

· 论著 ·

绝经后 2 型糖尿病患者血清 25(OH)D、Leptin 与骨代谢的相关性

李琪 陈先丹 牟芝群 阳琰* 王哲 樊思桐 刘贝贝

遵义医学院附院内分泌科, 贵州 遵义 563099

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018)12-1612-05

摘要: **目的** 探讨绝经后 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)女性患者血清 25-羟维生素 D(25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D)、瘦素(leptin, LEP)水平与骨代谢之间的关系。**方法** 选取遵义医学院附属医院内分泌科住院的绝经后 T2DM 女性患者 130 例,根据骨密度分为骨量正常组(A组, $n=40$)、骨量减少组(B组, $n=45$)和骨质疏松组(C组, $n=45$),同期选取 50 名健康绝经后女性作为空白对照组(NC组, $n=50$)。收集所有受试者临床资料及生化指标,测定血清 25(OH)D、LEP、 β -胶原降解产物(β -Crosslaps, β -CTX)、I 型胶原 N-端前肽(N-aminoterminal propeptide of type I collagen, PINP)及骨钙素(bone gla protein, BGP)水平。Spearman 相关分析绝经后 T2DM 合并骨质疏松症(osteoporosis, OP)患者血清骨代谢指标的相关因素分析;Logistic 回归分析绝经后 T2DM 患者合并 OP 的影响因素。**结果** ①与 NC 组比较, A、B、C 三组中 25(OH)D、PINP、BGP 水平均明显降低,而 LEP、 β -CTX 水平明显升高($P<0.05$);②与 A 组比较, B 组、C 组中 25(OH)D、PINP 水平均明显降低,而 LEP、 β -CTX、BGP 水平明显升高($P<0.05$);③与 B 组比较, C 组中 25(OH)D、PINP 水平均明显降低,而 LEP、 β -CTX、BGP 水平明显升高($P<0.05$);Spearman 相关分析显示,血清 25(OH)D 与 PINP 呈正相关,与 β -CTX 呈负相关,与 BGP 无明显相关性;血清 LEP 与 PINP 呈负相关,与 β -CTX、BGP 无关;Logistic 回归分析显示 BMI、HbA1c、25(OH)D、LEP、PINP 与 β -CTX 均是绝经后 T2DM 患者合并骨质疏松的独立危险因素。**结论** 血清 25(OH)D 水平的降低及 LEP 水平的升高,可能共同参与了绝经后 T2DM 女性患者 OP 的发生发展。

关键词: 2 型糖尿病;绝经后女性;25-羟基维生素 D;瘦素;骨代谢

Correlation of serum 25(OH)D, leptin and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes

LI Qi, CHEN Xiandan, MOU Zhiquan, YANG Yan*, WANG Zhe, FAN Sitong, LIU Beibei

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

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

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the levels of serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), leptin (LEP) and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes. **Methods** A total of 130 postmenopausal women with T2DM were selected from Affiliated Hospital of Zunyi Medical College. They were divided into normal bone mass group (group A, $n=40$), osteopenia group (group B, $n=45$) and osteoporosis group (C group, $n=45$) according to bone mineral density. At the same time, 50 healthy postmenopausal women were selected as the blank control group (group NC, $n=50$). Clinical data and biochemical indexes of all subjects were collected, serum 25(OH)D, LEP, degradation products of collagen beta (β -Crosslaps, β -CTX), N-terminal propeptide of type I collagen (PINP) and osteocalcin (bone gla protein, BGP) levels were determined. Spearman correlation analysis was used to analyze related factors of bone metabolism in patients with T2DM and osteoporosis (OP) after menopause. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of OP in postmenopausal T2DM patients. **Results** ①Compared with the NC group, the levels of 25(OH)D and PINP in the A, B and C three groups decreased significantly, while LEP, β -CTX and BGP levels increased significantly ($P<0.05$); ②Compared with the A group, the levels of 25(OH)D and PINP

基金项目: 国家自然科学基金(81460168);遵义市联合基金[遵市科合社字(2018)63];遵义医学院学术新苗培养及创新探索专项基金[黔科合平台人才(2017)5733-043]

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

in groups B and C decreased significantly, while the levels of LEP, beta-CTX and BGP increased significantly ($P < 0.05$); ③ Compared with the B group, the levels of 25(OH)D and PINP in group C decreased obviously, but the levels of LEP, beta-CTX and BGP increased significantly ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum 25(OH)D positively correlated with PINP, negatively correlated with beta-CTX, and had no significant correlation with BGP. Serum LEP negatively correlated with PINP, but not related to beta-CTX and BGP. Logistic regression analysis showed that BMI, HbA1c, 25(OH)D, LEP, PINP, and beta-CTX were independent risk factors for osteoporosis in postmenopausal women. **Conclusion** The decrease of serum levels of 25(OH)D and the increase of LEP levels may lead to osteoporosis in postmenopausal women with T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus; postmenopausal women; 25-hydroxyvitamin D; leptin; bone metabolism

骨质疏松症(osteoporosis, OP)作为一种由多种原因引起的骨病,主要特点为骨量减少、骨组织显微结构破坏、骨强度减低、骨脆性增加而易于骨折。近年来绝经后女性并发 OP 的发病率呈明显上升趋势^[1]。研究表明^[2], 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与 OP 关系密切。高血糖水平、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)会造成绝经后女性骨代谢的改变,最终加速骨质疏松进程。瘦素(leptin, LEP)作为一种脂肪细胞合成与分泌的细胞因子,血清 25(OH)D 作为反映体内维生素 D 水平的代表物质,两者均与骨代谢密切相关^[3-4]。关于绝经后 T2DM 女性患者血清中 25(OH)D、Leptin 与骨代谢之间的关系研究,日前国内外尚未研究尚未完全阐明。因此,本文通过观察绝经后 T2DM 女性患者血清中 25(OH)D、LEP 及骨代谢指标的水平,旨在初步探讨三者之间的关系,为临床早期联合防治绝经后 T2DM 女性患者罹患 OP 提供一点新的思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 12 月至 2017 年 11 月在遵义医学院附属医院内分泌科住院的绝经后 T2DM 患者女性患者 130 例,年龄 50~75 岁,绝经年限 2~14 年。根据骨密度分为三组:T2DM 骨量正常组(A 组)40 例;T2DM 骨量减少组(B 组)45 例;T2DM 骨质疏松组(C 组)45 例;选取同期我院体检中心年龄相匹配的骨量正常的健康绝经后女性患者 50 例,年龄 48~75 岁,绝经年限 2~14 年。所有受试者试验当天停用所有药物,均接受双能 X 线骨密度仪行骨密度测定。所有受试者均签署知情同意书并通过遵义医学院伦理委员会批准。

1.1.1 纳入标准:①长期在遵义居住;②符合 1999 年世界卫生组织(WHO)制定的糖尿病诊断标准及分型;③无吸烟史及长期大量饮酒史。

1.1.2 排除标准:①严重器质性疾病及糖尿病急、慢性并发症(酮症酸中毒、高渗性非酮症糖尿病昏

迷、乳酸性酸中毒、低血糖昏迷、糖尿病合并大血管病变(心脏病、高血压、脑血管意外及下肢血管病变)、糖尿病合并微血管病变(糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病)及糖尿病合并神经病变;②既往患有严重的心、肝、肾等脏器疾病者;③患有类风湿性关节炎、甲状腺、骨肿瘤、垂体、甲状旁腺、肾上腺、性腺等影响骨代谢疾病者;④近 3 个月内采用激素替代治疗;⑤恶性肿瘤患者;⑥既往曾接受活性维生素 D、双膦酸盐、降钙素、雌激素受体调节剂和雌激素等影响骨代谢的药物治疗;⑦近 2 年患胃溃疡、克罗恩病、节段性小肠炎和慢性痢疾者等;⑧肿瘤患者及患有自身免疫系统疾病、结缔组织病者;⑨皮肤疾病无法接受阳光照射者。

1.1.3 骨质疏松诊断标准参照 1999 年 WHO 诊断标准:基于双能 X 线骨密度仪(DXA)测定:骨密度值低于同性别、同种族健康成人的骨峰值不足 1 个标准差属正常;降低 1~2.5 个标准差之间为骨量低下(骨量减少);降低程度等于和大于 2.5 个标准差为骨质疏松;骨密度降低程度符合骨质疏松诊断标准同时伴有一处或多处骨折时为严重骨质疏松。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的收集:收集年龄、病程、绝经年限,所有研究对象由专人测量身高、体重,计算体质指数(bone mass index, BMI) = 体重(kg) / 身高²。所有数据均录入数据库。

1.2.2 指标的检测:所有受试者禁食 10 h 后于清晨抽取静脉血标本,采用日立全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、己糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG);高效液相层析法测定糖化血红蛋白(HbA1c);化学发光法测定空腹胰岛素(FINS)水平,计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FBG × FINS / 22.5。采用 ELASA 法测定血清 LEP 水平(试剂盒购于 Roche Diagnostics GmbH),具体操作方法参照说明书;采用电化学发光法(仪器:罗氏 E160 试剂盒购于 Roche

Diagnostics GmbH) 测定甲状旁腺激素 (PTH)、25 (OH) D、BCP、PINP、 β -CTX 水平。

1.2.3 骨密度测定:采用法国 MEDILINK 公司生产的 DEXA (型号 OSTEOCORE3) 测定腰椎 (L_{1-4}) 正位、左右股骨近端包括股骨颈 (neck)、大转子 (trochanter) 及 Ward 三角区的骨密度 (bone mineral density, BMD), 单位以 g/cm^2 表示。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件包进行统计分析, 正态分布及接近正态分布的计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用方差分析, 基线不齐采用协方差进行处理; 变量之间的关系采用相关性分析; Logistic 回归分析绝经后 T2DM 女性合并 OP 的危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料与实验室指标比较

各组临床资料与实验室指标符合正态分布。①与 NC 组比较, A、B、C 组 HbA1c、HOMA-IR、PTH、TC、TG、LDL-C 水平均显著升高, 而 HDL-C 水平明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); ②与 A 组比较, B、C 组 HbA1c、HOMA-IR 水平均显著升高 ($P < 0.05$), 而 HDL-C 明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); ③与 B 组比较, C 组 HbA1c、HOMA-IR 水平均显著升高 ($P < 0.05$), 而 HDL-C 明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); ④A、B、C 三组之间病程 TC、TG、LDL-C 水平均无统计学意义 ($P > 0.05$); ⑤年龄、BMI、绝经年限四组组间比较均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组临床资料与实验室指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data and laboratory indexes between groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/n	年龄/y	病程/y	绝经年限/y	BMI/(kg/m^2)	HbA1c/%
NC	50	55.45 $\pm$ 8.70	-	8.26 $\pm$ 5.13	23.02 $\pm$ 2.28	4.12 $\pm$ 0.57
A	40	55.82 $\pm$ 6.33	8.46 $\pm$ 6.96	8.67 $\pm$ 4.87	22.97 $\pm$ 2.14	7.53 $\pm$ 1.92 *
B	45	56.71 $\pm$ 5.95	8.95 $\pm$ 7.38	8.97 $\pm$ 5.07	23.05 $\pm$ 1.95	8.22 $\pm$ 1.08 * #
C	45	56.32 $\pm$ 6.74	8.12 $\pm$ 8.53	9.01 $\pm$ 4.67	22.21 $\pm$ 2.23	9.05 $\pm$ 2.11 * # Δ

续表 1 各组临床资料与实验室指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Continued table 1 Comparison of clinical data and laboratory indexes between groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	HOMA-IR	PTH/(pg/mL)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)
NC	1.59 $\pm$ 0.83	20.31 $\pm$ 14.58	4.01 $\pm$ 0.56	1.21 $\pm$ 0.41	1.02 $\pm$ 0.56	1.61 $\pm$ 0.48
A	2.89 $\pm$ 1.37 *	36.78 $\pm$ 20.90 *	5.93 $\pm$ 1.19 *	2.56 $\pm$ 0.94 *	2.21 $\pm$ 0.98 *	1.06 $\pm$ 0.34 *
B	3.92 $\pm$ 0.87 * #	37.89 $\pm$ 24.56 *	6.04 $\pm$ 0.83 *	2.74 $\pm$ 1.28 *	1.99 $\pm$ 1.21 *	0.67 $\pm$ 0.28 * #
C	4.68 $\pm$ 2.23 * # Δ	38.98 $\pm$ 26.74 *	6.14 $\pm$ 1.13 *	2.83 $\pm$ 1.67 *	2.33 $\pm$ 0.63 *	0.34 $\pm$ 0.38 * # Δ

注: 与 NC 组比较, * $P < 0.05$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$; 与 B 组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.2 各组血清 25 (OH) D、LEP 及骨代谢指标比较

①与 NC 组比较, A、B、C 组 LEP、 β -CTX 水平均显著升高, 而 25 (OH) D、PINP、BCP 水平明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); ②与 A 组比较, B、C 组 LEP、 β -CTX、BCP 水平均显著升高 ($P <$

0.05), 而 25 (OH) D、PINP 明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); ③与 B 组比较, C 组 LEP、 β -CTX、BCP 水平均显著升高 ($P < 0.05$), 而 25 (OH) D、PINP 明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2, 图 1。

表 2 各组血清 25 (OH) D、LEP 及骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum 25 (OH) D, LEP and bone metabolism index between groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	BGP/(ng/mL)	β -CTX/(ng/mL)	PINP/(ng/mL)	25 (OH) D/(ng/mL)	Leptin/($\mu g/L$)
NC	29.94 $\pm$ 4.50	0.38 $\pm$ 0.06	50.35 $\pm$ 2.23	31.42 $\pm$ 4.34	4.53 $\pm$ 0.95
A	10.57 $\pm$ 7.83 *	0.59 $\pm$ 0.11 *	32.85 $\pm$ 2.81 *	27.76 $\pm$ 3.61 *	5.68 $\pm$ 0.87 *
B	15.63 $\pm$ 6.97 * #	0.73 $\pm$ 0.09 * #	24.23 $\pm$ 2.75 * #	20.76 $\pm$ 4.56 * #	7.21 $\pm$ 0.45 * #
C	18.89 $\pm$ 10.28 * # Δ	0.91 $\pm$ 1.01 * # Δ	16.60 $\pm$ 2.86 * # Δ	16.78 $\pm$ 3.01 * # Δ	8.97 $\pm$ 0.12 * # Δ

注: 与 NC 组比较, * $P < 0.05$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$; 与 B 组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.3 绝经后 T2DM 合并 OP 患者血清骨代谢标志物的相关因素分析

在校正年龄、BMI 因素前提下, 由于三种骨代谢指标均为非正态分布, 遂采用 Spearman 分析, 结果

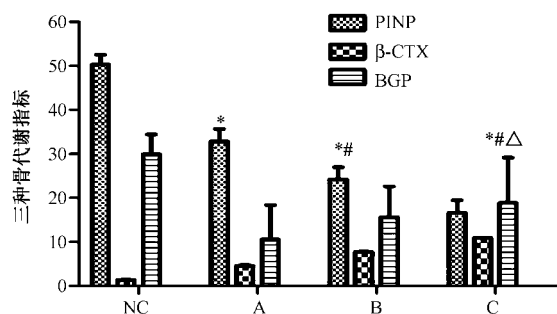


图1 四组骨代谢指标比较(与 NC 组比较, * $P < 0.05$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$; 与 B 组比较, Δ $P < 0.05$)

Fig. 1 Comparison of bone metabolism indexes in the four groups (vs NC group, * $P < 0.05$; vs A group, # $P < 0.05$; vs B group, Δ $P < 0.05$)

显示血清 25(OH)D 与 PINP 呈正相关($r = 0.144$, $P < 0.05$), 与 β-CTX 呈负相关($r = -0.190$, $P < 0.05$), 与 BGP 无明显相关性($r = -0.007$, $P > 0.05$); 血清 LEP 与 PINP 呈负相关($r = -0.184$, $P < 0.05$), 与 β-CTX、BGP 无关($r = 0.035$ 、 0.177 , $P > 0.05$)。见表 3。

表 3 绝经后 T2DM 合并 OP 患者血清骨代谢标志物的相关因素分析(r)

Table 3 Analysis of related factors of serum bone metabolic markers in postmenopausal T2DM patients combined with osteoporosis (r)

项目	25(OH)D		LEP	
	r 值	P 值	r 值	P 值
PINP	0.144	0.036	-0.184	0.038
β-CTX	-0.190	0.028	0.035	0.695
BGP	-0.007	0.872	0.177	0.054

2.4 绝经后 T2DM 合并骨质疏松危险因素的 Logistic 回归分析

以绝经后 T2DM 患者是否合并 OP 为因变量, 以病程、绝经年限、HDL-C、BMI、HbA1c、25(OH)D、Leptin、BGP、β-CTX、PINP 指标作为自变量, 行 Logistic 回归分析, 结果显示, BMI、HbA1c、25(OH)D、Leptin、β-CTX、PINP 是绝经后 T2DM 患者合并骨质疏松的独立危险因素。见表 4。

表 4 绝经后 T2DM 患者合并 OP 危险因素的 Logistic 回归分析
Table 4 Logistic regression analysis of risk factors for OP in postmenopausal women with T2DM

变量	β	Wald χ^2	P 值	OR(95% CI)
BMI/(kg/m ²)	-1.989	4.576	0.032	0.137(0.022~0.847)
HbA1c	1.360	11.093	0.001	3.902(1.750~8.628)
25(OH)D/(ng/mL)	-1.010	4.381	0.037	0.364(0.142~0.398)
Leptin/(μg/L)	0.043	4.923	0.027	1.044(1.005~1.084)
β-CTX/(μg/L)	2.021	8.681	0.003	7.548(1.967~28.962)
PINP/(μg/L)	-1.785	4.423	0.034	0.198(0.075~0.895)

3 讨论

T2DM 患者由于 IR、糖基化终末产物(AGEs)增加、长期高血糖水平以及各种并发症导致钙、磷等骨矿物质流失, 极易并发 OP^[5-6]。另一方面, 绝经后的 T2DM 女性患者由于体内雌激素水平的降低, 造成破骨细胞介导的骨小梁变细和断裂, 骨形成与骨吸收成失藕连状态。骨形成减慢, 进一步加快了 OP 的发展进程^[7]。研究报道^[8-9], Leptin 及维生素 D 在糖、骨代谢过程中发挥着重要的作用, 与 T2DM、OP 的发生及发展密切相关, 但具体机制尚不清楚。因此, 本研究通过观察绝经后 T2DM 患者血清 25(OH)D、Leptin 及骨代谢之间的相关性, 旨在初步探讨维生素 D、瘦素在绝经后 T2DM 女性患者合并 OP 发生发展过程中的作用。

双能 X 线骨密度仪测定骨密度被认为是目前诊断 OP 的金标准^[10]。骨密度是骨代谢不断变化发展的最终结果, 反应的是一段时间内骨量的总体情况, 尚不能反应体内骨代谢的动态变化, 而 OP 患者骨代谢的改变往往在骨密度改变之前。PINP、BGP 是常见的骨形成标志物^[11]。PINP 为成骨细胞合成成熟胶原过程中产生的前肽, 反映骨的合成代谢。β-CTX 是评价骨吸收最有价值标志物之一, 为国际指南推荐的吸收物质, 可预测绝经后女性的骨折风险^[12]。研究发现^[13], T2DM 组 β-CTX 水平明显高于 NC 组, 且 β-CTX 水平随着血糖、糖化血红蛋白的增高、胰岛素减低而增高。因此, 联合检测骨形成和骨吸收指标能够预测骨丢失率, 可用于鉴别个体是否存在快速骨丢失及易患 OP 的风险性。LEP 作为脂肪细胞分泌的一种激素样蛋白质, 研究发现高瘦素水平可能引发 OP, 机制有如下几点: LEP 通过 JAK2/SAT3/STAT5b 诱导信号传导因子 3 的表达, 抑制胰岛素的合成, 同时高 LEP 水平易诱发 IR, 共同导致 T2DM 的发生^[14-15]。T2DM 与 OP 的发生密切相关^[16]。本研究结果发现^[17]: 对照组较 A 组 LEP 水平显著升高且差异具有统计学意义。研究发现高水平 LEP 加速骨吸收, 抑制骨形成, 加速了 OP 的发生发展。本研究结果还发现^[18]: A、B、C 三组间 LEP、β-CTX 依次升高, 而 PINP 依次降低, 与上述研究结果相一致。BGP 在绝经后女性与骨密度相反呈上升趋势, 原因可能为在骨质疏松的早期, 新合成的 BGP 无法正常沉入骨矿, 而导致血液中含量增多。维生素 D 在骨代谢与糖脂代谢的发展进程中同样发挥着重要作用, T2DM 患者合并维生素 D 的

缺乏,会加速 OP 的发生发展^[19]。血清 25(OH)D 由于半衰期时间长,性质稳定,因此被视为反应体内维生素 D 水平的代表指标。低水平的血清 25(OH)D 水平导致 Ca、P 的吸收进一步下降,从而抑制了骨骼的骨化,导致骨量减少^[20];此外,25(OH)D 水平降低会导致或加重 IR,致使体内 AGEs 的水平升高,加速了骨吸收、抑制骨形成,进而导致 OP 的发生发展^[21]。本研究结果发现:血清 25(OH)D 与 PINP 呈正相关,与 β -CTX 呈负相关,与以上研究结果相一致。

本研究仍存在一定局限性。首先 T2DM 患者血糖控制程度及胰岛素水平会影响本文研究结果;其次相关骨代谢指标受到季节、时间及生活方式的影响性比较大;最后 25(OH)D 与 LEP 对糖、脂、骨三者均存在调节作用,可能会受到绝经后女性相关代谢干扰。今后可能需要进一步更细致的分组及分层设计的大样本流行病学调查来具体了解 25(OH)D、LEP 与骨代谢的具体作用机制。

综上所述,绝经后 T2DM 女性患者血清 25(OH)D 水平随着骨量减少到骨质疏松逐渐降低,LEP 水平则逐渐升高,且在绝经后 T2DM 女性合并 OP 患者中,血清 25(OH)D 水平与 LEP 均与骨代谢指标存在相关性。提示 25(OH)D、LEP 可能共同参与了绝经后 T2DM 患者合并 OP 的发生发展。因此,积极补充维生素 D,可能会降低血清 LEP 的水平,可能对绝经后 T2DM 女性患者防治 OP 具有一定的作用。

【参 考 文 献】

- [1] Diab DL, Watts NB. Postmenopausal osteoporosis[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013, 20(6):501-509.
- [2] Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss[J]. Radiol Clin North Am, 2010, 48(3):483-495.
- [3] Chen XX, Yang T. Roles of leptin in bone metabolism and bone diseases[J]. J Bone Miner Metab, 2015, 33(5):474-485.
- [4] Nemeth MV, Wilkens MR, Liesegang A. Vitamin D status in growing dairy goats and sheep: Influence of ultraviolet B radiation on bonemetabolism and calcium homeostasis[J]. J Dairy Sci, 2017, 100(10):8072-8086.
- [5] Lasco A, Morabito N1, Basile G, et al. Denosumab Inhibition of RANKL and Insulin Resistance in Postmenopausal Women with Osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int, 2016, 98(2):123-128.
- [6] Poudyal H, Brown L. Osteoporosis and its association with non-gonadal hormones involved in hypertension, adiposity and hyperglycaemia[J]. Curr Drug Targets, 2013, 14(14):1694-1706.
- [7] Pardhe BD, Pathak S, Bhetwal A, et al. Effect of age and estrogen on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women: a population-based study from Nepal[J]. Int J Womens Health, 2017, 25;9:781-788.
- [8] Vasilkova O, Mokhort T, Sharshakova T, et al. Leptin is an independent determinant of bone mineral density in men with type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol, 2011, 48(4):291-295.
- [9] Raška I Jr, Rašková M, Zikán V, et al. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Prague Med Rep, 2016, 117(1):5-17.
- [10] De Klerk G, Van der Velde D, Van der Palen J, et al. The usefulness of dual energy X-ray and laser absorptiometry of the calcaneus versus dualenergy X-ray absorptiometry of hip and spine in diagnosing manifest osteoporosis[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2009, 129(2):251-257.
- [11] Lumachi F, Orlando R, Fallo F, et al. Relationship between bone formation markers bone alkaline phosphatase, osteocalcin and amino-terminal propeptide of type I collagen and bone mineral density in elderly men. Preliminary results[J]. In Vivo, 2012, 26(6):1041-1044.
- [12] 丁瑞, 阳毅, 侯俊霞, 等. 骨形成指标 PINP 与骨吸收指标 β -CTX 在 2 型糖尿病合并骨质疏松作用的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 3(23):318-321.
- [13] Bothy A, Hermans M, Gruson D. Osteocalcin Testing in Type 2 Diabetes: Comparison of Two Fully Automated Immunoassays and Relevance for Risk Stratification[J]. Clin Lab, 2016; 62(3):395-399.
- [14] Laubner K, Kieffer TJ, Lam NT, et al. Inhibition of preproinsulin gene expression by leptin induction of suppressor of cytokine signaling 3 in pancreatic beta-cells[J]. Diabetes, 2005, 54(12):3410-3417.
- [15] Nourbakhsh M, Nourbakhsh M, Gholinejad Z, et al. Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2015, 75(2):183-188.
- [16] Miyake H, Kanazawa I, Sugimoto T. Association of Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers, and Vertebral Fractures with All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Calcif Tissue Int, 2018, 102(1):1-13.
- [17] Eleftheriou F, Takerda S, Ebihara K, et al. Serum Leptin level is a regulator of bone mass[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(9):3258-3265.
- [18] 王双, 李军, 李思源, 等. 骨钙素在 2 型糖尿病合并骨质疏松中意义的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2107, 4(23):469-472.
- [19] Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, et al. Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Menopause, 2016, 23(3):267-274.
- [20] Abbasi F, Blasey C, Feldman D, et al. Low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with defects in insulin action and insulin secretion in persons with prediabetes[J]. J Nutr, 2015, 145(4):71471-71479.
- [21] Phimpililai M, Pothacharoen P, Kongtawelert P, et al. Impaired osteogenic differentiation and enhanced cellular receptor of advanced glycation end products sensitivity in patients with type 2 diabetes[J]. Journal of Bone & Mineral Metabolism, 2017, 35(6):631-641.

(收稿日期: 2018-01-31;修回日期: 2018-03-18)