

2型糖尿病患者微血管病变与骨密度相关性研究

罗东斌* 张永 唐东鸣 侯大标 高健建

广州市中西医结合医院骨二科,广东 广州 510800

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 08-1131-05

摘要: 目的 探讨2型糖尿病患者微血管病变与骨密度的相关性。方法 本横断面研究共纳入2 170例2型糖尿病患者(包括1 188名绝经后女性和982名50岁男性)。根据24 h尿蛋白水平对这些受试者进行分组:一组(< 30 mg)、二组(30~299 mg)和三组(300 mg)。通过双能X射线吸收测定法评估其腰椎、髋部和股骨颈的骨密度。视网膜病的眼底照相和24 h尿蛋白作为2型糖尿病中微血管病的标志物。比较受试者的特征和骨密度。多变量分析用于研究骨密度与微血管病之间的关联。**结果** 第三组在两种性别中具有最低的骨密度水平。在调整年龄、体重指数、高血压、高脂血症、糖尿病状态、肝功能、肾功能、性激素和25(OH)维生素D后,多变量分析显示,微血管病变与女性骨密度呈负相关(腰椎: $r = -0.522, P < 0.001$;髋关节: $r = -0.301, P = 0.010$;股骨颈: $r = -0.314, P = 0.009$),男性未发现相关性。**结论** 绝经后女性2型糖尿病患者的微血管病变与骨密度之间呈负相关。

关键词: 24 h尿蛋白;骨密度;微血管病变;2型糖尿病

Correlation between the microangiopathy and bone mineral density in type 2 diabetic patients

LUO Dongbin*, ZHANG Yong, TANG Dongming, HOU Dabiao, GAO Jianjian

Department of Orthopaedics, Guangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangzhou 510800, China

* Corresponding author; LUO Dongbin, Email: 3326315703@qq.com

Abstract: Objective To observe the correlation between microangiopathy and bone mineral density in patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 2 170 patients with type 2 diabetes mellitus (1 188 postmenopausal females and 982 males aged 50 years) were included in our cross-sectional study. These patients were grouped according to 24-hour urine protein level; Group I (< 30 mg), Group II (30-299 mg) and Group III (300 mg). Bone mineral density of the lumbar spine, hip and femoral neck was evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry. Fundus oculi photography for diabetic retinopathy and 24-h urine protein for diabetic nephropathy were used as markers of microangiopathy in type 2 diabetes mellitus. Characteristics of the patients and bone mineral density were compared. Multivariate analysis was used to study the association between bone mineral density and microangiopathy. **Results** Group III had the lowest bone mineral density level in both genders. Multivariate analysis revealed that microangiopathy was negatively correlated with bone mineral density in females (lumbar: $r = -0.522, P < 0.001$; hip: $r = -0.301, P = 0.010$; femoral neck: $r = -0.314, P = 0.009$), but not in males, after adjustment for age, body mass index, hypertension, hyperlipidemia, diabetic status, hepatic function, kidney function, sex hormones and 25(OH) vitamin D. **Conclusion** These result demonstrated an independent negative correlation between microangiopathy and bone mineral density in postmenopausal female type 2 diabetes mellitus patients.

Key words: 24-h urine protein; bone mineral density; microangiopathy; type 2 diabetes mellitus

一些研究表明,血管系统退化可能会影响骨质量。一项包括103名受试者的研究^[1]显示,与骨质减少组和正常骨密度组相比,骨质疏松组的椎体灌

注指数显著下降。这提供了有利的证据,即血管变性可能影响骨骼健康。此外,许多先前的实验室研究^[2]表明血管生成促进了骨生成。有学者^[3]报道尿白蛋白-肌酐比(ACR)与女性腰椎和股骨颈的骨密度(bone mineral density, BMD)呈负相关。另一项调查^[4]显示,ACR与非糖尿病女性的非椎骨骨折

* 通信作者: 罗东斌, Email: 3326315703@qq.com

有关,对数转换 ACR 的 1 标准差(SD)值较高,男性骨折的相对风险为 1.01($P=0.94$),女性为 1.15($P=0.005$)。这些研究结果表明,血管系统可能会影响 BMD。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者易患血管病变,尤其并发微血管病变。糖尿病微血管疾病包括糖尿病性视网膜病和肾病。眼底照片和蛋白尿可反映出早期糖尿病微血管病的传统体征。24 h 尿蛋白是一种准确、方便、可靠的尿蛋白排泄量筛查方法^[5]。T2DM 患者的眼底摄影变化和 24 h 尿蛋白可能提供微血管病变的线索^[6]。然而,血管系统和骨病之间关联的临床证据是有限的。本研究将试图研究使用眼底照相变化和 24 h 尿蛋白定量作为替代性微血管病标志物,进而探讨微血管病变与 BMD 之间的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料

选取 2012 年 7 月至 2018 年 12 月在广州市中西医结合医院进行治疗的 2 型糖尿病患者资料。排除标准:患有肾病、感染、发烧或其他可能影响尿蛋白含量的病症;患有可能影响骨代谢异常的疾病,如风湿性关节炎和甲状旁腺功能亢进、糖尿病酮症酸中毒和高血糖高渗状态;服用可能影响骨代谢的药物如双膦酸盐。BMD、24 h 尿蛋白或未知绝经状态数据不完整的患者也被排除在外。

1.2 方法

1.2.1 收集一般资料:收集受试者的年龄、性别、糖尿病病程、月经史、既往病史和现在服用药物的信息。体质指数(body mass index, BMI)为体重除以身高平方的高度。如果报告女性患有自然绝经,则将女性定义为绝经后;高血压定义为收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg;如果总胆固醇(TC) >5.2 mmol/L,甘油三酯(TG) >1.7 mmol/L 或低密度脂蛋白(LDL) >3.4 mmol/L,则认为存在高脂血症;如果丙氨酸转氨酶(ALT) >40 U/L 或天冬氨酸转氨酶(AST) >40 U/L 或总胆红素 >17.1 $\mu\text{mol/L}$ 或结合胆红素 >5.0 $\mu\text{mol/L}$,则认为肝功能受损;如果血清肌酐 >186 $\mu\text{mol/L}$,则认为肾功能异常。

1.2.2 检测指标:隔夜禁食后收集受试者空腹静脉血液。通过葡萄糖氧化酶法测定空腹葡萄糖。通过高效液相色谱(HPLC)测量血红蛋白 A1C(HbA1C),变异系数(CV)为 1.11%。血浆胰岛素(Biosource, Nivelles, 比利时)通过免疫放射测定法

测定,测定内和测定间 CV 分别为 1.6%~2.2% 和 6.1%~6.5%, 2.3%~3.0% 和 3.5%~5.1%。稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)为空腹血糖(mmol/L)乘以空腹胰岛素(U/mL)除以 2.25。TC、TG、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)均通过电化学发光[酶联免疫吸附测定(ELISA)]方法测量。使用放射免疫测定法(RIA)测量血清骨钙蛋白、I 型胶原 C 末端端肽片段(β -CTX)和 25(OH)维生素 D。用常规自动分析仪(Modular DP analyzer, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)分析血清钙、磷、ALT、AST、总胆红素、结合胆红素、血清肌酐(Cr)、雌二醇和睾酮。

1.2.3 微血管病变检测:微血管病变使用眼底摄影获取,对具有可用眼底照片的患者评估糖尿病性视网膜病变。糖尿病视网膜病变微动脉瘤形成的诊断标准为出现视网膜内出血,视网膜毛细血管无灌注,棉花斑点,出血数量增加,静脉异常和视网膜内微血管异常(IRMA)。照片由经验丰富的眼科医生操作 Digital Retinal CR-2.3 摄取。收集受试者 24 h 尿蛋白,使用来自 Beckman Coulter(Fullerton, CA, USA)的试剂和校准器,通过自动比浊法免疫化学方法测量 24 h 蛋白尿(mg)。在每次分析运行中使用内部参考样品。由于 24 h 尿蛋白比眼底照相变化的等级更客观,因此用它来表示多变量分析中微血管病的程度。微血管病的严重程度分级如下:①0 级:无糖尿病微血管病(无糖尿病视网膜病变);②1 级:糖尿病视网膜病变,24 h 尿蛋白 <30 mg;③2 级:糖尿病视网膜病变和 24 h 尿蛋白 30~299 mg;④3 级:糖尿病视网膜病变和 24 h 尿蛋白 ≥ 300 mg。

1.2.4 骨密度检测:使用 Hologic QDR 4500 W 型骨密度仪测量受试者腰椎(L₁₋₄)、髌部和股骨颈的 BMD。所有 BMD 扫描均在由训练有素的技术人员按照标准程序在相同参数设置下操作的相同设备上。进行。双能 X 射线吸收测定(DXA)装置提供 BMD(g/cm^2)和 T 值或 Z 值。根据世界卫生组织的诊断标准,将骨质疏松症定义为低于年轻成人平均值的 2.5 SD,即 T 值 <2.5 SD。

1.3 统计学分析

正态分布数据表示为均数 \pm 标准差,非正态分布数据表示为中位数(四分位数间距,IQR),分类变量表示为百分比。所有分析均使用 SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)进行,并且由于一些生理差异而按性别分层。使用连续和同质变量的方差分析(ANOVA),非均匀变量的非参数检验(Kruskal-

Wallis 检验)和分类变量的 χ^2 进行三组比较。多变量分析用于分析腰椎、髋关节和股骨颈BMD与其他变量之间的关系。在该模型中,输入高血压、高脂血症、糖尿病状态、肝和肾功能、性激素、25(OH)维生素D和微血管病。 $P < 0.05$ 表示比较差异具有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入2170名受试者,包括982名男性和1188名女性。受试者人口统计学和基线特征如表1所示。在男性中,第一组有171名,第二组有687名,第三组有124名。三组受试者的年龄、SBP、糖尿病病程、血清肌酐和TC比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

在男性和女性中,三组受试者骨质疏松症患者的比例有显著差异(男性: $P = 0.006$,女性: $P < 0.001$)。较高的24h尿蛋白含量与较大比例的骨质疏松症患者相关。第三组的男性和女性在腰椎、髋部和股骨颈的BMD分别显著低于第二组或第一组的男性和女性($P < 0.05$),见图1。男性和女性三组间进行比较,钙、磷、睾酮和骨钙素的差异无统计学意义(表2)。第三组男性和女性的25(OH)VD水

平显著低于第二组或第一组(P 均 < 0.05)。此外,第三组女性的雌二醇或 β -CTX显著高于第二组或第一组女性($P < 0.05$)。

最后,获取了661名受试者完整的眼底摄影数据。其中有480人被诊断患有糖尿病视网膜病变,253例患者没有糖尿病视网膜病变。在这些受试者中,微血管病变与女性的BMD呈负相关。多变量分析显示,年龄与男性髋关节BMD($r = -0.239$; $P = 0.018$)和股骨颈($r = -0.307$; $P = 0.003$)呈负相关,且仅与女性髋关节BMD呈负相关($r = -0.313$; $P = 0.016$),见表3。BMI仅与男性腰椎BMD呈正相关($r = 0.266$; $P = 0.021$),而高血压仅与女性腰椎BMD呈负相关($r = -0.233$; $P = 0.027$)。此外,总睾酮与髋部BMD($r = -0.352$; $P = 0.002$)和男性股骨颈呈负相关($r = -0.372$; $P = 0.002$)。

此外,本研究结果表明,在调整年龄、BMI、高血压、高脂血症、糖尿病状态、性激素和25(OH)维生素D后,微血管病变与绝经后糖尿病女性的髋关节($r = -0.301$, $P = 0.010$)和股骨颈($r = -0.314$, $P = 0.009$)及腰椎BMD呈独立的负相关($r = -0.522$, $P < 0.001$),而在男性中没有观察到这种相关性。

表1 研究人群的人口统计学和基线特征

Table 1 Demographic and baseline characteristics of the study population

	男性(n=982)				女性(n=1188)			
	第一组	第二组	第三组	P值	第一组	第二组	第三组	P值
人数	171	687	124		201	809	178	
年龄/岁	61 (16)	63 (16)	62 (14)	0.006	66 (20)	66 (18)	72 (17)	<0.001
BMI/(kg/m ²)	24.28±3.53	24.22 (4.78)	24.42±3.04	0.420	24.85± 3.91	24.49 (4.76)	24.24 (4.46)	0.237
SBP/mmHg	133.0 (30.0)	130.0 (21.0)	145.3± 20.8	0.002	133.0 ± 14.2	134.5 ± 19.57	140.0 (36.0)	0.018
DBP/mmHg	80.0 (7.2)	80.0 (13.0)	80.0 (14.0)	0.067	77.5 (12.0)	75.1 ± 10.94	76.0 ± 11.5	0.867
患糖尿病时间/年	10.0 ± 7.25	9.25 (9.79)	11.0 (10.0)	0.001	10.5 ± 7.7	10.0 (10.0)	12.0 (12.0)	0.010
HbA1c/%	8.91 ± 1.95	8.80 (3.37)	9.10 (2.70)	0.650	7.86 ± 1.68	8.60 (3.30)	9.72 ± 1.90	0.128
HOMA-IR	2.94 (4.31)	3.66 (4.47)	3.84 (5.86)	0.104	3.56 (2.58)	4.00 (5.67)	5.23 (9.21)	0.007
ALT/(U/L)	16.90 (7.73)	17.30 (15.20)	18.30 (13.30)	0.943	16.05 (9.77)	15.90 (10.52)	12.40 (8.35)	0.011
Cr/(μmol/L)	76.75 (19.15)	73.95 (22.65)	84.70 (40.30)	< 0.001	56.90 (15.72)	56.25 (18.30)	76.39 (46.85)	< 0.001
TC/(mmol/L)	4.58 ± 1.06	4.28 (1.25)	4.30 ± 1.15	0.013	4.90 ± 1.05	4.89 (1.41)	4.81 (1.36)	0.083
TG/(mmol/L)	1.79 ± 1.02	1.26 (0.93)	1.35 (0.61)	0.069	1.47 (1.23)	1.46 (0.98)	1.80 (1.53)	0.480
胰岛素促分泌素/%	15.2	15.1	13.7	0.915	17.4	16.7	14.6	0.739
二甲双胍/%	12.9	12.7	13.7	0.950	11.9	14.6	11.2	0.371
α-葡萄糖苷酶抑制剂/%	14.6	13.8	3.0	0.962	12.4	17.6	16.9	0.217
噻唑烷二酮类/%	2.3	4.1	4.0	0.558	3.0	6.8	3.9	0.061
骨质疏松症/%	6.6	13.2	22.0	0.006	26.9	31.6	53.1	<0.001

表2 受试者生化指标

Table 2 Biochemical profile of the patients

	男性 (n=982)				女性 (n=1 188)			
	第一组	第二组	第三组	P 值	第一组	第二组	第三组	P 值
钙/(mmol/L)	2.22 ± 0.09	2.22 (0.15)	2.19 (0.14)	0.479	2.24 (0.15)	2.27 ± 0.12	2.25 ± 0.14	0.159
磷/(mmol/L)	1.22 ± 0.18	1.19 (0.24)	1.16 (0.29)	0.617	1.27 ± 0.24	1.25 (0.23)	1.21 (0.25)	0.284
雌二醇/(pmol/L)	106.46 ± 39.26	103.10 (56.70)	103.30 (59.1)	0.372	33.91 (33.83)	29.27 (34.77)	43.88 (38.84)	0.040
睾酮/(nmol/L)	14.43 ± 6.13	13.80 (7.45)	14.12 ± 7.12	0.415	0.61 (0.68)	0.64 (0.54)	0.75 (0.43)	0.482
骨钙素/(ng/mL)	11.53 (5.76)	11.77 (6.26)	11.58 (7.57)	0.958	14.49 ± 4.23	14.22 (7.21)	14.67 (9.20)	0.595
β-CTX/(ng/mL)	0.33 (0.27)	0.33 (0.29)	0.32 (0.35)	0.794	0.38 ± 0.14	0.39 (0.32)	0.44 (0.23)	0.045
25(OH)维生素 D/(nmol/L)	49.00 (28.50)	44.00 (24.00)	39.0 (25.0)	0.005	49.00 (25.00)	45.00 (24.00)	42.00 (17.00)	0.006

表3 受试者 BMD 与其他变量之间相关性的多变量分析

Table 3 Multivariate analysis of the correlation between BMD and other patient variables

参数	男性						女性					
	L ₁₋₄ BMD		髋部 BMD		股骨颈 BMD		L ₁₋₄ BMD		髋部 BMD		股骨颈 BMD	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	-0.043	0.664	-0.239	0.018	-0.307	0.003	-0.217	0.052	-0.313	0.016	-0.259	0.052
体重指数	0.266	0.021	0.158	0.163	0.069	0.547	-0.012	0.903	0.090	0.429	-0.035	0.766
高血压	0.154	0.113	0.114	0.237	0.129	0.187	-0.233	0.027	-0.024	0.838	-0.010	0.936
高脂血症	0.023	0.813	-0.064	0.508	-0.085	0.384	-0.006	0.955	0.036	0.757	-0.067	0.573
糖尿病状态	0.152	0.110	0.071	0.452	0.009	0.924	0.121	0.216	0.187	0.100	0.073	0.529
肝功能	-0.048	0.593	-0.140	0.889	-0.014	0.875	-0.048	0.625	-0.094	0.408	-0.095	0.414
肾功能	0.080	0.409	-0.085	0.379	-0.142	0.146	-0.021	0.841	0.005	0.967	-0.045	0.708
性激素	-0.225	0.050	-0.352	0.002	-0.372	0.002	-0.120	0.245	-0.114	0.342	-0.084	0.492
25(OH)维生素 D	0.046	0.630	0.026	0.779	0.059	0.538	0.047	0.643	0.151	0.201	0.149	0.218
微血管病变	-0.035	0.717	-0.124	0.195	-0.108	0.261	-0.522	<0.001	-0.301	0.010	-0.314	0.009

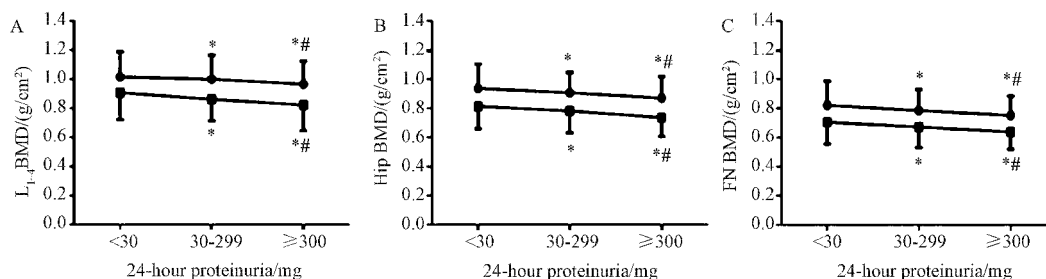


图1 男性和女性不同蛋白尿组的 BMD A: 三组腰椎 BMD 差异; B: 三组髋部 BMD 差异; C: 三组股骨颈 BMD 差异。

注: ■代表男性, □代表女性。与第一组相比, * $P < 0.05$; 与第二组相比, # $P < 0.05$ 。

Fig.1 BMD among different proteinuria groups in males and females A: The difference of BMD (g/cm^2) at lumbar spine among three groups; B: The difference of BMD at hip among three groups; C: The difference of BMD at femoral neck among three groups.

3 讨论

本研究结果表明, BMD 在腰椎、髋部和股骨颈处最低, 并且在 24 h 尿蛋白浓度最高的 T2DM 患者(男性和绝经后女性)中, 骨质疏松症的发生率最高。也有可能三组中的 BMD 受到降糖药物的影响。已有研究表明二甲双胍可以增加糖尿病患者的

BMD, 而噻唑烷二酮可以降低糖尿病患者的 BMD 并增加其骨折风险^[7]。

然而, 本研究中观察到两组抗糖尿病药物处方比较差异无统计学意义, 这表明由于抗糖尿病药物治疗, 本次研究人群中三组 BMD 的差异不大。BMD 由不同因素决定。在以往研究中, 年龄与 BMD 呈负相关^[8]。本次研究证实了这些结果(表

3)。本研究同时发现,高 BMI 对 BMD 具有轻微保护作用,也与其他研究中的发现类似。此外,高血压和糖尿病是已知的骨骼危险因素。性激素是众所周知的 BMD 保护因子。然而,本研究中多变量分析显示,男性的总睾酮与 BMD 呈负相关,而女性的雌二醇与 BMD 无相关性。

本研究结果与性激素是骨骼健康的公认因素相冲突。推测可能归因于以下因素:本研究检测的性激素是总睾酮和雌二醇,其包括游离形式和与性激素结合球蛋白(SHBG)结合的部分。在大多数研究中,男性中的游离睾酮、SHBG 和总睾酮与 BMD 的相关性不同^[9-10]。在女性中发现了类似的结果。推测本研究中使用的总睾酮和雌二醇可能部分解释了此次研究结果与其他研究的差异。日前研究的人群由糖尿病患者组成,而大多数研究表明,非糖尿病患者的性激素和 BMD 之间存在明显的相关性。此次研究人群的空腹血糖水平异常可能会减弱这种相关性,在其他研究中也发现了类似的结果^[11-12]。

年龄、BMI、高血压、高脂血症、糖尿病状态、肝功能、肾功能、性激素、维生素 D 和微血管病变都包括在多变量分析中,本结果显示,这些受试者(661名)中微血管病变与女性 BMD 独立且呈负相关。BMD 与绝经后女性 T2DM 患者的微血管病变呈负相关,而男性 T2DM 患者则没有这种相关性。此外,作为骨吸收标志物的 β -CTX 在第三组中最高,其代表最高的骨吸收水平。因此,笔者认为微血管病变与绝经后妇女的骨质流失有关。然而,性别差异的潜在机制尚不清楚。可以推测,不同的性激素直接导致 BMD 本身的差异。绝经后妇女的骨质丢失比同龄男性快 1.7 倍。女性血管系统对 BMD 的不利影响比男性更敏感。

当然,本研究也存在一定的局限性。首先,此次研究中的生物标志物都是受许多因素影响的临床参数,应进行组织病理学研究以支持研究结论;其次,这只是一项横断面研究,强调绝经后妇女患有糖尿病性微血管病变的骨质流失现象,并且无法在微血管病变与 BMD 之间建立因果关系。因果关系和潜在机制仍有待阐明;另外,24 h 尿蛋白是评估血管病变的间接标志物。在未来的研究中,应使用更直接的评估血管功能的工具,如运用功能性灌注磁共振成像(MRI)技术来评估血管功能与 BMD 之间的关联。

综上,本研究结果表明绝经后 T2DM 患者的 BMD 与微血管病变呈负相关,但是男性中未发现这种相关性,今后需要开展更多的前瞻性研究来证实这一点。

【参 考 文 献】

- [1] Dietrich O, Geith T, Reiser MF, et al. Diffusion imaging of the vertebral bone marrow [J]. *Nmr in Biomedicine*, 2017,30(3): e3333.
- [2] Clarkin CE, Gerstenfeld LC. VEGF and bone cell signalling: an essential vessel for communication? [J]. *Cell Biochemistry & Function*, 2013,31(1): 1-11.
- [3] Zhong N, Zhang Y, Pu X, et al. Microangiopathy is associated with bone loss in female type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2018, (3): 1479164118779386.
- [4] Lone JR, Trond J, Lui A, et al. Albuminuria and risk of nonvertebral fractures [J]. *Archives of Internal Medicine*, 2007, 167(13): 1379-1385.
- [5] Association AD. Standards of medical care in diabetes—2013 [J]. *Diabetes Care*, 2013,36(Suppl 1): S11-S66.
- [6] Strickland AL, Rossetti HC, Peshock RM, et al. Urinary albumin to creatinine ratio as potential biomarker for cerebral microvascular disease [J]. *Current Neurovascular Research*, 2014,11(3): 242-247.
- [7] Anagnostis P, Siolos P, Christou K, et al. The effect of antidiabetic medications on the cardiovascular system: a critical appraisal of current data [J]. *Hormones*, 2018,17(1): 1-13.
- [8] Havill LM, Mahaney MC, Teresa LB, et al. Effects of genes, sex, age, and activity on BMC, bone size, and areal and volumetric BMD [J]. *Journal of Bone & Mineral Research*, 2010,22(5): 737-746.
- [9] Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology [J]. *Physiological Reviews*, 2017,97(1): 135.
- [10] Frih B, Mkacher W, Bouzguenda A, et al. Effects of listening to Holy Qur'an recitation and physical training on dialysis efficacy, functional capacity, and psychosocial outcomes in elderly patients undergoing haemodialysis [J]. *Libyan Journal of Medicine*, 2017,12(1): 1372032.
- [11] Sakkiah S, Wang T, Zou W, et al. Endocrine disrupting chemicals mediated through binding androgen receptor are associated with diabetes mellitus [J]. *International Journal of Environmental Research & Public Health*, 2018,15(1): 25.
- [12] 王贺,阳琰,张国豪,等.2型糖尿病患者下肢血管病变与血清 25 羟维生素 D 及骨密度的相关性[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017,23(11): 1401-1404,1424.

(收稿日期:2019-06-10;修回日期:2019-10-09)