

· 论 著 ·

绝经后 2 型糖尿病患者 Irisin 水平分析

张子扬 罗丽娅 王哲 樊思桐 阳琰* 李琪

遵义医科大学附属医院内分泌科, 贵州 遵义 563000

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 08-1098-05

摘要: **目的** 通过检测绝经后初诊 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)不同骨量人群血清中鸢尾素(Irisin)、25 羟维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]水平,初步探讨其在绝经后初诊糖尿病患者骨量流失过程中的作用及意义。**方法** 选取在遵义医科大学附属医院内分泌科住院的绝经 T2DM 女性病人 150 例,根据骨密度(bone mineral density, BMD)分为 T2DM 骨量正常组(A 组,50 例)、T2DM 骨量减少组(B 组,50 例)、T2DM 骨质疏松组(C 组,50 例),收集同期医院体检中心相匹配的绝经后健康女性体检者为正常对照组(NC 组,50 例)。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, Elisa)测定所有受试者血清 Irisin 水平。运用 Pearson 相关分析绝经后 T2DM 合并骨质疏松(osteoporosis, OP)患者血清 Irisin 与 25(OH)D 的相关性;通过 Logistic 回归分析绝经后 T2DM 病人骨密度的影响因素。**结果** A 组与 B 组相比, BMD(Neck, L_{1-4})、Irisin 升高, LDL-C、FINS、HbA1c、FPG、HOMA-IR 明显降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$); Pearson 相关分析显示, Irisin 与 HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、LDL-C 均呈负相关,与 BMD(Neck, L_{1-4})、25(OH)D 呈正相关。**结论** 血清中 Irisin、25(OH)D 水平随着骨量流失而逐渐减低,推测其可能共同参与了绝经后女性发生糖代谢紊乱及骨量流失的过程。

关键词: 绝经后; 2 型糖尿病; 骨量; 鸢尾素

An irisin level analysis of postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Ziyang, LUO Liya, WANG Zhe, FAN Sitong, YANG Yan*, LI Qi

Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

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

Abstract: **Objective** To preliminarily explore the potential roles and significance of serum irisin and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] in the process of bone mass loss in postmenopausal initially diagnosed diabetic patients by detecting their levels in postmenopausal patients initially diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with different bone masses. **Methods** A total of 150 postmenopausal patients with T2DM admitted to our department of endocrinology were randomly assigned, depending on the bone mineral density (BMD), to the T2DM+normal bone mass group (Group A), T2DM+osteopenia group (Group B), or the T2DM+osteoporosis group (Group C), each including 50 patients; 50 matching postmenopausal healthy women receiving physical examination at our hospital over the same period were assigned to the normal control group (NC group). Serum irisin was determined using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for all the subjects. Pearson correlation analysis was performed to analyze the correlation between serum irisin and 25(OH)D in postmenopausal T2DM patients with osteoporosis (OP); Logistic regression analysis was performed to analyze the influencing factors for bone mineral density in postmenopausal T2DM patients. **Results** Compared with Group B, BMD (L_{1-4}), BMD (Neck) and irisin were increased, and LDL-C, FINS, HbA1c, FPG and HOMA-IR were significantly decreased in Group A, with statistically significant differences ($P < 0.05$); there were no significant differences between Group A and Group B in TC, TG or 25(OH)D ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis showed that irisin was negatively correlated with HbA1c, FPG, FINS, HOMA-IR and LDL-C, and positively correlated with BMD (Neck, L_{1-4}) and 25(OH)D. **Conclusion** Serum levels of Irisin and 25(OH)D decreased gradually with bone loss, suggesting that they may be jointly involved in the process of glucose metabolism disorder and bone loss in postmenopausal women.

Key words: postmenopausal women; type 2 diabetes mellitus; bone mass; irisin

基金项目: 国家自然科学基金(81460168); 贵州省自然科学基金资助项目[黔科合基础(2020)1Y314]; 遵义医科大学新苗培养及创新探索专项后补助课题[黔科合平台人才(2017)5733-043]; 遵义市联合基金[遵市科合社字(2018)63]

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

随着我国人口老龄化及生活方式的改变,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和骨质疏松(osteoporosis, OP)已成为常见的危害人类健康的两大慢性代谢性增龄性疾病^[1],由于其花费高、治疗效果差、并发症多,严重影响了我国绝经后女性群体的健康。绝经后 T2DM 女性由于体内雌激素水平降低,不可避免的会引起骨量减少,也更易于发生非暴力性骨折,致残率、致死率极高^[2]。Irisin 是脂肪组织分泌的一种在机体代谢过程中起着重要作用的新型肌肉因子。Irisin 能使白色脂肪组织“棕色化”,从而消耗更多的能量、减轻体重并改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)^[3]。维生素 D(vitamin D, VitD)是一种脂溶性类固醇激素的前体,经典作用最主要是体现在对钙、磷和骨代谢的调节上,且在糖脂代谢方面也发挥着一定的重要作用^[4]。25(OH)D 是人体血液循环中的维生素 D 最主要的一种存在形式,其血清中的浓度可代表机体内维生素 D 营养状态^[5]。关于绝经后 T2DM 合并不同骨量状态下血清中 Irisin、25(OH)D 水平变化及其相互关系如何,日前国内外未见相关研究报道。因此,本研究拟通过比较不同骨量状态下绝经后初诊 T2DM 女性血清中 Irisin、25(OH)D 水平的变化,分析它们之间的相互关系,旨在初步探讨其在绝经后女性糖代谢紊乱及骨量流失过程中的作用,为早期防治绝经后女性糖代谢紊乱及骨量流失提供新的思路。

1 材料及方法

1.1 研究对象

收集 2018 年 5 月至 2019 年 3 月于遵义医科大学附属医院内分泌科收治住院的正常绝经后 T2DM 女性病人 150 例,根据骨密度分为 T2DM 骨量正常组[A 组,50 例,年龄(52.0±1.2)岁]、T2DM 骨量减少组[B 组,50 例,年龄(51.9±1.3)岁]、T2DM 骨质疏松组[C 组,50 例,年龄(52.8±1.4)岁];收集同期医院体检中心年龄、性别相匹配的正常绝经后健康女性体检者作为正常对照组[NC 组,50 例,年龄(52.0±1.5)岁]。所有受试者均未接受任何药物及生活方式干预治疗,且均接受双能 X 线骨密度仪行骨密度测定。取得所有受试者的知情同意并通过遵义医科大学附属医院伦理委员会批准。

纳入标准:①符合根据 1999 年 WHO 糖尿病及分型诊断标准诊断为 2 型糖尿病患者;②骨质疏松症的诊断标准符合 2017 年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》;③

绝经后女性且停经时间≥1 年;④无严重器质性疾病及糖尿病并发症,无烟酒史;⑤正常对照组无糖尿病及骨质疏松家族病史。排除标准:①合并心、肝、肾等严重器质性或功能性疾病;②1 型糖尿病、其他特殊类型糖尿病、妊娠期糖尿病及糖尿病合并各种急性并发症者;③伴有各种感染性疾病、自身免疫性疾病、遗传性疾病及恶性肿瘤等;④伴有甲状腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症、库欣综合征、卵巢切除或早衰、成骨不全等导致骨量异常改变的疾病;⑤半年内服用过对骨代谢有影响的药物如糖皮质激素、维生素 D、雌激素、氟化物、钙剂、抗癫痫药物、双膦酸盐(近 1 年内)、噻唑烷二酮(时间大于 3 个月)等,骨折患者;⑥长期大量吸烟及饮酒者,神经性厌食、长期卧床、局部制动、偏瘫的患者;⑦妊娠、个人原因或其他因素而不配合检查者。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的收集:收集所有受试者的病史资料。所有受试者均安排专人进行身高、体质量指数(body mass Index, BMI)的测量。 $BMI = \text{体重} / (\text{身高})^2$ 。

1.2.2 一般血生化及糖代谢指标的检测:研究对象试验前必须禁食 12 h,禁饮 8 h,抽取空腹静脉血静置 1 h 后,3 000 r/min,离心 10 min 分离血清,标记后于-80℃低温冰箱保存。采用酶联免疫吸附法(Elisa,上海慧颖公司 DECO)检测 Irisin。采用电化学发光法测定空腹胰岛素(fasting plasma insulin, FINS)、25(OH)D,通过 Olympus(AU2700)全自动分析仪检测血脂(试剂为德国罗氏诊断配套试剂;LDL-C 批号:AUZ5638;HDL-C 批号:AUZ5523;TC 批号:AUZ5085;TG 批号:AUZ5132;),己糖激酶法测定 FPG(试剂购于贝克曼库特实验系统有限公司),高压液相色谱法测定 HbA1c,计算稳态模型胰岛素抵抗指数($HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$)。

1.2.3 骨密度测定:采用法国 MEDILINK 公司生产的 Medix90 DMS 测定腰椎(L₁₋₄)正位及左右股骨近端包括股骨颈(Neck)的骨密度(bone mineral density, BMD),单位:g/cm²。

1.3 统计学方法

所有符合正态分布的计量资料均用($\bar{x} \pm s$)描述,非正态分布资料均要进行对数转换后进行分析。多组间比较采用单因素的方差分析。两个因素之间的相关性采用 Pearson 相关性分析,对 T2DM 患者合并骨质疏松的危险因素采用 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床指标比较

四组间的年龄、BMI、HDL-C 差异均无统计意义 ($P>0.05$); A 组与 B 组相比, BMD (L_{1-4})、BMD (Neck)、Irisin 升高, LDL-C、FINS、HbA1c、FPG、HOMA-IR 明显降低, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$); TC、TG、25(OH)D 差异均无统计意义 ($P>0.05$); A 组与 C 组相比, HbA1c、HOMA-IR、FPG、LDL-C、FINS 均明显降低, BMD (L_{1-4})、BMD (Neck)、25(OH)D、Irisin 明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); TC、TG 差异无统计意义 ($P>0.05$); A 组与 NC 组相比, HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、LDL-C、TC、TG 水平明显升高, 25(OH)

D、Irisin、BMD (L_{1-4})、BMD (Neck) 明显降低, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$); B 组与 C 组相比, HbA1c、FPG、HOMA-IR、LDL-C、FINS 均降低, BMD (Neck)、BMD (L_{1-4})、25(OH)D、Irisin 明显升高, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$); TC、TG 差异均无统计意义 ($P>0.05$); B 组与 NC 组相比, HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、LDL-C、TC、TG 水平明显升高, BMD (L_{1-4})、BMD (Neck)、25(OH)D、Irisin 明显降低, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$); C 组与 NC 组相比, HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、LDL-C、TC、TG 水平明显升高, BMD (L_{1-4})、BMD (Neck)、25(OH)D、Irisin 明显降低, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1、表 2、图 1、图 2。

表 1 四组间一般临床资料水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general clinical data among four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/ <i>n</i>	年龄/年	HOMA-IR	BMI/(kg/m ²)	HbA1c/%
NC 组	50	52.0±1.5	1.19±0.26	23.57±2.71	5.12±0.31
A 组	50	52.0±1.2	2.51±0.79*	24.15±2.80	8.32±1.80*
B 组	50	51.9±1.3	3.64±0.83*#	23.62±2.98	9.81±1.92*#
C 组	50	52.8±1.4	4.89±0.98*#△	23.71±3.05	10.12±2.31*#△
组别	FPG/(mmol/L)	FINS/(mU/L)	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	
NC 组	5.27±0.42	12.35±6.68	1.24±0.25	2.63±0.45	
A 组	8.22±0.65*	25.85±11.34*	2.83±0.41*	5.81±1.20*	
B 组	9.14±0.62*#	28.63±12.35*#	2.45±0.73*	5.82±1.44*	
C 组	10.10±1.15*#△	30.14±15.23*#△	2.69±0.62*	5.85±1.58*	
组别	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	Neck/(g/cm ²)	L ₁₋₄ /(g/cm ²)	
NC 组	1.84±0.61	1.12±0.23	0.885±0.131	0.987±0.119	
A 组	1.79±0.58	2.48±0.37*	0.789±0.129*	0.812±0.113*	
B 组	1.46±0.51	3.86±0.54*#	0.612±0.134*#	0.701±0.088*#	
C 组	1.67±0.45	4.33±0.35*#△	0.514±0.134*#△	0.578±0.038*#△	

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

表 2 四组间 25(OH)D、Irisin 的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 2 Comparison of 25(OH)D and irisin among four groups ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

项目	NC 组	A 组	B 组	C 组
25(OH)D	26.21±5.23	16.02±2.35*	15.51±3.02*	10.42±2.52*#
Irisin	290.62±17.87	209.79±8.64*	144.39±19.52*#	108.77±16.98*#△

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

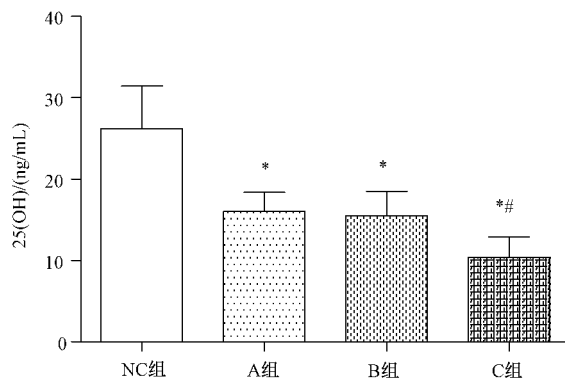


图 1 四组受试者 25(OH)D 水平的比较

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

Fig.1 Comparison of 25(OH)D levels among four groups of subjects

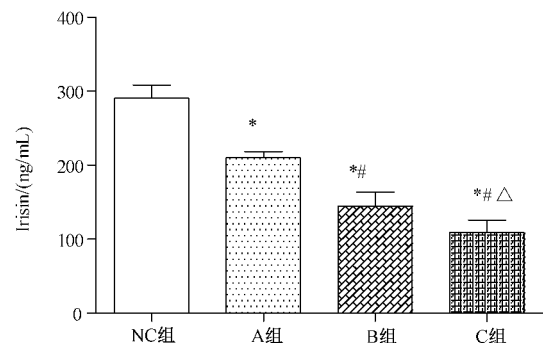


图 2 四组受试者 Irisin 水平的比较

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

Fig.2 Comparison of Irisin levels among four groups of subjects

2.2 血清 Irisin 水平与临床生化指标的 Pearson 相关性分析

血清 Irisin 与年龄、BMI、TC、TG、HDL-C 相关性无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、LDL-C 均呈负相关 ($r = -0.532$, $r = -0.373$, $r = -0.519$, $r = -0.514$, $r = -0.426$, $P < 0.05$), 与 BMD(Neck、 L_{1-4})、25(OH)D 呈正相关 ($r = 0.578$, $r = 0.458$, $r = 0.213$, $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 Irisin 与其它变量的相关分析

Table 3 Correlations analysis between Irisin and other variable

变量	Irisin	
	r 值	P 值
年龄	-0.198	0.061
BMI	0.121	0.092
HbA1c	-0.532	0.009
FPG	-0.373	0.004
FINS	-0.519	0.003
HOMA-IR	-0.514	0.004
TC	-0.187	0.056
TG	-0.175	0.068
HDL-C	0.049	0.714
LDL-C	-0.426	0.005
BMD(L_{1-4})	0.458	0.007
BMD(Neck)	0.578	0.003
25(OH)D	0.213	0.039

2.3 绝经后 T2DM 合并骨质疏松的 Logistic 回归分析

以 T2DM 患者为整体,以有无合并骨质疏松为因变量(有 = 1, 无 = 0),以 FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IR、TC、LDL-C、TG、HDL-C、25(OH)D、Irisin 为自变量,纳入多因素 Logistic 回归分析,进行各项指标之间相互校正。最后 7 个因素进入模型,LDL-C、FPG、FINS、HOMA-IR、HbA1c、25(OH)D、Irisin 为 T2DM 患者合并骨质疏松的影响因素,其中 FPG、FINS、HOMA-IR、HbA1c、LDL-C 是绝经后 T2DM 患者合并骨质疏松的独立危险因素,而 25(OH)D、Irisin 为其保护因素。见表 4。

表 4 T2DM 患者合并骨质疏松影响因素的 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of the influencing factors of osteoporosis in T2DM patients

变量	回归系数 β	Wald χ^2 值	P 值	OR	OR 95% CI
LDL-C/(mmol/L)	0.758	7.235	0.008	2.134	0.833~3.898
FPG/(mmol/L)	0.423	0.688	0.043	1.527	1.802~4.199
FINS/(mU/L)	0.732	4.875	0.033	2.079	0.929~4.014
HOMA-IR	1.363	4.936	0.028	3.908	0.865~13.199
HbA1c/%	2.068	6.357	0.015	7.909	0.643~40.257
25(OH)D/(ng/mL)	-0.243	7.835	0.006	1.275	0.660~0.932
Irisin/(ng/mL)	-0.096	1.175	0.021	0.909	0.763~1.083

3 讨论

T2DM 是当前世界第一大流行性疾病,可以引起很多并发症^[6]。随着我国人口老龄化程度的不断加剧,OP 的发病率明显上升^[7],绝经后 T2DM 合并 OP 发病率高,危害重,花费高,给社会及家庭带来巨大的经济负担。绝经后女性是普通人群里面特殊的一个群体,由于绝经后女性体内雌激素水平下降,不仅容易发生骨量流失,且流失速度较未绝经女性快,也容易发生糖代谢紊乱,而并发糖尿病^[8]。绝经后女性 OP 引起的骨质疏松性骨折危害大,致残率、致死率高,严重危害绝经后女性的健康,并且大多数绝经后女性在发生骨折后才被明确诊断,错过了最佳治疗时机。雌激素是维持女性健康的重要激素,绝经后女性雌激素水平降低,雌、雄激素水平紊乱可能诱发体内胰岛素抵抗,进而影响人群的健康及生活质量^[9]。雌激素作用于成骨细胞上的雌激素受体(ER),对于减少骨量的流失有一定作用。骨量减少使骨吸收增加,继发性的引起甲状旁腺功能亢进,加重骨量流失的过程。雌激素水平降低也会引起骨小梁的变细与断裂、骨形成的速度减慢,骨吸收大于骨形成,出现骨骼退行性病变、骨脆性增长,加重骨量减少甚至骨质疏松^[10]。维生素 D 的经典生理学作用是增加肠钙的吸收,使血清钙浓度增加从而影响体内的骨代谢,同时也参与了糖代谢的过程,因此,维生素 D 缺乏的人群容易罹患糖代谢紊乱及 OP^[11]。维生素 D 缺乏是糖尿病合并骨质疏松的独立危险因素之一。

2012 年,Spiegelman 实验室的有关学者率先发现并报道了一种新的“肌因子”Irisin(鸢尾素),作为新发现的因子,其命名起源于希腊神话中的彩虹女神 Iris,前期是 Boström 在小鼠肌肉组织中第一次被发现。在肌肉中表达形式为 III 型膜前体蛋白,即 FNDC5,然后通过蛋白水解的作用进一步生成 Irisin 后释放入血。由于 Irisin 具有“燃烧脂肪”等作用,有望用于糖尿病的治疗。Irisin 是一种新型的多肽,在人类和动物的生物学和生理学中发挥着极其重要的作用,还能改善胰岛素抵抗^[12-13]。血清 Irisin 是机体运动后从骨骼肌释放的主要激素,可增加脂肪组织能量的消耗^[14]。糖尿病伴骨量流失的病人 Irisin 水平升高与其代谢紊乱有关^[15]。有研究^[16-17]表明 T2DM 合并 OP 患者血清中 Irisin 水平明显减低。本研究显示,正常对照组、T2DM 骨量正常组、

T2DM 骨量减少组、T2DM 骨质疏松组四组血清中的 Irisin 水平逐渐减低,这与以上研究结果是一致的。Irisin 在糖代谢及骨代谢中发挥相当重要的作用^[18],但是,不同骨量状态下绝经后 T2DM 女性血清 Irisin、25(OH)D 水平变化情况以及它们相互之间的关系如何,目前国内外未见相关文献报道。本研究发现,Irisin 可能是绝经后初诊 T2DM 女性骨量流失的独立影响因素^[19]。本研究结果表明,血清中 25(OH)D 与 Irisin 呈正相关,与 HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、LDL-C 呈负相关。随着骨量流失,血清中 Irisin、25(OH)D 逐渐降低(正常对照组>T2DM 骨量正常组>T2DM 骨量减少组>T2DM 骨质疏松组),而 HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、LDL-C 水平逐渐升高(正常对照组<T2DM 骨量正常组<T2DM 骨量减少组<T2DM 骨质疏松组),故推测血清中 25(OH)D、Irisin 水平可以作为预测绝经后 T2DM 女性合并 OP 的危险因素。

综上所述,血清 Irisin、25(OH)D 降低,可能会引起机体糖脂代谢紊乱,而导致骨量流失,反之,骨量流失会进一步加重糖脂代谢紊乱,从而引起血清 Irisin、25(OH)D 水平的进一步减低,这样就形成了恶性循环。因此,关注绝经后女性患者糖、脂代谢的同时,应密切关注其血清中 Irisin、25(OH)D 水平,可能会对防治绝经后女性的糖代谢紊乱及骨质疏松有一定的作用,但其具体的作用机制有待于进一步研究和探索。

【参 考 文 献】

- [1] Miao X, Yonglan W, Wenxing W, et al. Association of LRP5 gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis in postmenopausal women[J]. International Journal of Clinical & Experimental Medicine, 2014, 7(1):247-254.
- [2] Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDG5 and Irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise [J]. Metabolism, 2012, 61(12): 1725-1738.
- [3] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis [J]. Nature, 2012, 481(7382): 463-468.
- [4] Yang Y, Liu B, Gao L, et al. Impact of 1,25(OH)₂D₃ on TG content in liver of rats with type 2 diabetes[J]. Acta Cirurgica Brasileira, 2018, 33(6):542-550.
- [5] Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(3):521-528.
- [6] Marin C, Luyten FP, Van BDS, et al. The impact of type 2 diabetes on bone fracture healing. [J]. Frontiers in Endocrinology, 2018, 9:6.
- [7] Milyani AA, Al-Agha AE, et al. Implication of topical steroids in the onset of osteoporosis[J]. 2018, 2018:1-5.
- [8] Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(3):377.
- [9] Kew J, Rees GL, Close D, et al. Multiplanar reconstructed computed tomography images improves depiction and understanding of the anatomy of the frontal sinus and recess[J]. Am J Rhinol, 2002, 16(2):119-123.
- [10] 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.
- [11] Kocot J, Dziemidok P, Kiełczykowska M, et al. Is there any relationship between plasma 25-hydroxyvitamin D₃, adipokine profiles and excessive body weight in type 2 diabetic patients? [J]. International Journal of Environmental Research & Public Health, 2017, 15(1):19.
- [12] El-Lebedy DH, Ibrahim AA, Ashmawy IO, et al. Novel adipokines vaspin and irisin as risk biomarkers for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes & Metabolic Syndrome Clinical Research & Reviews, 2018, 12(5):643-648.
- [13] Mahmoodnia L, Sadoughi M, Ahmadi A, et al. Relationship between serum irisin, glycemic indices, and renal function in type 2 diabetic patients[J]. Journal of Renal Injury Prevention, 2016, 6(2):88-92.
- [14] Rana KS, Pararasa C, Afzal I, et al. Plasma irisin is elevated in type 2 diabetes and is associated with increased E-selectin levels [J]. Cardiovascular Diabetology, 2017, 16(1):147.
- [15] Nakamura R, Okura T, Fujioka Y, et al. Serum fatty acid-binding protein 4 (FABP4) concentration is associated with insulin resistance in peripheral tissues, A clinical study [J]. PLoS One, 2017, 12(6):e0179737.
- [16] Shanaki M, Moradi N, Emamgholipour S, et al. Lower circulating irisin is associated with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes[J]. Diabetes & Metabolic Syndrome, 2017, 11:467-472.
- [17] Zhang C, Ding Z, Lv G, et al. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis [J]. Journal of Diabetes, 2016, 8(1):56-62.
- [18] Shoukry A, Shalaby SM, El-Arabi Bdeer S, et al. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. Lubumb Life, 2016, 68(7):544-556.
- [19] Chen JQ, Huang YY, Gusdon AM, et al. Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder[J]. Lipids in Health and Disease, 2015, 14:2.

(收稿日期:2019-05-27;修回日期:2020-04-08)