m²; 体重正常: BMI 在 $18.5 \sim 23.9$ kg/m²; 超重: BMI 在 $24.0 \sim 27.9$ kg/m²; 肥胖: BMI ≥ 28 kg/m²。

1.2.3 25-羟维生素 D(25OHD)的分层:根据《维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南(2014 年标准版)》^[7]:即充足: 25OHD ≥ 30 ng/ml; 不足: 25OHD 在 $20 \sim 30$ ng/ml; 缺乏: 25OHD < 20 ng/ml。

本研究采用病例对照研究的方法。记录 3 组患者 DXA(美国 GE 公司 LUNAR-PRODIGY)测定结果及性别、年龄及体重指数 BMI 等基本资料,并检测: 25 羟维生素 D(25OHD)(德国 Siemens ADVIA Centaur XP 化学发光仪及配套试剂检测); 甲状旁腺激素(PTH)、I 型前胶原氨基端延长肽(P1NP)、 β 胶原特殊序列(β -CTX)(均为瑞士 Roche cobas601 电化学发光仪及配套试剂检测),糖化血红蛋白(HbA1c)(美国 BIO-RAD 公司 D10 糖化血红蛋白测试系统及配套试剂检测)。比较不同骨密度组、不同季节 PTH、25OHD 水平的差异; 分析 PTH、25OHD 与其它骨标志物 P1NP、 β -CTX 之间的相关

性;进一步探讨 PTH、25OHD 水平对于 T2DM 并发 OP 的影响;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算曲线下面积(AUC)、截断值、敏感度、特异度,判断上述指标对 T2DM 并发 OP 的筛查价值。

1.3 统计学处理

用 SPSS19.0 统计软件进行数据统计,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较单因素 ANOVA 分析;各项指标间的相关性分析采用偏相关分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义;采用有序 Logistic 回归分析 PTH、25OHD 水平对于 T2DM 并发 OP 的影响;各项指标对于 T2DM 并发 OP 筛查价值及截断点的确定利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行分析。

2 结果

2.1 不同骨密度组 T2DM 患者基本资料及 PTH、25OHD 水平比较(表 1)

表 1 3 组患者基本资料及 PTH、25OHD 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Background data and comparison of PTH and 25OHD levels in the three group patients($\bar{x} \pm s$)

组别	人数	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	PTH (pg/ml)	25OHD (ng/ml)
骨量正常组 (A 组)	124	60.08 \pm 8.36	25.99 \pm 3.87	34.25 \pm 10.86	21.02 \pm 7.33
骨量减少组 (B 组)	159	62.45 \pm 8.39	25.32 \pm 3.78	43.10 \pm 16.21 ^a	16.84 \pm 7.33 ^a
骨质疏松组 (C 组)	46	69.15 \pm 8.29	23.80 \pm 3.85	57.72 \pm 17.49 ^b	13.99 \pm 5.52 ^b

注:与 A 组比较,^a $P < 0.01$;与 A 组、B 组比较,^b $P < 0.01$

PTH 水平比较,骨质疏松组(C 组)明显高于骨量减少组(B 组)、骨量减少组(B 组)明显高于骨量正常组(A 组)(均 $P < 0.01$);25OHD 水平比较,C 组明显低于 B 组、B 组明显低于 A 组(均 $P < 0.01$)。

2.2 不同季节就诊 T2DM 患者 PTH、25OHD 水平比较(表 2)

表 2 不同季节就诊患者 PTH、25OHD 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of PTH and 25OHD levels of T2DM patients in different visit seasons($\bar{x} \pm s$)

组别	人数	PTH (pmol/l)	25OHD (pg/ml)
春季就诊者	84	40.87 \pm 14.73	15.93 \pm 6.70
夏季就诊者	85	41.42 \pm 16.59	18.86 \pm 7.20 ^a
秋季就诊者	92	41.45 \pm 14.95	20.29 \pm 7.07 ^{ab}
冬季就诊者	68	43.94 \pm 20.03	16.47 \pm 8.53

注:与春季比较,^a $P < 0.001$;与冬季比较比较,^b $P < 0.001$

秋季就诊者 25(OH)D 水平明显高于冬春季($P < 0.001$);夏季就诊者 25OHD 水平明显高于春季($P < 0.001$),而与冬季没有统计学差异($P > 0.05$)。秋季就诊者 25OHD 水平为一年中最高,而春季最低;PTH 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 T2DM 患者 PTH、25OHD 之间及与骨代谢指标间相关性分析(表 3)

表 3 患者 PTH、25OHD 之间及与骨代谢指标间相关性分析(经年龄、性别、就诊者季节、BMI、HbA1c 调整)

Table 3 Correlation analysis between PTH, 25OHD and bone metabolism indexes in T2DM patients(By age, gender, visit season, BMI, HbA1c adjustment)

	PTH	25(OH)D	P I NP	β -CTX
PTH		$P < 0.001$ $r = -0.373$	$P < 0.001$ $r = 0.248$	$P < 0.001$ $r = 0.367$
25(OH)D	$P < 0.001$ $r = -0.373$		$P = 0.012$ $r = -0.140$	$P = 0.020$ $r = -0.129$

经性别、年龄、就诊者季节、BMI、HbA1c 调整:PTH 与 P I NP($r = 0.248$, $P < 0.001$)、 β -CTX($r = 0.367$, $P < 0.001$)呈明显正相关;25OHD 与 PTH($r = -0.373$, $P < 0.001$)、P I NP($r = -0.140$, $P = 0.012$)、 β -CTX($r = -0.129$, $P = 0.020$)呈明显负相关。

2.4 PTH、25OHD 有序 Logistic 回归分析(表 4)

对年龄、性别、就诊者季节、BMI、HbA1c 混杂因素进行调整,利用有序 Logistic 回归分析 PTH、25OHD 水平对于 T2DM 合并 OP 发生的影响。调整前 OR 值分别为:(PTH:OR = 8.224,95% CI: 3.975 ~ 17.013, $P < 0.001$)、(25OHD:OR = 0.421,95% CI: 0.299 ~ 0.593, $P < 0.001$);调整后分别为:(PTH:OR = 6.265,95% CI: 2.863 ~ 13.708, $P < 0.001$)、(25OHD:OR = 0.369,95% CI: 0.247 ~ 0.549, $P < 0.001$)。

2.5 患者 PTH、25OHD 及骨标志物 P I NP、 β -CTX ROC 曲线分析(图 1)

ROC 曲线显示,PTH、25OHD、PINP、 β -CTX 对于 OP 诊断的截断点分别为: ≥ 46.58 pg/ml(敏感性:78.3%,特异性:10.5%,AUC:0.878)、 ≤ 14.70 ng/ml(敏感性:65.2%,特异性:21.0%,AUC:0.778)、 ≥ 36.20 ng/ml(敏感性:84.8%,特异性:25.8%,AUC:0.879)、 ≥ 379.65 pmol/l(敏感性:80.4%,特异性:25.0%,AUC:0.844)。

表 4 PTH、25OHD 有序 Logistic 回归分析(经年龄、性别、就诊者季节、BMI、HbA1c 调整)

Table 4 Ordinal Logistic regression analysis of PTH and 25OHD(By Byage , gender , visit season , BMI , HbA1c adjustment)

项目	调整前			调整后		
	OR 值	P 值	OR95% CI	OR 值	P 值	OR95% CI
PTH	8.224	<0.001	3.975 ~ 17.013	6.265	<0.001	2.863 ~ 13.708
25(OH) D	0.421	<0.001	0.299 ~ 0.593	0.369	<0.001	0.247 ~ 0.549

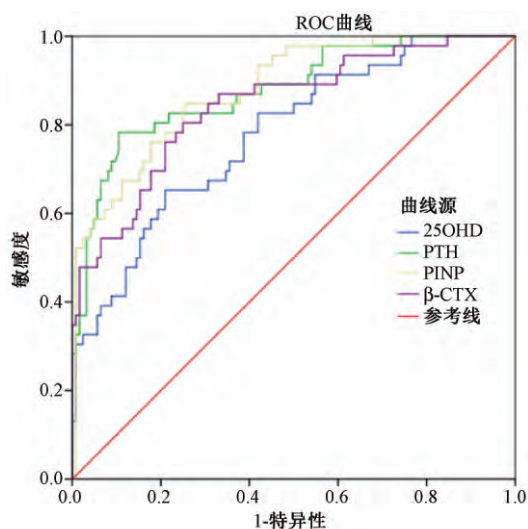


图 1 患者 PTH、25OHD 及骨标志物 PINP、β-CTX ROC 曲线分析

Fig. 1 Chat 1 Analysis of PTH , 25OHD and bone markers NP I P , β-CTX by ROC curve)

3 讨论

糖尿病性骨质疏松是一种继发性骨质疏松,DM 并发 OP 的危险因素有很多,包括年龄、性别、BMI 都与 OP 的发生相关^[8-9]。PTH 是调节体内钙磷代谢的一个重要指标,2 型糖尿病患者常伴有 PTH 升高,其机理可能是高血糖引起的渗透性利尿导致钙磷的丢失,从而导致 PTH 的反馈性增高^[10]。PTH 升高导致骨转换增加而骨密度降低^[11],PTH 持续低水平增高同样会导致慢性的骨量丢失,增加骨折风险^[12]。因此,关注 2 型糖尿病患者 PTH 水平,对于识别 T2DM 患者并发 OP 的风险有着重要意义。在本研究中,骨量减少与骨质疏松症 T2DM 患者 PTH 水平较高,PTH 与 PINP、β-CTX 正相关,与 OP 的发病风险正相关,是疾病的危险因素。多数研究表明,血清 25OHD 与 PTH 负相关^[11,13-15],PTH 与 25 羟维生素 D 之间除了以血清离子钙为中介的调节模式外^[16-17],还可以直接进行相互作用。PTH 通过对肾脏 1,α-羟化酶的作用来调节 1,25(OH) ₂ D₃ 的生

成,而 1,25(OH) ₂ D₃ 通过甲状旁腺主细胞的 VDR 受体,抑制 pre-pro-PTH 基因 mRNA 的表达来抑制 PTH 的分泌^[18]。1,25(OH) ₂ D₃ 是由 25OHD 通过肝细胞线粒体 25-羟化酶及肾近端小管上皮细胞线粒体 1,α-羟化酶两步转化而来,两者在体内维持着平衡,而 25OHD 被认为是最好的反映体内总维生素 D 储存状态的指标^[19-20]。T2DM 患者往往维生素 D 水平低下,两者之间有着很强的联系^[21-22]。维生素 D 与 BMD 的关系尚存在争议,Lumachi F 等认为 25OHD 与 BMD 之间无相关关系^[23],而 Yun BH 则认为充足的 25OHD 可以阻止骨质疏松症的发生^[24]。我们的研究发现,与 PTH 相反,骨量正常组 25OHD 水平高于骨量减少及骨质疏松症患者,25OHD 与骨标志物 PINP、β-CTX 明显负相关,也与 OP 的发病风险负相关,是疾病的保护因素。25OHD 的生成与日照有关,但多数研究未考虑到这一影响,因此在本次研究中,我们分析了不同季节就诊者的指标变化,发现夏秋季 25OHD 水平高于冬春季,这提示我们,在日照不足、户外活动少的冬春季,T2DM 患者更应注重 25OHD 的补充以防止 OP 的发生,同时在研究 OP 的影响因素时应校正季节的影响。

PINP 为成骨细胞合成成熟胶原过程中从 I 型前胶原氨基端切下的前肽,反映骨的合成代谢。β-CTX 是 I 型胶原羧基端降解产物,反应骨骼的分解代谢。PINP 与 β-CTX 较 BMD 更能敏感的反应骨代谢的变化,是国际骨质疏松基金会(IOF) 推荐使用的反映骨代谢标志物^[25]。DXA 是 OP 诊断的金标准,但操作相对繁琐,也有一定的放射性污染,限制了其对 T2DM 患者并发 OP 的筛查作用,因此寻找一些敏感的快速检测、无创、安全的指标,用于患者定期的随访监测尤为重要。我们通过 ROC 曲线分析发现,PTH、25OHD 对于 OP 的筛查有与骨标志物 PINP、β-CTX 相似的效率,而 PTH、25OHD 的水平更与疾病的发病风险密切相关,可用于 T2DM 患者并发 OP 的二级预防。因此,在 T2DM 患者日常监测中的价值上更优于 PINP、β-CTX。但考虑到本

研究为回顾性研究,且研究对象来源较单一,可能存在选择偏倚,因此 PTH、25OHD 与 OP 因果关系的确立还依赖于多中心大样本队列研究的进一步证实。

【参 考 文 献】

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas (7th ed) [J] 2015.
- [2] Zhou Xiaochun, Chen Xiao. Research progress on the relationship between vitamin D and type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese General Practice, 2014, 19(19): 1577-1580.
- [3] Xu Lin, Jin Hui, Sun Zilin, et al. Diabetes and fragility fractures [J]. Chinese Journal of osteoporosis, 2009, 15(5): 382-385.
- [4] Chinese Diabetes Society. Guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2013 Edition) [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2014, 6(7): 447-498.
- [5] Qiu Guixing, Pei Fuxing, Hu Zhenming, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporotic fracture in China [J]. Chinese Journal of Bone and Joint Surgery, 2015, 8(5): 371-374.
- [6] Chen Chunming, Kong Lingzhi. Chinese adult overweight and obesity prevention and control guidelines (Trial) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006, 3.
- [7] Osteoporosis Committee of China Gerontological Society, Expert Committee on the discipline of vitamin D. Vitamin D and bone health in adult Application Guide (2014 Standard Edition) [J]. Chinese Journal of osteoporosis, 2014, 20(9): 1011-1030.
- [8] Adami S, Zamberlan N, Castello R, et al. Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1998, 48: 169-173.
- [9] Lloyd JT, Alley DE, Hochberg MC, et al. Changes in bone mineral density over time by body mass index in the health ABC study [J]. Osteoporos Int, 2016, Feb 8. [Epub ahead of print]
- [10] Liu Dandan, Chang Hong, Tan Min. Relation of 25-hydroxy vitamin D₃, bone metabolism index in male Patients with type 2 diabetes [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2015, 19(2): 288-291.
- [11] Li M, Lv F, Zhang Z, et al. Establishment of a normal reference value of parathyroid hormone in a large healthy Chinese population and evaluation of its relation to bone turnover and bone mineral density [J]. Osteoporos Int, 2016, Jan 5. [Epub ahead of print]
- [12] Kerstetter JE, Caseria DM, Mitnick ME, et al. Increased circulating concentrations of parathyroid hormone in healthy, young women consuming a protein-restricted diet [J]. Am J Clin Nutr, 1997, 66(5): 1188-1196.
- [13] Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Determinants of plasma PTH and their implication for defining a reference interval [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(1): 37-43.
- [14] Hernandez JL, Olmos JM, Pariente E, et al. Influence of vitamin D status on vertebral fractures, bone mineral density, and bone turnover markers in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4): 1711-1717.
- [15] Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M et al. Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(4): 1196-1203.
- [16] Shu L, Ji J, Zhu Q, et al. The calcium-sensing receptor mediates bone turnover induced by dietary calcium and parathyroid hormone in neonates [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(5): 1057-1071.
- [17] Lin CH, Su CH, Hwang PP. Calcium-sensing receptor mediates Ca²⁺ homeostasis by modulating expression of PTH and stanniocalcin [J]. Endocrinology, 2014, 155(1): 56-67.
- [18] Rubello D, Giannini SD, Angelo A. secondary hyperparathyroidism is associated with vitamin D receptor polymorphism and bone density after renal transplantation [J]. Biomed Pharmacother, 2005, 59(7): 402-407.
- [19] Lumachi F, Cappelletti P, Tozzoli R, et al. Diagnosis of alterations of serum calcium metabolism [J]. Med Chem, 2012, 8(4): 551-555.
- [20] Eastell R, Arnold A, Brandi ML, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(2): 340-350.
- [21] Ye Z, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a mendelian randomisation study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(1): 35-42.
- [22] Buijsse BI, Boeing H, Hirche F, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its genetic determinants in relation to incident type 2 diabetes: a prospective case-cohort study [J]. Eur J Epidemiol, 2013, 28(9): 743-52.
- [23] Lumachi F, Camozzi V, Doretto P, et al. Circulating PTH, Vitamin D and IGF-I levels in relation to bone mineral density in elderly women [J]. In Vivo, 2013, 27(3): 415-418.
- [24] Yun BH, Chon SJ, Choi YS. The effect of prolonged breast-feeding on the development of postmenopausal osteoporosis in population with insufficient calcium intake and vitamin D level [J]. Osteoporos Int, 2016, Apr 5. [Epub ahead of print].
- [25] Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis [J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(8): 1271-1274.

(收稿日期: 2016-03-28; 修回日期: 2016-05-27)