

· 论 著 ·

中老年 2 型糖尿病周围神经病变患者骨代谢指标变化研究

李璟¹ 杨丹¹ 姚衢¹ 童梦霞¹ 高琳¹ 黄琦² 张晗¹ 王茜¹ 章莹¹ 张琳¹ 袁晓英¹ 廖鑫^{1*}

1.遵义医科大学附属医院内分泌科,贵州 遵义 563099

2.遵义医科大学附属医院核医学科,贵州 遵义 563099

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 01-0026-05

摘要: 目的 探讨中老年 2 型糖尿病合并周围神经病变与骨代谢指标 β -CTX、PINP 之间的相关性。方法 选取遵义医科大学附属医院内分泌科 2017 年 10 月至 2018 年 8 月的 2 型糖尿病患者 189 例,基于患者有无合并周围神经病变进行分组,将患者划分为合并病变组(DPN 组)和未合并病变组(NDPN 组),两组分别为 97 例和 92 例。测定各组 FPG、HbA1c、C 肽、FIns、HOMA-IR、TG、TC、LDL-C、HDL-C、Ca、P、BMD(L2-L4、Neck、Troch、Ward's 三角)、 β -CTX、PINP 水平。结果 与 NDPN 组比较,DPN 组 FPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR、TG 均高于 NDPN 组,而 P、HDL-C、腰椎 L2-L4、股骨颈 Neck、Troch 处 BMD、 β -CTX、PINP 低于 NDPN 组($P<0.05$);Pearson 相关性分析显示, β -CTX 与 FPG 呈负相关($r=0.484, P<0.05$);PINP 与 HDLC、P 呈正相关(r 分别为 0.242、0.309, $P<0.05$),与 HbA1c、HOMA-IR、股骨颈 Neck 呈负相关(r 分别为 -0.173、-1.460、-0.237, $P<0.05$)。结论 DPN 患者血清 β -CTX、PINP 水平降低,骨转换指标异常,可能具有更高的骨折风险。

关键词: 2 型糖尿病;糖尿病周围神经病变;I 型原胶原 N 端前肽; β -异构-C 端肽

The correlation between bone biochemical markers and diabetic peripheral neuropathy in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes

LI Jing¹, YANG Dan¹, YAO Qu¹, TONG Mengxia¹, GAO Lin¹, HUANG Qi², ZHANG Han¹, WANG Qian¹, ZHANG Ying¹, ZHANG Lin¹, YUAN Xiaoying¹, LIAO Xin^{1*}

1.Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563099, Guizhou

2.Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563099, Guizhou, China

* Corresponding author: LIAO Xin, Email: liaoxin8618@163.com

Abstract: Objective To explore the relationship between type 2 diabetes mellitus with peripheral neuropathy and bone metabolism indexes β -CTX and PINP. **Methods** One hundred and eighty-nine patients with type 2 diabetes from October 2017 to August 2018 in the Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, were selected. They were divided into diabetes with peripheral neuropathy group (DPN group, $n=97$) and diabetes without neuropathy group (NDPN group, $n=92$) according to whether they had peripheral neuropathy or not. The levels of FPG, HbA1c, C peptide, TG, TC, LDL-C, HDL-C, Ca, P, BMD (L2-L4, Neck, Troch, and Ward triangle), β -CTX, and PINP were measured. **Results** Compared with the NDPN group, levels of FPG, HbA1c, FIns, HOMA-IR, and TG were higher, but P, HDL-C, lumbar spine L2-L4, femoral Neck, and Troch BMD, β -CTX, and PINP were lower in the DPN group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that β -CTX was negatively correlated with FPG ($r=0.484, P<0.05$), and PINP was positively correlated with HDLC and P ($r=0.242, 0.309, P<0.05$) and negatively correlated with HbA1c, HOMA-IR and femoral neck Neck ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of β -CTX and PINP are reduced, bone turnover is abnormal, and the risk of fracture is higher in DPN patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus; diabetic peripheral neuropathy; type I procollagen -N-terminal propeptide; β heterogeneous C-terminal peptide

随着 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发病率日益攀升, 长期的高血糖影响下很容易导致慢性并发症的发生, 其中糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是较为常见的 T2DM 慢性并发症之一。研究表明^[1], 糖尿病慢性并发症会引发机体微血管损伤, 导致全身微循环出现障碍, 加速微血栓的形成, 引发骨骼内供血异常, 从而影响机体的正常骨代谢。有研究发现, T2DM 患者出现骨质疏松并发症和糖尿病肾病及视网膜病变间表现出密切关联, 此时的 T2DM 患者也具有更高的骨折风险率^[2-3]。但是, 关于糖尿病周围神经病变与骨代谢之间是否存在联系却鲜见文献报道。因此, 本研究将通过 T2DM 是否合并周围神经病变患者骨代谢指标 β - 异构-C 端肽 (β heterogeneous C-terminal peptide, β -CTX)、I 型胶原 N 端前肽 (type I procollagen -N-terminal propeptide, PINP) 及腰椎 L2-L4、股骨颈 Neck、Troch、Ward's 三角处的骨密度 (bone mineral density, BMD) 进行分析, 探讨糖尿病周围神经病变与骨量变化之间的关系及可能影响骨代谢的因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取遵义医科大学附属医院 2017 年 10 月至 2018 年 8 月内分泌科住院的 T2DM 患者 189 例, 均符合世界卫生组织 1999 年糖尿病诊断标准。根据是否合并周围神经病变分为: 非周围神经病变组 (NDPN 组) 92 例, 其中男 40 例, 女 52 例, 年龄 (64.15 ± 10.17) 岁, 病程 (8.5 ± 7.4) 年; 周围神经病变组 (DPN 组) 97 例, 其中男 43 例, 女 54 例, 年龄 (63.38 ± 11.28) 岁, 病程 (7.15 ± 6.2) 年。DPN 诊断依据《中国 2 型糖尿病防治指南》(2017 版) 的 DPN 诊断标准: ①确诊 2 型糖尿病; ②确诊时出现神经病变; ③临床症状和体征与 DPN 的各组分年龄、性别、病程均无统计学差异, 诊断 DPN 依据表现相符; ④有临床症状者, 同时检查发现踝反射、针刺痛觉、震动觉等任一项异常; 无症状情况下同步存在两项异常, 则可确诊。

纳入标准: (1) 患者存在 T2DM 病史; (2) 绝经后女性, 年龄 > 50 的男性。

排除标准: (1) 其他类型糖尿病患者; (2) 糖尿病急性并发症、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、肝肾功能不全、恶性肿瘤病史; (3) 合并甲状腺功能异常、甲状旁腺疾病、库欣综合征、代谢性骨病等内分

泌疾病; (4) 其他疾病引起的神经病变, 如神经根压迫、椎管狭窄、脑梗死、Guillain-Barre 综合征、副癌综合征等; (5) 严重动静脉血管性病变 (静脉栓塞、淋巴管炎) 等; (6) 伴有骨折史、处于急性应激状态或下肢远端非对称性神经病变患者; (7) 服用影响骨代谢的药物史以及酒精等引起的周围神经损害患者。在研究前详细告知相关情况获得患者知情同意, 相关研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 研究方法

入院后记录各组的一般基线资料: 年龄、性别、病理资料; 次日清晨测量身高、体重相关参数, 基于公式计算出体质指数 (BMI), $BMI = \text{体重 (kg)} / \text{身高 (m)}^2$ 。所有受试者于第 2 日禁食 12 h 后, 空腹抽取肘静脉血 5 mL。采用己糖激酶法检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG); 电化学发光法测量 C 肽 (C-peptide, C-P)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FIns), 计算胰岛素抵抗稳态模型评估指数 (HOMA-IR), $HOMA-IR = \text{空腹血糖值 (FPG)} \times \text{空腹胰岛素值 (FIns)} / 22.5$; AU5400 全自动生化分析仪检测包括甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血钙 (blood calcium, Ca)、磷 (phosphorus, P); 高压液相法测定糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c); 酶联免疫吸附试验检测 β -CTX、PINP 水平; 双能 X 线骨密度仪检测股骨近端 (Neck、Troch、Ward's 三角) 及正位腰椎 (L2-L4) BMD。

1.3 统计学分析

对采集的结果通过 SPSS 23.0 软件处理, 检查发现计量数据服从正态分布条件下通过 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间差异对比进行独立 t 检验, 不满足正态分布情况下进行秩和检验, 其中计数数据通过百分比表示, 且进行卡方检验, 单变量相关性进行皮尔逊分析, 确定出是否存在显著相关性。以 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间一般资料及生化指标比较

DPN 组和 NDPN 组比较, 年龄、病程、BMI、C 肽、Ca、TC、LDL-C 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); DPN 组 FPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR、TG 高于 NDPN 组, 而 P、HDL-C 低于 NDPN 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组一般资料及生化指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of the clinical data between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

类别	NDPN	DPN	F	P
例数(男/女)	92(52/40)	97(54/43)	-	0.884
年龄/岁	63.38±11.28	64.15±10.17	0.641	0.513
病程/年	7.2±6.2	8.5±7.4	0.003	0.076
BMI(kg/m ²)	24.78±4.03	25.26±3.67	1.381	0.241
FPG(mmol/L)	10.20±4.24	8.94±3.40	2.082	0.027*
HbA1c/%	9.18±4.39	10.7±4.54	0.253	0.016*
FIns(uIU/mL)	12.0±5.4	13.9±6.6	4.853	0.031*
C-肽(mmol/L)	724.5±390.9	783.0±384.4	0.433	0.301
Ca(mmol/L)	2.25±0.11	2.24±0.04	1.834	0.490
P(mmol/L)	1.18±0.21	1.10±0.20	0.020	0.017*
TG(mmol/L)	2.31±1.58	1.95±1.16	3.433	0.024*
TC(mmol/L)	4.76±1.05	4.82±1.24	1.993	0.722
LDLC(mmol/L)	2.78±0.71	2.83±0.79	0.663	0.657
HDLc(mmol/L)	1.11±0.26	1.04±0.25	0.706	0.036
HOMA-IR	4.7±2.5	5.7±4.0	4.477	0.014*

注: BMI: 体质指数; FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; FIns: 空腹胰岛素; HOMA-IR: 稳态模型评估胰岛素抵抗指数; Ca: 血清钙; P: 血清磷; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDLc: 低密度脂蛋白胆固醇; HDLC: 高密度脂蛋白胆固醇。以上指标与 NDPN 组相比, 以 $\alpha=0.05$ 为标准, * $P<0.05$ 。

2.2 各组间骨代谢指标 β -CTX、PINP 及 BMD 比较

与 NDPN 组比较, DPN 组 β -CTX、PINP 水平降低, 腰椎 L2-L4、股骨颈 Neck、Troch 处 BMD 降低 ($P<0.05$), 而两组间 Ward's 三角的 BMD 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 DPN 组骨代谢指标 β -CTX、PINP 与其他指标相关性分析

Pearson 相关性分析显示, β -CTX、PINP 两者之间互呈显著正相关 ($P<0.05$); 其中, PINP 与 HDL-C、P 呈正相关, 与 HbA1c、股骨颈 Neck 呈负相关 ($P<0.05$); 而 β -CTX 与其他指标之间相关性差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

3 讨论

中老年人由于年龄增长、性激素降低等因素, 是骨质疏松、骨折的高发人群。日前不少研究表明, T2DM 患者骨质疏松及脆性骨折的发生率较正常人群明显增高, 尤其微血管出现损伤时, 发生率将继

表 2 各组骨代谢指标及骨密度比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of bone metabolic markers and bone mineral density between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	β -CTX (ng/mL)	PINP (ng/mL)	L2-L4 (g/cm ²)	Neck (g/cm ²)	Troch (g/cm ²)	Ward's 三角 (g/cm ²)
NDPN	0.43±0.25	52.90±43.40	0.82±0.11	0.83±0.15	1.02±0.16	0.65±0.16
DPN	0.34±0.24	43.40±4.52	0.73±0.13	0.76±0.14	0.93±0.18	0.64±0.70
F	0.022	6.194	3.542	0.219	0.508	1.932
P	0.008*	0.048*	0.000*	0.001*	0.001*	0.889

注: β -CTX: β -异羟-C 端肽; PINP: I 型原胶原 N 端前肽; L2-L4、Neck、Troch、Ward's 三角: 正位腰椎 L2-L4、股骨颈 NECK、Troch、Ward's 三角处骨密度。以上指标与 NDPN 组相比, 以 $\alpha=0.05$ 为标准, * $P<0.05$ 。

表 3 骨代谢指标 β -CTX、PINP 与其他指标间相关性分析

Table 3 Correlation between bone metabolic markers and other variables between the two groups

项目	PINP	
	r	P
β -CTX	0.484	0.000
HDL-C	0.242	0.017
P	0.309	0.002
HbA1c	-0.173	0.017
股骨颈	-0.237	0.019
HOMA-IR	-1.460	0.045

续上涨^[4]。有学者提出, DPN 可能是非创伤性骨折的危险因素^[5]。但目前对于 DPN 与骨代谢间是否存在关联却鲜见文献报道。DPN 是糖尿病主要的并发症, 在 T2DM 患者中发病率达 50% 以上。其早期临床表现不典型且缺乏特异性, 但随着病程的延长, 可引发机体周围神经系统的感觉及运动功能

障碍, 严重影响患者的生活。其发病机制复杂, 目前认为它可能与高血糖、胰岛素抵抗、氧化应激、线粒体功能障碍、多元醇途径的活化、晚期糖基化终产物累积和炎症反应标志物升高存在紧密联系^[6]。其中, 长期血糖控制不佳所导致的高血糖和胰岛素抵抗被认为是周围神经病变发生的关键因素^[7]。在 DPN 中, 以高血糖为基础的多因素相互作用下, 神经外膜血管出现静脉扩张、动静脉分流等类型的异常并伴有毛细血管基底膜增厚, 血管内皮细胞增殖肥大, 糖蛋白沉积、管壁增厚及管腔狭窄等病变致使神经的血流动力学发生异常从而导致微循环功能障碍^[8]。

微循环功能障碍是 T2DM 患者出现慢性并发症的主要病理原因之一, 它能引起骨骼内微血管分布发生改变, 导致骨骼内供血不足, 从而引起骨代谢的异常, 骨密度的变化及骨质量的降低。同时, 骨组织

上神经营养发生紊乱,进一步影响骨转换及骨量的流失。骨骼作为一种内分泌器官,可通过调节骨细胞分泌“骨性激素”来参与糖脂代谢和胰岛素抵抗^[9]。既往研究表明,成骨细胞能通过分泌骨钙素来刺激胰岛 β 细胞增殖,促进胰岛素分泌,从而调节脂肪细胞分泌脂联素来参与糖脂代谢^[10]。现有研究也证实,当糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗加重时,骨代谢受到阻滞,导致成骨细胞功能受损,骨转换率降低,骨矿物质钙、磷等代谢失衡,最终引起骨质疏松甚至脆性骨折^[11]。由此看来,“骨”“糖”“脂”三者之间密切关联,而它们间的相互作用可能是通过骨转换标志物联系起来的,其水平可反映机体骨骼代谢的情况^[12]。骨形成指标 β -CTX 和骨吸收指标 PINP 是国际骨质疏松基金会推荐的骨转换参考标志物,具有较好的敏感性和特异性。PINP 属于一种常见的骨形成标志物,其浓度和 I 型胶原合成情况紧密相关,可以通过其描述骨形成水平^[13]。 β -CTX 可用于描述骨吸收水平,是 I 型胶原降解后形成的产物^[14]。BMD 是临床常用来评估骨质疏松、骨折风险的指标,可直观地反映机体骨质情况的变化,但目前有观察发现,骨密度对于骨质状况的评估是不完全的,其变化要落后于骨转换标志物,因此可通过骨转换标志物来反映骨代谢现状、预测骨折风险,也为这种疾病的发展趋势预测提供支持^[15]。不少研究发现,尽管合并微血管病变时,患者骨密度是正常甚至增高的,但其骨吸收指标 β -CTX 和骨形成指标 PINP 水平却降低^[16]。

本研究结果显示,DPN 组 FPG、FIns、HOMA-IR、HbA1c、TG 水平高于 NDPN 组,而 HDL-C、P、 β -CTX、PINP 水平及腰椎 L2-L4、股骨 NECK、Troch 处 BMD 显著低于 NDPN 组。提示 DPN 组患者与 NDPN 相比,存在更为严重的糖脂代谢异常及胰岛素抵抗。在这些因素的作用下,机体的骨代谢受到影响,致使骨转化发生异常,表现为骨转换标志物 β -CTX、PINP 的水平下调,骨矿物质成分血磷浓度降低。既往研究认为,T2DM 患者体内胰岛素水平与 BMD 呈正相关。胰岛素能刺激成骨细胞增殖,可结合成骨细胞表面的对应受体,此时骨胶原合成亢进,骨形成的组织形态计量指数增加了 2~3 倍,BMD 随之增高^[17]。而在本研究中,DPN 患者 BMD 呈下降趋势,考虑为随着病程的迁延,在长期的糖脂毒性攻击下,患者胰岛素抵抗增加,胰岛功能受损逐渐加重,导致骨胶原合成减少,从而引起 BMD 降低。同时,血清 β -CTX、PINP 水平可能和这种病变的发

生发展具有密切联系,并在其中起到一定的调节作用。

通过 Pearson 相关性分析,发现 DPN 组 β -CTX 与 PINP 间呈显著正相关; β -CTX 水平与 FPG 呈负相关;PINP 水平与 HDL-C、P 呈正相关,与 HbA1c、HOMA-IR、股骨颈 BMD 呈显著负相关。因此,推测这可能是由于长期的血糖控制不佳及胰岛素抵抗的增加,促使糖脂代谢发生紊乱,骨骼内神经血管等受到损伤,从而影响骨质的营养代谢,导致骨细胞活性减弱,骨形成与骨吸收之间平衡被打破,造成骨形成被抑制,骨吸收速率减慢,进一步的引起骨量流失、骨转化率降低。而骨转化率的异常会增加骨质疏松及骨折的易感性^[18]。此外,Papachristou 等^[19]研究发现,HDL-C 作为一种血管“清道夫”,它能代谢血液中多余的血脂,增强血脂代谢能力。当机体血脂异常时,伴随着 HDL-C 浓度的降低,会加快成骨细胞分化及功能的炎症微环境的发展,抑制骨骼代谢,影响骨骼的正常功能。这与本研究结果一致。同时,随着大量的葡萄糖排出体外,且受到渗透性利尿因素的影响下,血清中的钙、磷离子大量流失,并且高血糖阻碍了肾小管对钙、磷的重吸收,从而引起钙磷代谢失衡,骨盐丢失增多,BMD 下降,加速骨质疏松的发生^[20]。

综上所述,本研究对中老年 2 型糖尿病是否符合并周围神经病变患者进行了骨代谢指标的统计和评估,发现中老年 T2DM 患者合并周围神经病变时,患者血清 β -CTX、PINP 水平降低,导致骨代谢异常,骨转换率降低,更容易并发骨折。根据研究结果,认为 β -CTX、PINP 可能可以作为预测和评估骨折风险率的敏感性指标。因此,临床不仅要关注糖尿病微血管并发症,同时也要关注这类患者骨代谢指标 β -CTX、PINP 的变化。延缓并及时有效的预防糖尿病患者发生骨质疏松甚至造成骨折等严重后果。

【参 考 文 献】

- [1] Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. Bone disease in diabetes; another manifestation of microvascular disease? [J]. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2017, 10(5):827-838.
- [2] Maghbooli Z, Shabani P, Gorgani-Firuzjaee S, et al. The association between bone turnover markers and microvascular complications of type 2 diabetes [J]. J Diabetes & Metabolic Disorders, 2015, 15(1):51.
- [3] 何瑶,马维青,吕芳,等. 2 型糖尿病合并微血管病变与骨转换标志物的相关性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(1): 73-77.
- [4] Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, et al. Type 2 diabetes

- and the skeleton: new insights into sweet bones[J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2016, 4(2): 159-173.
- [5] Kim JH, Jung MH, Lee JM, et al. Diabetic peripheral neuropathy is highly associated with nontraumatic fractures in Korean patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clinical Endocrinology*, 2012, 77(1): 51-55.
- [6] 杨蕾, 付勤. 2 型糖尿病性骨质疏松骨质量改变研究[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(1): 106-114.
- [7] 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]. *Calcified Tissue International*, 2018, 102(1): 1-13.
- [8] Cavalier E, Bergmann P, Bruyère O, et al. The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease: a consensus paper of the belgian bone club[J]. *Osteopor Int*, 2016, 27(7): 2181-2195.
- [9] None. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(6): 980-988.
- [10] 郑俊龙, 孙榕婉, 张娟, 等. 2 型糖尿病患者骨钙素水平及其与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能相关性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(4): 458-462.
- [11] Terzi R, Dindar S, Terzi H, et al. Relationships among the metabolic syndrome, bone mineral density, bone turnover markers, and hyperglycemia[J]. *Metabolic Syndrome & Related Disorders*, 2015, 13(2): 78-83.
- [12] Nikolic V, Pavlovic D. Bone: biomechanic and endocrine function[J]. *Periodicum Biologorum*, 2015, 117(1): 1-4.
- [13] Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, et al. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(13): 5266-5270.
- [14] Ugur A, Gossiel F, Naylor K, et al. Apparent response rate by PINP to oral bisphosphonates in clinical practice and clinical trial settings[C]//*J Bone Miner Res*. 111 River ST, Hoboken 07030-5774, NJ USA: WILEY, 2018, 33: 319-319.
- [15] Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, et al. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability[J]. *Osteopor Int*, 2017, 28(9): 2541-2556.
- [16] Beeve AT, Brazill JM, Scheller EL. Peripheral neuropathy as a component of skeletal disease in diabetes[J]. *Current osteoporosis reports*, 2019, 17(5): 256-269.
- [17] Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism [J]. *Cell*, 2010, 142(2): 296-308.
- [18] Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, 13(4): 208.
- [19] Papachristou NI, Blair HC, Kypreos KE, et al. High-density lipoprotein (HDL) metabolism and bone mass [J]. *J Endocrinology*, 2017, 233(2): R95-R107.
- [20] 易云平, 张思伟, 潘虹. 老年 2 型糖尿病骨质疏松相关因素分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(1): 56-61.
- (收稿日期: 2020-04-08; 修回日期: 2020-05-25)