

· 临床研究 ·

中老年男性 2 型糖尿病合并骨质疏松患者骨转换标志物的变化

朱慧静^{1,2}, 杨明明², 朱昕², 王惠丽², 程霖², 成兴波^{1*}, 裴育^{3*}

(¹ 苏州大学附属第一医院内分泌科, 苏州 215006; ² 菏泽市立医院内分泌科, 菏泽 274000; ³ 解放军总医院内分泌科, 北京 100853)

【摘要】 目的 探讨中老年男性 2 型糖尿病合并骨质疏松患者骨转换标志物的变化及其相关因素。**方法** 选取 80 例中老年男性患者, 根据 1998 年世界卫生组织 (WHO) 骨质疏松诊断标准和 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 分为骨质疏松 (OP) 组 40 例, 糖尿病性骨质疏松 (DOP) 组 40 例。分别测定受试者的骨转换标志物、血钙、磷、甲状旁腺激素、25 羟维生素 D (25OHD) 及糖代谢等相关指标。采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。依据数据类型, 分别进行 *t* 检验、Pearson 线性相关分析及多元逐步回归分析。**结果** 两组相比, L_{1-4} [(0.960±0.281) *vs* (0.970±0.126) g/cm², *P* = 0.22]、股骨颈 [(0.895±0.162) *vs* (0.895±0.119) g/cm², *P* = 0.99] 和全髋部 [(0.784±0.143) *vs* (0.748±0.112) g/cm², *P* = 0.85] 骨密度均无明显差异。与 OP 组相比, DOP 组骨钙素 (OC) [(16.69±8.91) *vs* (22.71±13.12) ng/ml, *P* = 0.019]、P1NP [(43.04±20.29) *vs* (53.64±24.08) ng/ml, *P* = 0.037]、25OHD [(12.80±5.5) *vs* (16.58±8.00) ng/ml, *P* = 0.044] 降低, CTX [(0.64±0.22) *vs* (0.49±0.30) ng/ml, *P* = 0.013] 升高, 差异均有统计学意义。相关分析显示, OC、P1NP 均与 HbA1c、病程呈负相关, CTX 与 HbA1c、病程呈正相关, 与全髋部骨密度呈负相关 (*P* < 0.05)。回归分析显示, HbA1c 是 OC、P1NP 的独立相关因素, CTX 除受 HbA1c 的影响外, 还受全髋部骨密度的影响。**结论** 2 型糖尿病患者骨形成降低, 骨吸收增加, 且随着血糖的恶化、病程的进展逐步加重。2 型糖尿病合并骨质疏松患者维生素 D 缺乏更严重。

【关键词】 骨转换标志物; 2 型糖尿病; 骨质疏松; 男性

【中图分类号】 R581; R580

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.12.209

Change of biochemical bone turnover markers in the middle-aged and elderly men with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis

ZHU Hui-Jing^{1,2}, YANG Ming-Ming², ZHU Xin², WANG Hui-Li², CHENG Lin², CHENG Xing-Bo^{1*}, PEI Yu^{3*}

(¹ Department of Endocrinology & Metabolism, Affiliated First Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; ² Department of Endocrinology & Metabolism, Heze Municipal Hospital, Heze 274000, China; ³ Department of Endocrinology & Metabolism, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate bone turnover markers and associated factors in the middle-aged and elderly men with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and osteoporosis. **Methods** According to the 1998 WHO diagnostic criteria for osteoporosis and the 1990 WHO diagnostic criteria for diabetes, 80 middle-aged and elderly men were divided into osteoporosis group (OP, *n* = 40) and diabetic osteoporosis group (DOP, *n* = 40). All the patients received tests for bone turnover markers, serum calcium (Ca), serum phosphor (P), parathyroid hormone (PTH), 25-OH vitamin D (25OHD) and other biomarkers of glucose metabolism. Statistical analysis was done using SPSS statistics 22.0. Depending on data type, Student's *t* test, Pearson linear correlation or multivariate regression was performed. **Results** There were no obvious differences between the OP and DOP groups in BMD of L_{1-4} [(0.960±0.281) *vs* (0.970±0.126) g/cm², *P* = 0.22], femoral neck [(0.895±0.162) *vs* (0.895±0.119) g/cm², *P* = 0.99] and total hip [(0.784±0.143) *vs* (0.748±0.112) g/cm², *P* = 0.85]. Compared with OP group, DOP group had lower osteocalcin (OC) [(16.69±8.91) *vs* (22.71±13.12) ng/ml, *P* = 0.019], P1NP [(43.04±20.29) *vs* (53.64±24.08) ng/ml, *P* = 0.037] and 25OHD [(12.80±5.54) *vs* (16.58±8.00) ng/ml, *P* = 0.044], but higher CTX [(0.64±0.22) *vs* (0.49±0.30) ng/ml, *P* = 0.013], the differences being statistically significant. Correlation analysis found that OC and P1NP were negatively correlated with HbA1c and the

收稿日期: 2018-08-11; 修回日期: 2018-09-05

通信作者: 成兴波, E-mail: xingbo1107@sohu.com; 裴育, E-mail: baby.toe@163.com

duration of diabetes, and that CTX was positively correlated with HbA1c and the duration of diabetes but negatively correlated with BMD of total hip ($P<0.05$). Regression analysis showed that HbA1c was an independent risk factor for OC and P1NP, and that CTX was affected by HbA1c and BMD of total hip. **Conclusion** Patients with T2DM have decreased bone formation and increased bone absorption which was gradually exacerbated with the deterioration of blood glucose and progression of diabetes. Vitamin D deficiency is worse in patients with diabetic osteoporosis.

【Key words】 bone turnover marker; type 2 diabetes mellitus; osteoporosis; male

Corresponding author: CHENG Xing-Bo, E-mail: xingbo1107@sohu.com; PEI Yu, E-mail: baby.toe@163.com

随着人口老龄化,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和骨质疏松症(osteoporosis, OP)的患病率均迅猛增加,成为危害国人健康的重大公共卫生问题。糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)是糖尿病在骨骼系统的重要并发症之一,其发病率为 20%~60%,且骨折风险明显高于普通人群^[1]。女性 DOP 已经受到广泛关注,而男性患者随着年龄增长,同样存在骨代谢异常或骨质疏松等合并症。虽然双能 X 线骨密度仪(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)测定骨密度(bone mineral density, BMD)是目前国际上诊断 OP 的金标准^[2],但 BMD 检查存在滞后性,其有意义的变化至少需要半年以上才能由 DXA 检测出来^[3];且其仅能反映骨量的变化,不能完全代表骨强度。骨转换标志物(bone turnover markers, BTMs)是骨组织本身的代谢(分解与合成)产物,能够早期反映骨代谢的状况,在骨折风险的预测中有一定价值。本文通过比较中老年男性 DOP 和 OP 患者 BTMs 的差异,旨在探讨男性 T2DM 患者骨代谢的特点,分析 DOP 的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2016 年 3 月至 2017 年 10 月在苏州大学附属第一医院内分泌科住院的中老年男性 T2DM 患者中,选取符合 OP 诊断标准的 40 例作为实验组(糖尿病性骨质疏松组, DOP 组);同期在体检中心接受健康查体的中老年男性中,选取符合 OP 诊断标准的 40 例作为对照组(骨质疏松组, OP 组)。糖尿病诊断采用 1999 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)糖尿病诊断标准,骨质疏松诊断采用 1998 年 WHO 骨质疏松诊断标准。排除标准:(1)有严重心脑血管、肝、肾、肺部疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤等;(2)有营养不良、甲状腺、甲状旁腺疾病、皮质醇增多症等;(3)曾服用过或正在服用抗骨质疏松药物、糖皮质激素、免疫抑制剂等影响骨代谢的药物;(4)过度饮酒或吸烟;(5)近 6 个月内有骨折史或持续卧床达 3 个月以上。本研究方案经医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

详细记录患者的年龄、糖尿病病程,测量身高、体质量,计算体质量指数(body mass index, BMI)。采用美国 GE-LUNAR 公司的 DXA 检测腰椎(L₁₋₄)、股骨颈和全髋部的骨密度,单位以 g/cm² 表示。静脉抽血,日立 7600 全自动生化分析仪测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、钙(calcium, Ca)、磷(phosphor, P)、血肌酐(serum creatinine, SCr),高压液相色谱法检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)。另留一份血样,分离血清,-70℃保存,采用罗氏电化学发光法测定血清骨钙素(osteocalcin, OC)、1 型前胶原 N 端前肽(N-terminal propeptide of type 1 procollagen, P1NP)、I 型胶原交联羧基端肽区(type I collagen cross linked C-telopeptide, CTX)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、25-羟维生素 D(25-OH vitamin D, 25OHD)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用 *t* 检验;相关分析采用 Pearson 线性相关;回归分析采用多元逐步回归。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组间临床及生化指标比较

2 组间年龄、BMI、SCr、Ca、P、ALP 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。DOP 组 FPG、HbA1c 显著高于 OP 组($P<0.01$;表 1)。

2.2 2 组间骨密度比较

2 组间 L₁₋₄、股骨颈和全髋部骨密度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$;表 2)。

2.3 2 组间 BTMs 和骨代谢调控激素比较

2 组间 PTH 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。DOP 组 OC、P1NP、25OHD 均低于 OP 组(P 值分别为 0.045、0.037、0.017);CTX 高于 OP 组($P=0.013$;表 3)。

2.4 DOP 组 BTMs 与各指标之间的相关性分析

分别以 OC、P1NP、CTX 为因变量,以病程、上述

表 1 2 组间临床及生化指标比较

Table 1 Comparison of the clinical and biochemical data between two groups (n=40, $\bar{x}\pm s$)		
Item	OP group	DOP group
Age (years)	63.50±8.91	61.25±7.03
Course (years)	—	7.66±4.04
BMI (kg/m ²)	26.79±3.97	27.24±3.07
FPG (mmol/L)	4.86±0.66	9.85±3.19**
HbA1c (%)	5.06±0.49	9.28±2.02**
SCr (μmol/L)	72.93±16.02	74.19±18.69
Ca (mmol/L)	2.22±0.12	2.21±0.11
P (mmol/L)	1.19±0.20	1.20±0.15
ALP (U/L)	65.31±21.80	63.36±15.68

OP: osteoporosis; DOP: diabetic osteoporosis; BMI: body mass index; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; SCr: serum creatinine; ALP: alkaline phosphatase. Compared with OP group, ** P<0.01

表 2 两组间骨密度比较

Table 2 Comparison of bone mineral density between two groups (n=40, g/cm ² , $\bar{x}\pm s$)			
Group	L ₁₋₄	Femoral neck	Total hip
OP	0.960±0.281	0.895±0.162	0.784±0.143
DOP	0.970±0.126	0.895±0.119	0.748±0.112

OP: osteoporosis; DOP: diabetic osteoporosis

表 3 2 组间骨转换标志物和骨代谢调控激素比较

Table 3 Comparison of BTMs and bone metabolism regulating hormones between two groups (n=40, $\bar{x}\pm s$)					
Group	OC (ng/ml)	P1NP (ng/ml)	CTX (ng/ml)	PTH (pg/ml)	25OHD (ng/ml)
OP	22.71±13.12	53.64±24.08	0.49±0.30	42.25±25.45	16.58±8.00
DOP	16.69±8.91*	43.04±20.29*	0.64±0.22*	45.17±28.74	12.80±5.54*

BTMs: bone turnover markers; OP: osteoporosis; DOP: diabetic osteoporosis; OC: osteocalcin; P1NP: N-terminal propeptide of type 1 procollagen; CTX: type I collagen cross linked C-telopeptide; PTH: parathyroid hormone; 25OHD: 25-OH vitamin D. Compared with OP group, * P<0.05

表 4 BTMs 与各指标间的 Pearson 相关分析

Table 4 Pearson correlation analysis of BTMs and each index						
Factor	OC		P1NP		CTX	
	r	P value	r	P value	r	P value
Course	-0.334	0.035	-0.314	0.048	0.329	0.038
HbA1c	-0.398	0.011	-0.335	0.035	0.396	0.011
BMD of total hip	-0.084	0.608	-0.260	0.105	-0.339	0.033

BTMs: bone turnover markers; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; OC: osteocalcin; P1NP: N-terminal propeptide of type 1 procollagen; CTX: type I collagen cross linked C-telopeptide

表 5 BTMs 相关因素的多元逐步回归分析

Table 5 Multiple stepwise regression analysis of BTMs for their relative factors						
Factor	OC		P1NP		CTX	
	B	P value	B	P value	B	P value
Course	32.997	0.000	74.316	0.000	0.733	0.007
HbA1c	-1.758	0.011	-3.372	0.035	0.042	0.009
BMD of total hip					-0.650	0.026

BTMs: bone turnover markers; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; BMD: bone mineral density; OC: osteocalcin; P1NP: N-terminal propeptide of type 1 procollagen; CTX: type I collagen cross linked C-telopeptide

临床及生化指标、L₁₋₄、股骨颈和全髋部骨密度为自变量;Pearson 相关分析结果显示,OC、P1NP 均与病程、HbA1c 呈负相关;CTX 与病程、HbA1c 呈正相关,与全髋部骨密度呈负相关(表 4)。多元逐步回归分析结果显示,HbA1c 是 OC、P1NP 的独立相关因素;CTX 除受 HbA1c 的影响外,还受全髋部骨密度的影响(表 5)。

3 讨论

DOP 的概念最早于 1948 年由 Albright 和 Reifenstein 首次提出^[4],是糖尿病在骨骼系统出现的严重并发症。DOP 是指在糖尿病病理生理过程中出现的骨量减少及骨骼微结构破坏、脆性增加。尽管 BMD 是反映骨质改变的金标准,但其敏感性较低,不能早期反应骨代谢的异常变化,并且目前很多证据都表明 T2DM 患者的骨折风险并不由 BMD 决定,这可能会使骨密度仪在评估 T2DM 患者的骨强度中成为一种次要的工具^[5]。BTMs 能反映短期内骨转换、骨重建的水平,临床上通过检测血清中 BTMs 的水平可间接推断全身骨骼的各种代谢状态,

为早期诊断 OP、预测骨折风险、选择抗骨质疏松药物及评估疗效提供依据。

OC 和 P1NP 是目前常用的骨形成标志物, CTX 是目前常用的骨吸收标志物。OC 是一种由成骨细胞分泌的非胶原蛋白, 但破骨细胞骨吸收时 OC 也会增高, 因此 OC 不仅能反映骨形成状态, 更代表了骨转化水平的综合状态^[3]。研究发现, 血清 OC 水平与机体血糖和脂肪含量呈负相关, 与胰岛素敏感性以及分泌呈正相关, 可能是 2 型糖尿病的独立保护因素^[6]。P1NP 和 CTX 均与 1 型胶原的代谢有关^[7], P1NP 是成骨细胞合成分泌 1 型胶原的过程中被蛋白酶裂解的代谢产物, 受昼夜节律及饮食的影响小, 并且不受激素的影响, 是反映骨形成较特异及灵敏的指标。CTX 是 1 型胶原在破骨细胞降解过程中产生的特异性产物, 能直观地反映骨吸收情况。目前有关 P1NP 和 CTX 与糖代谢关系的研究尚未形成统一观点。有研究发现, 与健康人群相比, T2DM 患者 P1NP 水平明显下降, 与 FPG 和 HbA1c 呈负相关; CTX 水平明显升高, 与 FPG 和 HbA1c 呈正相关^[8]。但一项大样本人群研究显示, P1NP 和 CTX 每增加一个标准差, 糖尿病的风险分别降低 36% 和 40%^[9]。

本研究发现, 与 OP 组相比, DOP 组 OC 和 P1NP 水平降低, CTX 水平升高, 差异均有统计学意义。提示与原发性骨质疏松比较, 2 型糖尿病合并骨质疏松患者的骨形成进一步减少, 骨吸收增加更显著。具体机制可能为: 2 型糖尿病患者长期血糖控制不佳, 会导致晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 在循环及骨组织中堆积, AGEs 可通过与细胞表面受体作用而导致骨形成减少, 骨吸收增加^[10,11]。本研究中相关分析显示 OC、P1NP 均与 HbA1c 成正相关, CTX 与 HbA1c 呈负相关, 回归分析显示, OC、P1NP、CTX 均受 HbA1c 的影响, HbA1c 水平越高, OC、P1NP 水平越低, CTX 水平越高, 提示 T2DM 患者血糖控制越差, 骨形成能力越弱, 骨吸收越严重, 发生骨质疏松甚至骨折的风险越高。另外, 2 型糖尿病患者长期高血糖导致渗透性利尿, 促使钙磷大量排出体外, 血钙浓度降低, 刺激 PTH 分泌增加, 引起继发性甲状旁腺功能亢进, 从而将骨钙动员至血液中, 骨吸收作用增强。

Kwon 等^[12]研究指出非胰岛素依赖型糖尿病患者病程每增加 15 年, BMD 将减少 10%。史蕾等^[13]研究发现, 在老年女性 T2DM 患者中, 随着病程的进展, 成骨细胞活性下降, 破骨细胞活性增强, 且与病程呈现独立相关性, T2DM 本身对 OP 存在影响。

本研究结果也观察到, 中老年男性 DOP 组 OC、P1NP 与病程呈负相关, CTX 与病程呈正相关, 提示随着糖尿病病程的延长, 骨质流失的量及速度逐渐增加, 骨质疏松甚至骨折的风险也随之加大。分析其原因可能为: T2DM 患者随着病程的延长, 胰岛功能逐渐衰退, 胰岛素分泌减少。(1) 胰岛素分泌缺乏可引起成骨细胞的分化和增殖减弱, 数目减少、活性降低, 合成 OC 减少^[14]。(2) 胰岛素相对不足, 可引起腺苷酸环化酶活性增高, 骨吸收增加^[15]。(3) 体内胰岛素水平下降, 可引起 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 减少, 导致肠道对钙磷的吸收减少, 从而引起继发性甲状旁腺机能亢进, 破骨细胞活性增加^[16]。

维生素 D 对骨代谢具有重要作用, 一方面可促进成骨细胞的合成和矿化, 另一方面可在一定程度上抑制破骨细胞的活性。维生素 D 缺乏会导致骨质疏松, 增加骨折的风险^[17]。25OHD 是维生素 D 在体内的主要储存形式, 半衰期约 21 d, 其检测不受进食和生理节律的影响, 临床上推荐用 25OHD 检测反映个体的维生素 D 营养状态。国际骨质疏松基金会 (International Osteoporosis Foundation, IOF) 建议, 25OHD 低于 20 ng/ml 判为维生素 D 缺乏^[3], 本研究中, 两组 25OHD 均明显低于此水平, 与 OP 组相比, DOP 组水平更低, 差异有统计学意义, 提示 DOP 患者体内维生素 D 缺乏更严重。

总之, DOP 已经成为我们必须关注的健康问题, 对于高危人群联合进行骨转换标志物与骨密度的监测, 能更全面、更合理地评估骨强度, 有助于 DOP 的早发现、早诊断、早治疗, 使患者早受益, 减少骨折的发生率和其带来的经济负担。对于 2 型糖尿病患者, 控制血糖可能减缓骨量的丢失, 另外积极补充维生素 D 也是十分必要的。

【参考文献】

- [1] Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, *et al.* Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults[J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(4): 596-603. DOI: 10.1359/JBMR.041219.
- [2] 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 (2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-444. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002. 5. Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2017) [J]. Chin J Osteoporosis Bone Miner Res, 2017, 10(5): 413-444. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002. 5.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨代谢生化标志物临床应用指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(4): 283-293. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2015.04.001.

- Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the Clinical Applications of Bone Metabolic Biochemical Markers [J]. Chin J Osteoporosis Bone Miner Res, 2015, 8(4): 283–293. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2015.04.001.
- [4] Albright F, Reifenstein EC. The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease; Selected Studies[M]. Philadelphia Baltimore: Williams & Wilkins Co, 1948: 188.
- [5] 郁静嘉, 赵红燕. 2 型糖尿病与男性骨质疏松[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(4): 349–355. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2013.04.013.
- Yu JJ, Zhao HY. Type 2 diabetes mellitus and men with osteoporosis[J]. Chin J Osteoporosis Bone Miner Res, 2013, 6(4): 349–355. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2013.04.013.
- [6] Kanazawa I, Yamaguchi T, Tada Y, *et al.* Serum osteocalcin level is positively associated with insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes[J]. Bone, 2011, 48(4): 720–725. DOI: 10.1016/j.bone.2010.12.020.
- [7] Shou Z, Jin X, Bian P, *et al.* Reference intervals of β -C-terminal telopeptide of type I collagen, procollagen type I N-terminal propeptide and osteocalcin for very elderly Chinese men[J]. Geriatr Gerontol Int, 2017, 17(5): 773–778. DOI: 10.1111/ggi.12785.
- [8] 王小曼, 蒋孝东, 王志芳, 等. 2 型糖尿病与骨代谢标志物相关性分析[J]. 医学与哲学(B), 2014, 35(8): 50–52. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2014.08b.16.
- Wang XM, Jiang XD, Wang ZF, *et al.* Correlation analysis of bone metabolism markers with type 2 diabetes mellitus[J]. Med Philosophy(B), 2014, 35(8): 50–52. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2014.08b.16.
- [9] Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, *et al.* Higher serum undercarboxylated osteocalcin and other bone turnover markers are associated with reduced diabetes risk and lower estradiol concentrations in older men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(1): 63–71. DOI: 10.1210/jc.2014-3019.
- [10] Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, *et al.* Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis *via* the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways[J]. Bone, 2007, 40: 345–353. DOI: 10.1016/j.bone.2006.09.011.
- [11] Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients[J]. Med Hypotheses, 2005, 65(6): 1013–1015. DOI: 10.1016/j.mehy.2005.07.017.
- [12] Kwon DJ, Kim JH, Chung KW, *et al.* Bone mineral density of the spine using dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. J Obstet Gynaecol Res, 1996, 22(2): 157–162.
- [13] 史蕾, 庞东岳, 张弘弘, 等. 老年女性 2 型糖尿病患者骨代谢标志物变化研究[J]. 实用老年医学, 2012, 26(2): 124–130. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2012.02.011.
- Shi L, Pang DY, Zhang HH, *et al.* Bone metabolism markers in elderly female patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Pract Geriatr, 2012, 26(2): 124–130. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2012.02.011.
- [14] Basu R, Peterson J, Rizza R, *et al.* Effects of physiological variations in circulating insulin levels on bone turnover in humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5): 1450–1455. DOI: 10.1210/jc.2010-2877.
- [15] Thomas DM, Udagawa N, Hards DK, *et al.* Insulin receptor expression in primary and cultured osteoclast-like cells[J]. Bone, 1998, 23(3): 181–186.
- [16] Paldanius PM, Ivaska KK, Hovi P, *et al.* The effect of oral glucose tolerance test on serum osteocalcin and bone turnover markers in young adults[J]. Calcif Tissue Int, 2012, 90: 90–95. DOI: 10.1007/s00223-011-9551-8.
- [17] Steingrimsdottir L, Halldorsson TI, Siggeirsdottir K, *et al.* Hip fractures and bone mineral density in the elderly — importance of serum 25-hydroxyvitamin D[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91122. DOI: 10.1371/journal.pone.0091122.

(编辑: 门可)