

· 论 著 ·

2 型糖尿病视网膜病变合并骨质疏松患者血清 25 (OH)D 与 Betatrophin 的关系

王哲 阳琰* 刘贝贝 李琪 樊思桐 王贺

遵义医学院附属医院内分泌科, 贵州 遵义 563099

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 09-1148-06

摘要: **目的** 探讨 2 型糖尿病视网膜病变 (type 2 diabetes mellitus retinopathy, T2DR) 合并骨质疏松 (osteoporosis, OP) 患者血清 25 羟维生素 D [25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D] 与 Betatrophin 之间的关系。**方法** 选取 2016 年 11 月 - 2017 年 9 月在我院内分泌科就诊的 2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) 患者 100 例, 通过非散瞳眼底检查将 T2DM 患者分为合并 DR 组 35 例和非 DR 组 65 例, 再据骨密度测定结果将 DR 组分为合并骨质疏松组 (T2DM + DR + OP 组) 15 例及非骨质疏松组 (T2DM + DR 组) 20 例, 将非 DR 组分为合并骨质疏松组 (T2DM + OP 组) 25 例及非骨质疏松组 (T2DM 组) 40 例。同期随机筛选健康体检中心不同年龄健康受试者 60 例为正常对照 (normal control, NC) 组。酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定所有受试者血清中 Betatrophin 水平, 电化学发光法测定 25(OH)D 水平。**结果** 与非骨质疏松的 2 型糖尿病视网膜病变患者相比, 合并骨质疏松的 2 型糖尿病视网膜病变患者血清 25(OH)D 水平降低, Betatrophin 水平升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 血清中 25(OH)D 水平降低及 Betatrophin 水平升高, 可能共同参与了 2 型糖尿病视网膜病变、骨质疏松的发生发展。

关键词: 2 型糖尿病视网膜病变; 骨质疏松; 25 羟维生素 D; Betatrophin

Relationship between serum 25(OH)D and Betatrophin in patients with type 2 diabetic mellitus retinopathy combined with osteoporosis

WANG Zhe, YANG Yan*, LIU Beibei, LI Qi, FAN Sitong, WANG He

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099, China

* Corresponding author; YANG Yan, Email: 2006yangyan80@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] and Betatrophin in patients with type 2 diabetic mellitus retinopathy (DR) combined with osteoporosis (OP). **Methods** One hundred patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were selected from the Department of Endocrinology in our hospital from November 2016 to September 2017. the T2DM patients were divided into DR group with (35 cases) and non-DR group (65 cases) by non-mydiatic fundus examination. Then according to the bone mineral density measurement result, DR group was divided into OP group (group T2DM + DR + OP, 15 cases) and non-OP group (group T2DM + DR, 20 cases). Non-DR group was divided into patients with OP group (T2DM + OP group, 25 cases) and non-OP group (T2DM group, 40 cases). At the same time, 60 healthy subjects of different ages were randomly selected as normal control (NC) group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the serum levels of Betatrophin in all subjects. 25(OH)D levels were determined with electrochemiluminescence. **Results** Compared with those in DR patients with non-OP, 25(OH)D levels decreased and Betatrophin level increased in DR patients with OP, and the difference was statistically significant. **Conclusion** The decrease of serum 25(OH)D level and the elevation of Betatrophin level may be involved in the development of type 2 diabetic mellitus retinopathy and osteoporosis.

Key words: type 2 diabetes mellitus retinopathy; osteoporosis; 25-hydroxy vitamin D; betatrophin

2 型糖尿病视网膜病变 (type 2 diabetes mellitus

基金项目: 国家自然科学基金 (81460168); 贵州省科学技术基金项目 [黔科合 J 字 LKZ[2013]19 号]; 遵义医学院博士启动基金 ([2012]F-574)

* 通信作者: 阳琰, Email: 2006yangyan80@163.com

retinopathy, T2DR) 是成人致盲的主要原因^[1]。25(OH)D 是人体循环中最丰富、最稳定的维生素 D, 通常被认为是血清维生素 D 水平的直接代表^[2]。有研究发现, T2DR 患者普遍存在 25(OH)D 缺乏现象^[3], 而 25(OH)D 缺乏可致机体发生炎症反应、抑

制胰岛素合成及分泌等多种途径加快糖尿病视网膜病变的发生发展^[4,5]。骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是一种以骨量减少和骨微结构破坏为特征, 导致骨强度下降, 骨脆性增加和易于骨折的代谢性骨病综合症, 25(OH)D 水平降低可以影响 2 型糖尿病患者骨转换、抑制骨吸收, 最终导致骨质疏松 (osteoporosis, OP)^[6]。OP 患者往往合并脂代谢紊乱, 而脂代谢紊乱也可降低骨量致骨质疏松^[7,8]。Betatrophin 是近年新发现的一种与血脂代谢及胰岛素抵抗有关的分泌性蛋白^[9]。有研究发现, 2 型糖尿病患者血清中 Betatrophin 水平与健康人相比明显上升, 且 Betatrophin 水平与 2 型糖尿病患者发生糖尿病视网膜病变的风险呈正相关^[10,11]。而 T2DM 合并 OP 患者血清中 25(OH)D 与 Betatrophin 之间的具体关系如何, 目前国内外尚未见相关文献报道, 故本研究拟通过观察 T2DM 合并 OP 患者血清 25(OH)D、Betatrophin 水平, 探讨它们之间的相互关系, 可能为临床早期联合防治 T2DM 合并 OP 提供新的靶点。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究选取 2016 年 11 月 - 2017 年 9 月在我院内内分泌科就诊的 T2DM 患者 100 例, 通过非散瞳眼底检查将 T2DM 患者分为并发 DR 组 (DR 组) 35 例 [年龄 (54 ± 8.3) 岁, 男 21 例, 女 14 例] 和 T2DM 非 DR 组 (NPDR 组) 65 例 [年龄 (55 ± 9.1) 岁, 男 35 例, 女 30 例]。参照 2017 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会的原发性骨质疏松症诊疗指南诊断标准^[12], 根据骨密度测定结果将 DR 组分为合并骨质疏松组 (T2DM + DR + OP 组) 15 例 [年龄 (58 ± 8.7) 岁, 男 6 例, 女 9 例] 及非骨质疏松组 (T2DM + DR 组) 20 例 [年龄 (56 ± 9.3) 岁, 男 11 例, 女 9 例], 同样将非 DR 组分为合并骨质疏松组 (T2DM + OP 组) 25 例 [年龄 (57 ± 9.2) 岁, 男 19 例, 女 6 例] 及非骨质疏松组 (T2DM 组) 40 例 [年龄 (52 ± 5.3) 岁, 男 26 例, 女 14 例]。另选取同期我院健康体检者 60 例为 NC 组, 年龄 (55 ± 8.7) 岁, 男 35 例, 女 25 例。糖尿病患者均符合 1999 年世界卫生组织 (WHO) 糖尿病诊断标准。排除糖尿病急性并发症、冠心病、肝病、长期大量吸烟、饮酒史的患者。研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

由固定专一临床医师完成相关病史询问, 记录

其年龄、身高、血压、计算体重指数 (BMI, kg/m²) 等指标。研究对象均空腹 8 h 以上, 于次日清晨抽取空腹静脉血 5 mL, 室温 20 min 后离心, 3 800 r/min, 10 min, 一份用于生化项目检验, 另一份于 -80 ℃ 超低温冰箱保存待检。用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定所有受试者血清中 Betatrophin 水平, 电化学发光法 (试剂盒购于 Roche Diagnostics GmbH) 测 25(OH)D, 高压液相色谱法测定糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) (试剂为美国伯乐 D-10 配套试剂), Olympus (AU2700) 全自动分析仪检测总胆固醇 (triglycerides, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (lipoprotein-cholesterol, LDL-C), 比较各组间差异。采用非散瞳眼底照相机 (CR-PGi, Canon) 对患者进行眼底摄片。采用 2002 年《糖尿病视网膜病变的国际临床分级标准》分为: 无病变; 非增生性糖尿病视网膜病变; 增生性糖尿病视网膜病变^[13]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析。25(OH)D 与各指标关系采用 Pearson 相关分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料及临床生化指标的比较

①T2DM 组与 NC 组相比, 血清中 25(OH)D、HDL-C 水平降低, Betatrophin、TG、BMI、TC、LDL-C、HbA1c 水平升高, 差异具有统计学意义 (P < 0.05); ②T2DM + DR 组与 NC 组相比, 血清中 25(OH)D、HDL-C 水平降低, Betatrophin、TG、BMI、TC、LDL-C、HbA1c 水平升高, 差异具有统计学意义 (P < 0.05); ③T2DM + OP 组与 NC 组相比, 血清中 25(OH)D、HDL-C 水平降低, Betatrophin、TG、BMI、TC、LDL-C、HbA1c 水平升高, 差异具有统计学意义 (P < 0.05); ④T2DM + DR + OP 组与 NC 组相比, 血清中 25(OH)D、HDL-C 水平降低, Betatrophin、TG、BMI、TC、LDL-C、HbA1c 水平升高, 差异具有统计学意义 (P < 0.05); ⑤T2DM 组与 T2DM + DR 组相比, 血清中 25(OH)D、HDL-C 水平升高, Betatrophin、TG、BMI、TC、LDL-C、HbA1c 水平降低, 差异具有统计学意义 (P < 0.05); ⑥T2DM 组与 T2DM + OP 组相比, 血清中 25(OH)D、HDL-C 水平升高, Betatrophin、TG、BMI、TC、LDL-C、HbA1c 水平降低, 差异具有统计学意义 (P <

0.05); ⑦T2DM 组与 T2DM + DR + OP 组相比, 血清中 25(OH)D、HDL-C 水平升高, Betatrophin、TG、BMI、TC、LDL-C、HbA1c 水平降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); ⑧T2DM + DR 组与 T2DM + OP 组相比, 血清中 25(OH)D、HDL-C 水平升高, Betatrophin、TG、BMI、TC、LDL-C、HbA1c 水平降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); ⑨T2DM + DR 组

与 T2DM + DR + OP 组相比, 血清中 25(OH)D、HDL-C 水平升高, Betatrophin、TG、BMI、TC、LDL-C、HbA1c 水平降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); ⑩T2DM + OP 组与 T2DM + DR + OP 组相比, 血清中 25(OH)D、HDL-C 水平升高, Betatrophin、TG、BMI、TC、LDL-C、HbA1c 水平降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 各组一般资料及临床生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the general data and biochemical indicators among the five groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	性别 (M/F)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)
NC 组	60(35/25)	55 ± 8.7	23.27 ± 1.17	4.47 ± 0.59 ²³⁴⁵	0.93 ± 0.27 ²³⁴⁵
T2DM 组	40(26/14)	52 ± 5.3	24.35 ± 0.89	7.35 ± 0.48 ¹³⁴⁵	1.40 ± 0.26 ¹³⁴⁵
T2DM + DR 组	20(11/9)	56 ± 9.3	25.36 ± 0.61	8.05 ± 0.35 ¹²⁵	2.96 ± 0.23 ¹²⁴⁵
T2DM + OP 组	25(19/6)	57 ± 9.2	26.64 ± 0.90	10.08 ± 0.72 ¹²⁵	4.73 ± 0.27 ¹²³⁵
T2DM + DR + OP 组	15(6/9)	58 ± 8.7	28.36 ± 0.71	12.01 ± 1.75 ¹²³⁴	6.16 ± 0.25 ¹²³⁴

Group	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Betatrophin (ng/mL)	25(OH)D (ng/mL)
NC 组	4.27 ± 0.17 ²³⁴⁵	0.98 ± 0.06 ²³⁴⁵	1.09 ± 0.37 ²³⁴⁵	0.55 ± 0.06 ²³⁴⁵	27.67 ± 3.47 ²³⁴⁵
T2DM 组	6.33 ± 0.89 ¹³⁴⁵	0.72 ± 0.05 ¹³⁴⁵	3.88 ± 0.41 ¹³⁴⁵	1.17 ± 0.06 ¹³⁴⁵	20.31 ± 3.30 ¹³⁴⁵
T2DM + DR 组	7.90 ± 0.91 ¹²⁴⁵	0.63 ± 0.04 ¹²⁴⁵	4.43 ± 0.32 ¹²⁴⁵	4.33 ± 0.18 ¹²⁴⁵	14.78 ± 2.52 ¹²⁵
T2DM + OP 组	8.41 ± 0.90 ¹²³⁵	0.54 ± 0.07 ¹²³⁵	6.17 ± 0.40 ¹²³⁵	6.39 ± 0.27 ¹²³⁵	11.54 ± 1.77 ¹²⁵
T2DM + DR + OP 组	9.44 ± 0.82 ¹²³⁴	0.39 ± 0.04 ¹²³⁴	8.07 ± 0.92 ¹²³⁴	8.45 ± 0.53 ¹²³⁴	5.69 ± 0.46 ¹²³⁴

注: 与 NC 组比较, ¹ $P < 0.05$; 与 T2DM 组比较, ² $P < 0.05$; 与 T2DM + DR 组比较, ³ $P < 0.05$;

与 T2DM + OP 组比较, ⁴ $P < 0.05$; 与 T2DM + DR + OP 组比较, ⁵ $P < 0.05$ 。

Note: vs NC group, ¹ $P < 0.05$; vs T2DM group, ² $P < 0.05$; vs T2DM + DR group, ³ $P < 0.05$; vs T2DM + OP group, ⁴ $P < 0.05$; vs T2DM + DR + OP group, ⁵ $P < 0.05$ 。

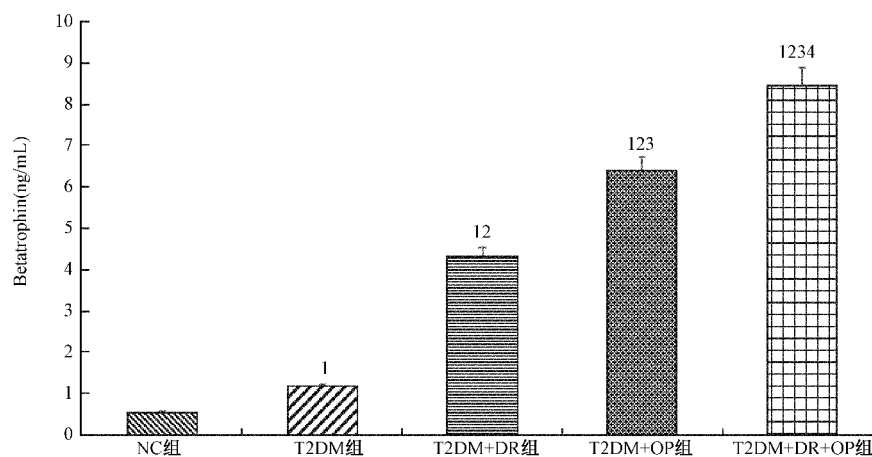


图 1 5 组受试者血清 Betatrophin 水平的比较

Fig. 1 Comparison of serum Betatrophin levels between the five groups

2.2 Pearson 相关分析结果

以 25(OH)D 为因变量, 各指标为自变量行相关分析显示: 血浆中 25(OH)D 与 HDL-C 呈正相关($r = 0.993, P < 0.05$), 与血浆中 TG、BMI、TC、LDL-C、Betatrophin、HbA1c 呈负相关(相关系数 r 分别为

-0.960、-0.980、-0.992、-0.987、-0.966、-0.988, $P < 0.05$) (见表 2); 与性别、年龄、血压的相关性无统计学意义($P > 0.05$)。结果显示, TG、BMI、TC、HDL-C、LDL-C、Betatrophin、HbA1c 为影响 T2DM 合并增殖型视网膜病患者血清 25(OH)D

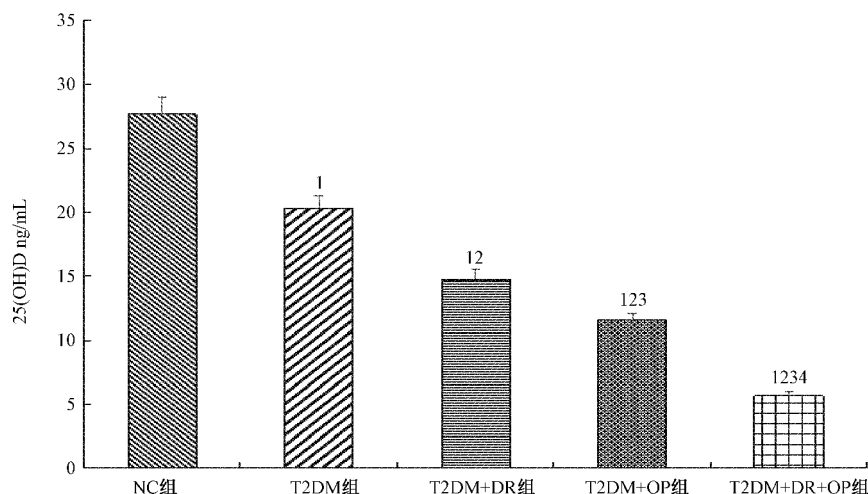


图 2 5 组受试者血清 25(OH)D 水平的比较

Fig. 2 Comparison of serum 25(OH)D levels between five groups

注: vs NC group, ¹ $P < 0.05$; vs T2DM group, ² $P < 0.05$; vs (T2DM + DR) group, ³ $P < 0.05$; vs (T2DM + OP) group, ⁴ $P < 0.05$; vs (T2DM + DR + OP) group, ⁵ $P < 0.05$

水平的独立相关因素, 回归方程为 $Y_{25(OH)D} = 1.719 - 0.774X_{\text{Betatrophin}} + 26.861X_{\text{HDL-C}}$ 。

表 2 临床生化指标与血清 25(OH)D 水平的相关性分析(r)

Table 2 The correlation between biochemical indexes and 25(OH)D (r)

项目	25(OH)D	
	r	P
HDL-C	0.993	0.001
BMI	-0.980	0.003
TC	-0.992	0.001
LDL-C	-0.987	0.002
TG	-0.966	0.007
HbA1C	-0.988	0.002
Betatrophin	-0.960	0.010

3 讨论

目前糖尿病视网膜病变在我国的发生率已达到 34.08%^[14], 与 2012 年调查统计数据相比上升 10%^[15]。糖尿病视网膜病变患者普遍存在 25(OH)D 缺乏现象, 有研究表明, 低水平 25(OH)D 是糖尿病视网膜病变的独立危险因素^[16], 25(OH)D 水平的高低可以作为预测糖尿病视网膜病变严重程度的指标之一^[17]。Kono 等^[18]研究显示维生素 D 可通过抗氧化应激产生血管保护效应, 这可能是维生素 D 减缓糖尿病视网膜病变进展的机制之一。此外, 还有学者提出低水平的 25(OH)D 可能是通过减弱视网膜组织血管内皮生长因子和转化生长因子-β1 表达的抑制作用从而加速糖尿病视网膜病变

的进展^[19]。一方面, 血管内皮生长因子过度表达可诱导血管内皮细胞凋亡, 增加毛细血管的通透性, 引起出血、渗出等; 另一方面, 它还能导致血管生成素-2 的生成增加, 与转化生长因子-β1 的作用相协同, 促进视网膜新生血管形成, 最终可引起视网膜脱落导致视力损害甚至丧失^[20]。这与本次研究结果一致。在极低水平的 25(OH)D 人群中, Betatrophin 的含量最高, 且与 TC、TG、LDL-C 呈正相关^[21]。此外, 25(OH)D 水平降低可致机体钙吸收减少, 从而促进破骨细胞生成, 加速骨质丢失, 最终引起骨质疏松^[22], 而脂肪细胞和成骨细胞共同起源于骨髓的基质细胞, 骨髓基质细胞具有向脂肪细胞和成骨细胞双向分化的能力, 因此, 脂代谢紊乱与骨质疏松可相互影响^[23]。本研究结果显示, 2 型糖尿病患者 25(OH)D 平均水平为 (20.31 ± 3.30) ng/mL, 25(OH)D 缺乏的比例达 72%; 进一步比较 2 型糖尿病合并视网膜病变和或骨质疏松患者血清中 25(OH)D 水平, 发现 2 型糖尿病 > 2 型糖尿病合并视网膜病变组 > 2 型糖尿病合并骨质疏松组 > 2 型糖尿病合并视网膜病变及骨质疏松组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。上述结果说明 2 型糖尿病患者普遍存在 25(OH)D 缺乏, 这一现象在糖尿病视网膜病变合并骨质疏松患者中最为明显, 提示血清中 25(OH)D 可能在 2 型糖尿病视网膜病变合并骨质疏松发生发展中具有非常重要的作用。

Betatrophin 是一种主要由肝脏及脂肪组织分泌的分泌性蛋白, 具有改善脂代谢等作用^[9]。它主

要在肝脏和脂肪细胞中表达,过表达的 Betatrophin 能显著引起胰岛 β 细胞的增殖。研究显示, Betatrophin 的表达在胰岛素抵抗小鼠中上调^[24], T2DM 患者血清 Betatrophin 与胰岛素抵抗水平呈正相关^[11],可能是由于高血糖^[25]、胰腺损伤^[26]、妊娠^[27]等生理性刺激下,胰岛 β 细胞可代偿性的提高自身的复制能力,尤其是产生胰岛素抵抗的情况下,胰岛 β 细胞数量增加并伴有胰岛素分泌的增加。所以我们推测人类 T2DM 患者循环中 Betatrophin 的增加可能是胰岛素抵抗的结果。有研究显示, Betatrophin 在糖尿病视网膜病变患者血清中的水平较单纯 T2DM、糖耐量异常及正常人群高^[28]。同时, Betatrophin 表达受营养摄入的调节^[29],因此我们推测维生素 D 也可能作为调节 Betatrophin 表达和功能的营养素。但目前还没有研究调查维生素 D 在介导或改变 Betatrophin 与代谢之间关系中的作用。本研究结果发现,血浆中 25(OH)D 水平与 Betatrophin 表达呈负相关,随着糖尿病视网膜病变程度加重,血清中 25(OH)D 水平逐渐下降(NC 组 > T2DM > T2DM + DR 组 > T2DM + OP 组 > T2DM + DR + OP 组),而 Betatrophin、HbA1c、TG、TC 水平逐渐升高(NC 组 < T2DM < T2DM + DR 组 < T2DM + OP 组 < T2DM + DR + OP 组)。因此,我们推测,血清中 25(OH)D 水平降低及 Betatrophin 水平升高,可能共同参与了 2 型糖尿病视网膜病变合并骨质疏松的发生发展。血清 25(OH)D 水平易受雌激素、季节、年龄等因素影响,本研究选取年龄 45 岁~70 岁的人群,可能与青年人存在差异,且此人群较青年人运动量下降,易发生腹型肥胖,有较好的代表性。所以,在本研究中 25(OH)D 与脂代谢及 betatrophin 都有较强的相关性。

综上所述,2 型糖尿病视网膜病变合并骨质疏松的患者往往合并脂代谢紊乱,并且血清 25(OH)D 水平明显降低, Betatrophin 水平明显升高。因此,我们推测,血清中 25(OH)D 降低及 Betatrophin 升高可能通过影响脂代谢而导致 2 型糖尿病视网膜病变合并骨质疏松,但其具体机制有待进一步研究探索。本研究样本量较小,是本研究的不足之处,需进一步扩大样本量研究来确定其潜在的关系。

【参 考 文 献】

- [1] Tracey ML, Mchugh SM, Fitzgerald AP, et al. Trends in blindness due to diabetic retinopathy among adults aged 18 - 69 years over a decade in Ireland[J]. Diabetes Research & Clinical Practice, 2016, 121:1-8.
- [2] Wu HY, Chen JX, Tian HQ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D inversely associated with blood eosinophils in patients with persistent allergic rhinitis[J]. Asia Pac Allergy, 2017, 7(4): 213-220.
- [3] Jung CH, Kim KJ, Kim BY, et al. Relationship between vitamin D status and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Nutrition Research, 2016, 36(2):117-124.
- [4] Long M, Wang C, Liu D. Glycated hemoglobin A1C and vitamin D and their association with diabetic retinopathy severity[J]. Nutrition & Diabetes, 2017, 7(6):e281.
- [5] Gungor A, Ates O, Bilen H, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Early-Stage Diabetic Retinopathy With Vitamin D Deficiency[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2015, 56(11):6433-6437.
- [6] Chung YS, Dong JC, Kang MI, et al. Vitamin D Repletion in Korean Postmenopausal Women with Osteoporosis[J]. Yonsei Medical Journal, 2016, 57(4):923-927.
- [7] Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation [J]. Osteoporosis International, 2015, 26(9):2223-2241.
- [8] Pelton K, Krieder J, Joiner D, et al. Hypercholesterolemia promotes an osteoporotic phenotype[J]. Am J Pathol, 2012, 181(3):928-936.
- [9] Wang YY, Zhang D, Jiang ZY, et al. Positive Association Between Betatrophin and Diabetic Retinopathy in Type 2 diabetes Patients [J]. Horm Metab Res. 2016, 48(3):169-173.
- [10] Al-Daghri NM, Rahman S, Sabico S, et al. Circulating betatrophin in healthy control and type 2 diabetic subjects and its association with metabolic parameters[J]. Journal of Diabetes & Its Complications, 2016, 30(7):1321-1325.
- [11] Chen X, Lu P, He W, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015, 100(1):96-100.
- [12] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 20(5):413-443.
- [13] Wilkinson CP, Rd FF, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. Ophthalmology, 2003, 110(9):1677-1682.
- [14] Yan L, Song Y, Tao L, et al. Prevalence of diabetic retinopathy among 13473 patients with diabetes mellitus in China: a cross-sectional epidemiological survey in six provinces[J]. BMJ Open, 2017, 7(1):e013199.
- [15] Liu L, Wu X, Liu L, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in mainland China: a meta-analysis [J]. Plos One, 2012, 7(9):e45264.
- [16] Zhang J, Upala S, Sanguankee A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis [J]. Can J Ophthalmol, 2017, 52(2):219-224.
- [17] He R, Shen J, Liu F, et al. Vitamin D deficiency increases the risk

- of retinopathy in Chinese patients with Type2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2014, 31(12):1657-1664.
- [18] Kono K, Fujii H, Nakai K, et al. Anti-Oxidative effect of Vitamin D analog on incipient vascular lesion in non-obese type 2 diabetic rats[J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37(2):167-174.
- [19] Ren Z, Li W, Zhao Q, et al. The impact of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-1 in the retinas of rats with diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(3):474-480.
- [20] Javanmard SH, Hasanpour ZH, Abbaspoor Z, et al. Aqueous concentrations of VEGF and soluble VEGF receptor-1 in diabetic retinopathy patients [J]. *J Res Med Sci*, 2012, 17(12):1124-1127.
- [21] Junling Fu, Cong Hou, Lujiao Li, et al. Vitamin D modifies the associations between circulating betatrophin and cardiometabolic risk factors among youths at risk for metabolic syndrome [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2016, 15(1):142.
- [22] Michaëlsson K, Wolk A, Byberg L, et al. The seasonal importance of serum 25-hydroxyvitamin D for bone mineral density in older women [J]. *Journal of Internal Medicine*, 2017, 281(2):167-178.
- [23] Tian L, Yu X. Lipid metabolism disorders and bone dysfunction-interrelate and mutually regulated (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):783-794.
- [24] Zielińska A, Maciulewski R, Siewko K, et al. Levels of betatrophin decrease during pregnancy despite increased insulin resistance, beta-cell function and triglyceride levels [J]. *Diabetes & Metabolism*, 2016, 42(6):409-415.
- [25] Alonso LC, Yokoe T, Zhang P, et al. Glucose infusion in mice: a new model to induce beta-cell replication [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7):1792-1801.
- [26] Cano DA, Rulifson IC, Heiser PW, et al. Regulated beta-cell regeneration in the adult mouse pancreas [J]. *Diabetes*, 2008, 57(4):958-966.
- [27] Rieck S, White P, Schug J, et al. The transcriptional response of the islet to pregnancy in mice [J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(10):1702-1712.
- [28] Wang Y Y, Zhang D, Jiang Z Y, et al. Positive Association Between Betatrophin and Diabetic Retinopathy Risk in Type 2 Diabetes Patients [J]. *Hormone & Metabolic Research*, 2016, 48(3):169-173.
- [29] Tseng YH, Yeh YH, Chen WJ, et al. Emerging regulation and function of betatrophin [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12):23640-23657.

(收稿日期: 2017-12-09; 修回日期: 2018-03-17)