

与正常人群比较 2 型糖尿病患者骨转换标志物特点及分析

李伟¹ 孔卓² 王志新¹ 王红¹ 邓微^{1*}

1. 北京积水潭医院内分泌科, 北京 100035

2. 北京积水潭医院检验科, 北京 100035

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018)09-1160-05

摘要: **目的** 研究 2 型糖尿病患者骨转换标志物的变化情况。 **方法** 选取 2 型糖尿病患者(822 例)为 T2DM 组;健康人群(821 例)为对照组。比较两组间的骨转换标志物【血钙,血磷(P),血磷碱性磷酸酶(ALP),总 I 型前胶原氨基端延长肽(tP1NP),I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX),骨钙素(OC),25 羟维生素 D(25OHD),甲状旁腺素(PTH)];并分析 T2DM 组上述指标与糖化血红蛋白(HbA1c),空腹血糖(FPG),糖尿病病程、年龄等指标的关系。同时根据《维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南(2014 年标准版)》将 T2DM 组患者按 25OHD 的水平分为维生素 D(VitD)充足(≥ 20 ng/mL)、VitD 不足($12 \sim 20$ ng/mL)和 VitD 缺乏(< 12 ng/mL)3 个亚组,比较分析 T2DM 患者不同维生素 D 水平的 3 个亚组各参数的差别。 **结果** T2DM 组的 β -CTX、OC、25OHD 水平均低于对照组($P < 0.05$),PTH 水平高于对照组($P < 0.05$)。T2DM 组中 OC 的主要影响因素有 tP1NP、 β -CTX、PTH、HbA1c(标准 $\beta = 0.533、0.256、0.163、-0.127, P < 0.05$); β -CTX 的主要影响因素有 OC、tP1NP、HbA1c、年龄(标准 $\beta = 0.415、0.215、-0.149、-0.077, P < 0.05$),25OHD 的主要影响因素有 Ca、HbA1c、PTH、P(标准 $\beta = 0.250、-0.149、-0.155、-0.130, P < 0.05$)。2 型糖尿病患者 VitD 充足组、VitD 不足组的 FPG、HbA1c 水平均低于 VitD 缺乏组($P < 0.05$),血钙水平均高于 VitD 缺乏组($P < 0.05$)。VitD 充足组、VitD 不足组的 PTH 水平均低于 VitD 缺乏组($P < 0.05$);三组间 tP1NP、 β -CTX、OC 无明显差异($P > 0.05$)。 **结论** 2 型糖尿病患者较正常人群 β -CTX、OC、25OHD 减低,PTH 升高;其改变独立于 25OHD 的变化;受到血糖代谢的影响。

关键词: 2 型糖尿病;骨转换标志物;骨质疏松症

A study of biochemical bone turnover markers in type 2 diabetes mellitus

LI Wei¹, KONG Zhuo², WANG Zhixin¹, WANG Hong¹, DENG Wei^{1*}

1. Department of Endocrinology, Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

2. Department of Clinical Laboratory, Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

* Corresponding author: Deng Wei, Email: dengwei95@163.com

Abstract: Objective To investigate the biochemical bone turnover markers in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods A total of 822 subjects with T2DM were enrolled in this study as the study group (T2DM group), and 821 healthy subjects were selected as the control group. The levels of bone turnover markers between the two groups were compared, including serum calcium (Ca), serum phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), total procollagen type I amino-terminal propeptide (tP1NP), β isomer of the C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX), osteocalcin (OC), 25 hydroxy vitamin D (25OHD), and parathyroid hormone (PTH). In T2DM group, the relationship between the bone turnover markers and levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), diabetic duration, and age were analyzed. According to the levels of 25OHD, T2DM patients were divided into 3 subgroups, sufficient vitamin D (VitD) group (≥ 20 ng/mL), insufficient VitD group (≥ 12 ng/mL but < 20 ng/mL), and deficient VitD group (< 12 ng/mL). The levels of bone turnover markers among 3 subgroups were compared. **Results** Compared with control group, T2DM group had lower levels of β -CTX, OC, 25OHD, and

higher levels of PTH (all $P < 0.05$). In T2DM group, the multiple linear regression analysis showed that OC was correlated with tP1NP, β -CTX, PTH, and HbA1c (standard $\beta = 0.533, 0.256, 0.163$, and -0.127 , respectively; all $P < 0.05$), β -CTX was correlated with OC, tP1NP, HbA1c and age (standard $\beta = 0.415, 0.215, -0.149$, and -0.077 , respectively; $P < 0.05$), and 25OHD was correlated with Ca, HbA1c, PTH, and P (standard $\beta = 0.250, -0.149, -0.155$, and -0.130 , respectively; $P < 0.05$). The analysis in subgroups showed that compared with deficient VitD subgroup, sufficient VitD subgroup and insufficient VitD subgroup had lower levels of FBG, HbA1c, and PTH, and higher levels of calcium (all $P < 0.05$). There were no significant differences in the levels of tP1NP, β -CTX, and OC among 3 subgroups. **Conclusion** Compared with normal people, patients with T2DM have lower levels of β -CTX, OC, and 25OHD, and higher levels of PTH. The change is independent of levels of 25OHD and is affected by blood glucose metabolism.

Key words: type 2 diabetes mellitus; biochemical bone turnover markers; osteoporosis

既往研究对糖尿病能否引起骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 结论并不一致,但近年来许多研究表明,糖尿病患者骨质疏松性骨折的风险明显高于普通人群,认为其是糖尿病在骨骼系统的重要并发症之一,所以将其命名为糖尿病性骨质疏松 (diabetic osteoporosis, DOP),但其形成的具体机制尚不清楚^[1-3]。既往研究结论并不一致的原因之一是日前临床上缺乏直接测定骨强度的理想方法,采用双能 X 线吸收法测定的骨密度值 (bone mineral density, BMD) 是诊断 OP、预测骨质疏松骨折风险及评价抗骨质疏松药物疗效的主要指标^[3]。然而, BMD 主要由骨骼内矿物质成分决定,不能反映骨骼内 I 型胶原等有机成分的变化情况;同时不能反映骨代谢短期内的变化,且对早期骨量减少不够敏感^[4]。而骨转换标志物 (biochemical bone turnover markers, BTMs) 不仅可灵敏地反映骨代谢的动态变化情况,还可用于监测抗 OP 药物的疗效,逐渐在临床中应用。但文献中针对糖尿病患者 BTMs 的研究尚不足,结论不一,尚需进一步研究证实。本研究比较 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 与非糖尿病人群 BTMs 变化情况,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2016 年度于北京积水潭医院就诊的 2 型糖尿病患者 (822 例,男性 410 例) 为 T2DM 组;健康人群 (821 例,男性 411 例) 为对照组。2 型糖尿病诊断符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断及分型标准;对照组人群行口服糖耐量试验测定空腹及餐后 2 h 静脉血糖除外糖尿病。T2DM 组及对照组排除标准: (1) 有糖尿病急性并发症; (2) 有甲状腺、垂体等内分泌疾病; (3) 有严重心、肺、脑、肝、肾、精神等疾病; (4) 有感染及肿瘤情况; (5) 近 6 个月来服用糖皮质激素、维生素 D、双膦酸盐等影响骨代谢的

药物; (6) 其他特殊性骨质疏松,如甲状旁腺功能亢进症、多发性骨髓瘤、遗传性骨病等。

将 T2DM 组患者按 25-羟维生素 D3 的水平分为 VitD 充足、VitD 不足和 VitD 缺乏 3 个亚组。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)》^[5]: 即充足: 25OHD ≥ 20 ng/mL; 不足: 25OHD 在 12 ~ 20 ng/mL; 缺乏: 25OHD < 12 ng/mL。

1.2 研究方法

本研究采用病例对照研究的方法,比较 T2DM 组与对照组患者的骨转换标志物【血钙 (serum calcium, Ca), 血磷 (serum phosphorus, P), 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP), 总 I 型前胶原氨基端延长肽 (total procollagen type I amino-terminal propeptide, tP1NP), I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (β isomer of the C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTX), 骨钙素 (osteocalcin, OC), 25 羟维生素 D (25 hydroxy vitamin D, 25OHD), 甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH)]; 并分析 DM 组上述指标与糖代谢指标【糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c), 空腹血糖 (fasting glucose, FPG)】、糖尿病病程、年龄等指标的关系。同时比较分析 T2DM 患者不同维生素 D 水平的 3 个亚组各参数的差别。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用 t 检验及方差分析,检验各变量的正态分布情况,正态数据应用 Pearson 线性相关分析,非正态分布应用 Spearman 线性相关分析,多因素分析采用多重逐步线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 组与对照组骨代谢指标及临床资料的

比较

两组研究对象 Ca、P、ALP 及 tP1NP 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1、表 2); 而 T2DM 组的 β -

CTX、OC、25OHD 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), PTH 水平高于对照组 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表 1 两组研究对象临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Clinical data of the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	N	年龄 (岁)	FPG (mmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	病程 (年)	HbA1c (%)
T2DM 组	822	56.8 ± 14.0	7.70 ± 3.02	2.30 ± 0.12	1.16 ± 0.25	5.58 ± 1.81	8.25 ± 2.33
对照组	821	55.8 ± 14.2	4.77 ± 0.93	2.31 ± 0.10	1.17 ± 0.26		
<i>t</i> 值		1.522	26.52	-0.571	-0.979		
<i>P</i> 值		0.128	<0.001	0.568	0.328		

表 2 两组研究对象骨转换标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Bone turnover markers of the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALP (IU/L)	tP1NP (ng/mL)	β -CTX (ng/mL)	OC (ng/mL)	25OHD (ng/mL)	PTH (pg/mL)
T2DM 组	64.54 ± 18.59	39.37 ± 17.15	0.39 ± 0.22	12.80 ± 5.28	14.26 ± 7.24	40.40 ± 17.00
对照组	63.30 ± 18.28	40.35 ± 18.18	0.41 ± 0.19	14.73 ± 6.40	17.61 ± 7.80	37.06 ± 15.47
<i>t</i> 值	1.331	-1.123	-2.018	-6.638	-8.974	4.177
<i>P</i> 值	0.183	0.262	0.044	<0.001	<0.001	<0.001
正常 参考值	40 ~ 150	15 ~ 52	<0.58	14 ~ 46	20 ~ 40	15 ~ 65

2.2 T2DM 组数据回归分析

对 T2DM 组研究对象的骨代谢指标进行多因素回归分析显示: OC 的主要影响因素有 tP1NP、 β -CTX、PTH、HbA1c (标准 $\beta = 0.533$ 、0.256、0.163、-0.127, $t = 16.417$ 、7.926、6.069、-4.704, $P < 0.05$); 25OHD 的主要影响因素有 Ca、HbA1c、PTH、P (标准 $\beta = 0.250$ 、-0.149、-0.155、-0.130, $t = 6.292$ 、-3.783、-3.918、-3.267, $P < 0.05$); β -CTX 的主要影响因素有 OC、tP1NP、HbA1c、年龄 (标准 $\beta = 0.415$ 、0.215、-0.149、-0.077, $t = 8.980$ 、4.722、-4.436、-2.353, $P < 0.05$); PTH 的主要影响因素有 OC、tP1NP、25OHD、Ca、P (标准 $\beta = 0.418$ 、-0.205、-0.177、-0.083、-0.192, $t = 7.206$ 、-

3.548、-4.285、-3.548、-4.717, $P < 0.05$)。

2.3 T2DM 患者不同维生素 D 水平亚组数据比较

维生素 D (vitamin D, VitD) 充足组、VitD 不足组的 FPG、HbA1c 水平均低于 VitD 缺乏组 ($P < 0.05$); VitD 充足组的 FPG 低于 VitD 不足组 ($P < 0.05$); 两组 HbA1c 无明显差异 ($P > 0.05$, 见表 3)。VitD 充足组、VitD 不足组的 Ca 水平均高于 VitD 缺乏组 ($P < 0.05$), VitD 充足组与 VitD 不足组的 Ca 无明显差异 ($P > 0.05$, 见表 3)。VitD 充足组、VitD 不足组的 PTH 水平均低于 VitD 缺乏组 ($P < 0.05$); 三组间 tP1NP、 β -CTX、OC 无明显差异 ($P > 0.05$, 见表 4)。

表 3 T2DM 患者不同维生素 D 水平亚组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Clinical data of the subgroups with different vitamin D levels in T2DM patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	N	年龄 (岁)	FPG (mmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	病程 (年)	HbA1c (%)
VitD 充足组	152	58.4 ± 12.6	7.19 ± 2.68 [*]	2.33 ± 0.11 [*]	1.13 ± 0.18	5.73 ± 1.58	8.30 ± 2.17 [*]
VitD 不足组	291	56.8 ± 13.6	7.61 ± 3.10 [*]	2.32 ± 0.11 [*]	1.17 ± 0.19	5.67 ± 1.67	8.54 ± 2.20 [*]
VitD 缺乏组	379	56.1 ± 14.8	7.96 ± 3.06	2.27 ± 0.12	1.17 ± 0.31	5.45 ± 1.98	9.30 ± 2.42
<i>F</i> 值		1.382	3.777	18.043	1.696	1.766	10.140
<i>P</i> 值		0.252	0.023	<0.01	0.184	0.172	<0.01

注: 与 VitD 缺乏组比较^{*} $P < 0.05$; 与 VitD 不足组比较[#] $P < 0.05$

Note: compared with deficient VitD subgroup^{*} $P < 0.05$; compared with insufficient VitD subgroup[#] $P < 0.05$

表 4 T2DM 患者不同维生素 D 水平亚组骨转换标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Bone turnover markers of the subgroups with different vitamin D levels in T2DM patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALP (IU/L)	tP1NP (ng/mL)	β -CTX (ng/mL)	OC (ng/mL)	PTH (pg/mL)
VitD 充足组	64.63 $\pm$ 20.23	37.19 $\pm$ 16.55	0.37 $\pm$ 0.20	12.77 $\pm$ 4.90	33.35 $\pm$ 13.39 *
VitD 不足组	63.52 $\pm$ 16.99	40.25 $\pm$ 17.00	0.39 $\pm$ 0.21	13.31 $\pm$ 5.08	35.35 $\pm$ 14.09 *
VitD 缺乏组	65.29 $\pm$ 19.08	39.58 $\pm$ 17.46	0.40 $\pm$ 0.22	12.43 $\pm$ 5.56	39.85 $\pm$ 16.73
F 值	0.748	1.638	1.336	2.269	12.691
P 值	0.473	0.195	0.264	0.104	<0.01

注:与 VitD 缺乏组比较 * $P < 0.05$; 与 VitD 不足组比较 # $P < 0.05$

Note: compared with deficient VitD subgroup * $P < 0.05$; compared with insufficient VitD subgroup # $P < 0.05$

3 讨论

流行病学调查显示,1 型糖尿病患者的 BMD 是减低,其骨量减少和 OP 的发病率为 48% 到 72%^[6]。对于 T2DM 患者,BMD 增高、降低或不变的结果国内外文献均有报道,但近来研究表明骨质疏松性骨折是糖尿病在骨骼系统的并发症之一,但具体机制不清楚^[1,3,7,8]。本研究发现,T2DM 人群的骨转换情况异于正常人群,其中 β -CTX、OC、25OHD 水平减低,PTH 水平升高,而 Ca、P、ALP 及 tP1NP 无明显改变。人体骨骼是由无机成分与有机成分共同组成,前者主要由钙离子与磷酸根离子组成的羟基磷灰石 $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$,后者主要为 I 型原胶原。tP1NP 为成骨细胞释放的 I 型原胶原聚合成 I 型胶原过程中的副产物,它的含量在一定程度上反映了骨形成的状态;而 β -CTX 则是 I 型胶原分解代谢过程中的产物,它的含量在一定程度上反映了骨吸收的状态^[9-11]。OC 是由成骨细胞分泌,沉积于骨基质中,主要功能是维持骨正常矿化速率,抑制异常的羟基磷灰石晶体的形成;在骨吸收及骨溶解时,沉积在骨基质中的 OC 就会游离出来,因此 OC 一方面能反映成骨细胞的活性,但在更大程度上反映的是骨转换的情况^[12,13]。ALP 广泛存在于多种器官组织,约 50% 在成骨细胞质膜中,ALP 通过水解磷脂释放无机磷,使局部磷浓度增加,促进骨矿化,是目前很常用的评价骨形成的指标^[14]。血清 Ca 及 P 反映体内钙离子与磷酸根离子的情况,一定程度上体现了体内形成羟基磷灰石的能力,二者受 PTH 及 1,25 双羟维生素 D $[1,25-(\text{OH})_2\text{VitD}]$ 的调节^[5,15]。可见 T2DM 人群其成骨状态较正常人群无明显差异,相对而言,影响骨吸收更显著。这可能是由于长期高血糖使体内产生过多的糖基化终末产物,引起白介素-6(IL6)、肿瘤坏死因子等炎症因子的增多,这些因子可以促进破骨细胞的成熟,导致骨吸收增

加^[16,17]。此外,胰岛素可以通过成骨细胞表面的胰岛素受体,可直接刺激成骨细胞,细胞内氨基酸蓄积、骨胶原及骨基质的合成分泌,而 T2DM 患者存在胰岛素分泌相对不足,使成骨细胞数目减少,成骨细胞合成和分泌骨钙素减少,使骨转换率下降;同时,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,由于成骨细胞与骨髓脂肪细胞均来源于骨髓间充质干细胞,两者存在负相关的平衡关系,骨髓脂肪细胞的增加会通过复杂的信号通路网 (PPAR γ 、Wnt、TGF- β 、OPG/RANKL 等) 抑制骨髓间充质干细胞向成骨细胞的转化,导致骨转换率下降^[18-20]。当 T2DM 患者血糖超过肾糖阈时,过多的葡萄糖从尿中排出,引起渗透性利尿,使钙、磷排泄增加,并阻碍肾小管对钙、磷的重吸收,使血钙浓度降低,刺激 PTH 分泌,骨钙动员,溶骨作用加强,代偿性维持血钙、磷处于正常水平^[21]。

1,25-(OH) $_2$ VitD 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。血循环中的 1,25-(OH) $_2$ VitD 被维生素 D 结合蛋白运输到肠道、肾脏和骨骼,与这些组织细胞内的维生素 D 受体结合;促进肠道对钙磷的吸收,促进肾小管内钙磷的重吸收,刺激成骨细胞,从而有利于骨骼矿化。此外,1,25-(OH) $_2$ VitD 还抑制 PTH 的合成,并通过成骨细胞间接作用于破骨细胞,从而影响骨形成和骨吸收,维持骨组织与血液循环中钙、磷的平衡。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^[5]。本研究显示糖尿病患者群 25OHD 水平减低,这与既往大量研究结果相符,考虑可能与糖尿病患者群室外活动减少、血糖代谢紊乱和饮食控制影响维生素 D 的吸收等因素相关;另外,也有研究显示维生素 D 缺乏本身就是糖尿病的易患因素^[22,23]。本研究回归分析显示,25OHD 水平

明显受到糖化血红蛋白的负相关影响,同时按照 25OHD 水平进行分层的 T2DM 亚组分析亦显示 VitD 充足组、VitD 不足组的血糖控制情况优于 VitD 缺乏组,以上均提示 T2DM 患者 25OHD 水平受到了长期血糖水平的影响。而 25OHD 水平的减低会引起 1,25-(OH)₂VitD 的下降,而后的缺少则会肠道吸收 Ca、P 的减少,引起继发性 PTH 升高及 OP。此外,有一些理论认为,T2DM 患者的骨代谢异常是由于维生素 D 减少所引起,但本研究亚组分析显示,不同 25OHD 水平的 T2DM 患者 β -CTX 及 OC 无显著性差异,提示 T2DM 人群的 β -CTX 及 OC 变化可能独立于 25OHD 水平变化,回归分析显示二者受到血糖控制水平的影响^[24,25]。

2 型糖尿病患者较正常人群 β -CTX、OC、25OHD 减低,PTH 升高;其改变独立于 25OHD 的变化;受到血糖代谢的影响。比较遗憾的是由于经费限制,本研究中的研究对象未行骨密度检查,无法进一步明确上述改变是否对 2 型糖尿病患者骨密度有直接影响。

【参 考 文 献】

- [1] 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.
- [2] Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture risk in type 2 diabetes: Update of a population-based study [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23:1334 - 1342.
- [3] Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18:427 - 444.
- [4] Delmas PD, Eastell R, Gamem P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2000, 11:S2-S17.
- [5] 中国老年学学会骨质疏松委员会维生素 D 学科组专家委员会. 维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南 (2014 年标准版) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9):1011-1030. Vitamin D working group of Osteoporosis Committee of China Gerontological Society. Application guideline for Vitamin D and bone health in adult Chinese (2014 Standard Edition) [J]. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(9):1011-1030. (in Chinese)
- [6] Danielson KK, Elliott ME, Le Caire T, et al. Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes [J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20:923-933.
- [7] Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture [J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 166:495-505.
- [8] Merlotti D, Gennari L, Dotta F, Lauro D, et al. Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20:683-690.
- [9] Seibel MJ. Nutrition and molecular markers of bone remodelling [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002, 5(5): 525-531.
- [10] 中华医学会骨科学分会骨质疏松学组. 骨质疏松性骨折诊疗指南 (2017 版) [J]. *中华骨科杂志*, 2017, 37(1):1-10. Bone science branch osteoporosis study group of the Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of osteoporotic fractures [J]. *Chin J Orthop*, 2017, 37(1):1-10. (in Chinese)
- [11] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病协会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017 版) [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐杂志*, 2017, 10(5):413-443. Chinese Medical Association of osteoporosis and bone mineral Disease Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2017) [J]. *Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res*, 2017, 10(5):413-443. (in Chinese)
- [12] 侯文芳, 肖文华, 洪天配. 骨质疏松症相关标志物实验室检查的发展与展望 [J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 140(11): 835-838. Hou WF, Xiao WH, Hong TP. Research progress in the laboratory examination of biomarkers associated with osteoporosis [J]. *Chin J Lab Med*, 2017, 140(11):835-838. (in Chinese)
- [13] Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteocalcin: skeletal and extraskelatal effects [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(6): 1149-1153.
- [14] 尚芳兰, 徐晶晶, 赫荣波, 等. 骨转换标志物在糖尿病中的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(4):541-547. Shang FL, Xu JJ, He RB, et al. Research progress on the application of bone turnover markers in diabetes [J]. *Chin J Osteoporos*, 2017, 23(4):541-547. (in Chinese)
- [15] 尹嘉晶, 彭永德. 糖尿病与骨质疏松 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(5):449-452. Yin JJ, Peng YD. Diabetes and osteoporosis [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2014, 30(5):449-452. (in Chinese)
- [16] Schwartz AV. Diabetes mellitus: does it affect bone [J]? *Calcified tissue international*, 2003, 73(6):515-519.
- [17] Zhiwu Zhang. Clinical significance of the level of serum TNF in Chin type 2 diabetes mellitus patients with osteoporosis [J]. *Jilin medical journal*, 2011, 32(30):6336-6337.
- [18] Del Fattore A, Capannolo M, Rucci N. Bone and bone marrow: the same organ [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 503(1):28-34.
- [19] Jin J, Wang L, Wang XK, et al. Risedronate inhibits bone marrow mesenchymal stem cell adipogenesis and switches RANKL/OPG ratio to impair osteoclast differentiation [J]. 2013, 180(1): e21-29.
- [20] Santos A, Bakker AD, de Bleeck-Hogervorst JM, et al. WNT5 induces osteogenic differentiation of human adipose stem cells via rho associated kinase ROCK [J]. *Cytotherapy*, 2010, 12(7): 924-932.
- [21] Xiang Zhu, Qiu Zhang. Diabetic Osteoporosis and its effect factors [J]. *Journal of Practical Diabetology*, 2006, 2(4):6-8.
- [22] 曾瑞翔, 张冰雨, 雷涛. 维生素 D 缺乏与糖尿病发病的相关研究进展 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(6):568-571. Zeng RX, Zhang BY, Lei T, et al. Research progress of the relationship between vitamin D deficiency and diabetes [J]. *Chin J Diabetes*, 2016, 24(6):568-571. (in Chinese)
- [23] 周晓春, 陈晓. 维生素 D 与 2 型糖尿病关系的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17(14):1577-1580. Zhou XC, Chen X. Research progress of relationship between Vitamin D and type 2 diabetes [J]. *Chin Gen Prac*, 2014, 17(14):1577-1580. (in Chinese)
- [24] Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus-Systematic review [J]. *Bone*, 2016, 82:69-78.
- [25] Gennari L, Merlotti D, Valenti R, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5):1737 - 1744.

(收稿日期:2018-02-06;修回日期:2018-03-27)