

## 新诊断男性 2 型糖尿病患者血糖波动与骨质疏松症的相关性研究

虎静



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】 背景** 糖尿病患者罹患骨质疏松症 (OP) 的风险较高, 持续高血糖对骨密度 (BMD) 的不良影响已有较多报道, 但血糖波动与 OP 的关系鲜有报道。**目的** 探讨新诊断男性 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血糖波动与 OP 的相关性。**方法** 前瞻性选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月于宁夏回族自治区人民医院内分泌科就诊的 115 例新诊断男性 T2DM 患者, 计算其体质指数 (BMI); 空腹 8 h 以上于次日清晨抽取肘静脉血, 检测空腹血糖 (FPG)、血钙 (Ca)、血磷 (P)、血脂指标 [总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)], 测定餐后 2 h 血糖 (2 hPG)、空腹胰岛素 (FINS)、空腹 C 肽 (FC-P)、餐后 2 h 胰岛素 (2 hINS)、餐后 2 h C 肽 (2 hC-P), 评估胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 测定糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>) 和腰椎 (L1~4) 的 BMD。通过监测患者的 7 段血糖 (三餐前血糖、三餐后 2 h 血糖、2:00 血糖) 评估血糖波动, 计算血糖的标准差 (SDBG)、餐后血糖波动幅度 (PPGE)、最大血糖波动幅度 (LAGE)、空腹血糖变异系数 (CV-FPG)、平均血糖 (MPG)。依据患者是否合并 OP 分为 T2DM 合并 OP 组 60 例及 T2DM 组 55 例。分析两组各指标的差异及血糖波动与 BMD 的相关性。**结果** T2DM 合并 OP 组 HOMA-IR、HbA<sub>1c</sub>、SDBG、PPGE、LAGE、CV-FPG、MPG 高于 T2DM 组, HDL、FC-P、2 hC-P、BMD 低于 T2DM 组 ( $P<0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示, 新诊断男性 T2DM 患者的 BMD 与年龄、2 hPG、LDL、HOMA-IR、HbA<sub>1c</sub>、SDBG、PPGE、LAGE 呈负相关 ( $r$  值分别为 -0.501、-0.325、-0.436、-0.111、-0.603、-0.506、-0.324、-0.712,  $P<0.05$ ), 与 Ca、2 hC-P 呈正相关 ( $r$  值分别为 0.029、0.015,  $P<0.05$ ); 校正年龄、BMI 后, BMD 与 2 hC-P 呈正相关 ( $r=0.008$ ,  $P<0.05$ ), 与 HbA<sub>1c</sub>、SDBG、LAGE 呈负相关 ( $r$  值分别为 0.519、0.285、0.399,  $P<0.05$ )。**结论** 对于新诊断男性 T2DM 患者来说 BMD 与 2 hC-P 呈正相关, 与 HbA<sub>1c</sub>、SDBG、LAGE 呈负相关, 血糖波动与其 BMD 密切相关, 控制血糖波动对防治 OP 有积极作用。

**【关键词】** 糖尿病, 2 型; 男性; 血糖; 骨密度; 骨质疏松; 血糖波动; 早期诊断

**【中图分类号】** R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.630

虎静. 新诊断男性 2 型糖尿病患者血糖波动与骨质疏松症的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (9): 1057-1060. [www.chinagp.net]

HU J. Glucose variability and osteoporosis in newly diagnosed male patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese General Practice, 2021, 24 (9): 1057-1060.

### Glucose Variability and Osteoporosis in Newly Diagnosed Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus HU Jing

Department of Endocrinology, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750001, China

**【Abstract】 Background** Diabetic patients have high risk of osteoporosis. There have been many reports on the adverse effects of persistent hyperglycemia on bone mineral density (BMD), but there are few reports on the relationship between glucose variability and osteoporosis. **Objective** To explore the relationship between glucose variability and osteoporosis in newly diagnosed male T2DM patients. **Methods** 115 newly diagnosed male T2DM patients were prospectively selected from Department of Endocrinology, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region from January 2018 to January 2019. Clinical data were collected, including calculated BMI, fasting plasma glucose, serum calcium, phosphorus, and lipid profile indicators (total cholesterol, triacylglycerol, high-density lipoprotein and low-density lipoprotein) in the sample collected from the median cubital vein in the early morning after fasting for more than 8 hours, and 2-hour postprandial glucose, fasting insulin, fasting C-peptide (FC-P), 2-hour postprandial insulin, 2-hour postprandial C-peptide (2 hC-P), homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), and glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), L1-L4 BMD, glucose variability evaluated based on plasma glucose measured at 7 time points (before and after three meals, and at 2:00), and calculated standard deviation of blood glucose (SDBG), postprandial glucose excursion (PPGE), largest amplitude of glycemic excursion (LAGE), coefficient of variation for fasting plasma glucose (CV-FPG), and mean plasma glucose.

The above-mentioned indicators were compared between those who were detected with osteoporosis ( $n=60$ ) and those without ( $n=55$ ). Correlation of glucose variability with BMD was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** T2DM patients with osteoporosis were found with higher mean HOMA-IR, HbA<sub>1c</sub>, SDBG, PPGE, LAGE, CV-FPG and mean plasma glucose, and lower mean high-density lipoprotein, FC-P, 2 hC-P and BMD compared to those without ( $P<0.05$ ). BMD was negatively correlated with age, SDBG, PPGE, LAGE, 2 hPG, low-density lipoprotein, HOMA-IR and HbA<sub>1c</sub> ( $r=-0.501, -0.325, -0.436, -0.111, -0.603, -0.506, -0.324, -0.712, P<0.05$ ), and positively correlated with serum calcium and 2 hC-P ( $r=0.029, 0.015, P<0.05$ ). After adjusting for age and BMI, BMD was positively correlated with 2 hC-P ( $r=0.008, P<0.05$ ) and negatively correlated with HbA<sub>1c</sub>, SDBG and LAGE ( $r=0.519, 0.285, 0.399, P<0.05$ ). **Conclusion** BMD was positively correlated with 2 hC-P and negatively correlated with HbA<sub>1c</sub>, SDBG and LAGE, indicating that glucose variability may be closely related to BMD in newly diagnosed male patients with T2DM, and controlling glucose variability may have a positive effect on the prevention and treatment of osteoporosis.

**【Key words】** Diabetes mellitus, type 2; Male; Blood glucose; Bone density; Osteoporosis; Glucose variability; Early diagnosis

糖尿病和骨质疏松症(OP)均是常见的慢性代谢性疾病,近年来二者发病率逐年升高,给人类健康和经济发展带来了巨大的挑战<sup>[1]</sup>。糖尿病患者发生OP所致骨折的风险要高于非糖尿病人群<sup>[2]</sup>,提示高糖状态使骨强度下降,导致骨折风险增加<sup>[3]</sup>。因此糖尿病性OP被普遍认为是一种糖尿病并发症<sup>[4]</sup>。糖尿病患者的骨密度(BMD)下降与高血糖关系密切,临床常用空腹血糖(FPG)、餐后血糖、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、血糖波动“四位一体”评估血糖控制情况。HbA<sub>1c</sub>不能反映血糖控制的全貌,尤其是不能反映血糖波动的幅度。目前能评估血糖波动的方法主要有两种,一种是动态血糖监测系统(CGMS),其能较为全面、连续、可靠地监测患者的血糖,但价格高、需专人操作、不易普及;另外一种自我血糖监测(SMBG),操作方便、简单、经济、有效,能较为全面地评估血糖波动。本研究采用SMBG评估血糖波动,不仅可以体现监测期的平均血糖,还可获得日内血糖波动、日间血糖波动、餐后血糖波动、最大血糖波动、空腹血糖变异及严重低糖血症等有效血糖控制信息,对于防治糖尿病及相关并发症具有重要意义。诊断OP的金标准为BMD,本研究就血糖控制与BMD之间的相关性进行研究,意在探索血糖波动与OP之间的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 前瞻性选取2018年1月—2019年1月于宁夏回族自治区人民医院内分泌科就诊的115例新诊断男性T2DM患者为研究对象,年龄40~70岁,均符合1999年WHO制定的T2DM诊断标准<sup>[5]</sup>。依据1999年WHO制定的OP诊断标准<sup>[6]</sup>诊断OP。排除标准:合并感染、糖尿病酮症酸中毒、非酮症高渗状态;合并其他内分泌腺体疾病;合并自身免疫及风湿相关疾病;合并严重的心肝肾功能障碍、急性心脑血管意外;合并恶性肿瘤及其他代谢性骨病;正在服用类固醇激素、甲状腺激素、钙剂、维生素D制剂、双磷酸盐制剂;合并精神疾病、生活不能自理者;妊娠期妇女。本研究通过

宁夏回族自治区人民医院伦理委员会审批,患者对本研究均知情同意。

### 1.2 观察指标

**1.2.1 一般资料** 收集患者的年龄、身高、清晨空腹体质量,并计算体质指数(BMI)。

**1.2.2 实验室检查指标** 空腹8 h以上于入院次日清晨抽取肘静脉血,检测FPG、血钙(Ca)、血磷(P)、血脂指标〔总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)〕,并进行75 g葡萄糖耐量试验测定餐后2 h血糖(2 hPG)。采用全自动化学发光免疫分析仪(德国西门子XP)测定空腹胰岛素(FINS)及空腹C肽(FC-P)、餐后2 h胰岛素(2 hINS)及餐后2 hC肽(2 hC-P);采用稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FINS \times FPG / 22.5$ ;采用高效液相法测定HbA<sub>1c</sub>;采用美国HOLOGIC公司生产的双能X线骨密度测量仪(DXA)测定腰椎(L1~4)的BMD( $g/cm^2$ )。

血糖波动评估指标:监测7段血糖(三餐前血糖、三餐后2 h血糖、2:00血糖)。计算血糖的标准差(SDBG):一日内7次血糖的标准差;餐后血糖波动幅度(PPGE):三餐后2 h血糖与其相对应餐前血糖差值绝对值的平均值;最大血糖波动幅度(LAGE):一日内最大和最小血糖值之差;空腹血糖变异系数(CV-FPG):血糖标准差与平均血糖比所得的百分数;平均血糖(MPG):一日内7次血糖的平均值。

**1.3 分组** 依据患者是否合并OP分为T2DM合并OP组60例及T2DM组55例。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。呈正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用成组 $t$ 检验;采用Pearson相关分析探究新诊断男性T2DM患者BMD与血糖波动评估指标的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料及实验室检查指标比较** 两组年龄、

BMI、FPG、Ca、P、TC、TG、LDL、2 hPG、FINS、2 hINS 比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), T2DM 合并 OP 组 HDL、FC-P、2 hC-P、BMD 低于 T2DM 组, HOMA-IR、HbA<sub>1c</sub>、SDBG、PPGE、LAGE、CV-FPG、MPG 高于 T2DM 组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ , 见表 1)。

2.2 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, 新诊断男性 T2DM 患者 BMD 与 Ca、2 hC-P 呈正相关 ( $P<0.01$ ), 与 年 龄、LDL、2 hPG、HOMA-IR、HbA<sub>1c</sub>、SDBG、PPGE、LAGE 呈负相关 ( $P<0.05$ ), 与 BMI、FPG、P、TC、TG、HDL、FC-P、CV-FPG、MPG 无直线相关性 ( $P>0.05$ , 见表 2); 校正年龄、BMI 后, BMD 与 2 hC-P 呈正相关 ( $r=0.008$ ,  $P<0.05$ ), 与 HbA<sub>1c</sub>、SDBG、LAGE 呈负相关 ( $r$  值分别为 0.519, 0.285, 0.399,  $P<0.05$ )。

### 3 讨论

随着社会经济的发展、生活方式的改变及人口老龄化进程的加剧, T2DM 及 OP 的发病率呈逐年增高趋势。自 1948 年提出“糖尿病性骨质疏松症”的概念以来, 其越来越受到学者和临床医师重视。一项动物实验表明, 在糖尿病大鼠病程早期即出现成骨细胞数量下降、破骨细胞数量上升, 说明高血糖环境会造成骨形成减少、骨吸收增加<sup>[7]</sup>。有研究表明糖尿病患者骨折风险较非糖尿病人群明显增加<sup>[8]</sup>, 但鲜有研究报道大幅度的血糖波动对 BMD 所产生的影响。

有细胞实验采用波动性高血糖和恒定高血糖对成骨细胞 MG63 细胞进行研究, 发现波动性高血糖较恒定高血糖更能加重 MG63 细胞的氧化应激反应, 抑制成骨细胞活性及增殖, 诱导细胞凋亡<sup>[9]</sup>; 一项大鼠实验将 60 只雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组、糖尿病持续性高血糖组、糖尿病波动性高血糖组, 20 周后取右侧股骨进行骨组织学切片, 结果显示波动性高血糖相较于持续高血糖使骨矿化沉积率、骨形成率显著减低, 破骨细胞数量上升<sup>[10]</sup>, 提示波动性高血糖更能加重大鼠骨质疏松的程度。目前, 临床上鲜有关于血糖波动与 BMD 的相关研究, 故本研究就新诊断男性 T2DM 患者血糖波动评估指标与 BMD 的相关性进行研究, 有一定创新性。

糖尿病患者血糖波动的一个重要原因是餐后血糖未得到控制, 从而出现大幅度的血糖波动, 本研究结果提

示 BMD 与 2 hC-P 呈正相关, 其中 2 hC-P 反映胰岛的储备功能即在进餐引起血糖升高时机体释放胰岛素使血糖趋于稳定的能力, 胰岛储备功能较好的患者血糖波动幅度较小、BMD 更受保护; 本研究结果还提示 BMD 与 HbA<sub>1c</sub>、SDBG、LAGE 呈负相关, 其中 HbA<sub>1c</sub> 可反映近 3 月的血糖平均水平, SDBG、LAGE 可反映血糖波动的

表 1 T2DM 合并 OP 组和 T2DM 组一般资料及实验室检查指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of general data and laboratory indicators between male T2DM patients with and without osteoporosis

项目	T2DM 合并 OP 组 (n=60)	T2DM 组 (n=55)	t 值	P 值
年龄 (岁)	61.5 ± 10.9	59.3 ± 12.7	1.436	0.154
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.7 ± 4.1	25.6 ± 5.1	0.625	0.533
FPG (mmol/L)	9.9 ± 3.3	10.4 ± 4.2	-0.516	0.566
Ca (mmol/L)	2.29 ± 0.17	2.31 ± 0.14	0.537	0.593
P (mmol/L)	0.96 ± 0.13	0.99 ± 0.12	-1.192	0.236
TC (mmol/L)	4.72 ± 0.93	5.13 ± 2.03	-1.412	0.161
TG (mmol/L)	1.90 ± 1.48	2.16 ± 0.99	-1.097	0.275
HDL (mmol/L)	1.17 ± 0.24	1.28 ± 0.12	-3.065	0.003
LDL (mmol/L)	3.41 ± 0.68	3.58 ± 0.98	-1.088	0.279
2 hPG (mmol/L)	17.3 ± 4.3	15.8 ± 5.1	-1.781	0.078
FINS	2.52 ± 0.69	2.37 ± 0.44	0.220	0.059
FC-P (ng/ml)	1.89 ± 1.50	3.87 ± 1.74	-6.544	0.001
2 hINS	5.12 ± 2.07	4.99 ± 1.98	0.020	0.075
2 hC-P (ng/ml)	5.92 ± 2.68	8.84 ± 4.32	-4.395	0.001
HOMA-IR	4.73 ± 1.41	2.68 ± 1.45	7.683	0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.5 ± 0.8	9.0 ± 1.0	3.065	0.003
BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.91 ± 0.07	1.05 ± 0.08	-10.007	0.001
SDBG (mmol/L)	5.79 ± 1.12	3.58 ± 0.92	11.502	0.001
PPGE (mmol/L)	6.29 ± 1.41	5.32 ± 2.21	2.830	0.006
LAGE (mmol/L)	8.54 ± 1.92	6.52 ± 1.38	6.427	0.001
CV-FPG (%)	13.29 ± 4.37	3.12 ± 1.88	15.954	0.001
MPG (mmol/L)	11.76 ± 3.81	10.23 ± 2.95	2.392	0.018

注: BMI= 体质指数, FPG= 空腹血糖, Ca= 血钙, P= 血磷, TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, HDL= 高密度脂蛋白, LDL= 低密度脂蛋白, 2 hPG= 餐后 2 h 血糖, FINS= 空腹胰岛素, FC-P= 空腹 C 肽, 2 hINS= 餐后 2 h 胰岛素, 2 hC-P= 餐后 2 h C 肽, HOMA-IR= 胰岛素抵抗指数, HbA<sub>1c</sub>= 糖化血红蛋白, BMD= 骨密度, SDBG= 血糖的标准差, PPGE= 餐后血糖波动幅度, LAGE= 最大血糖波动幅度, CV-FPG= 空腹血糖变异系数, MPG= 平均血糖

表 2 BMD 与其他指标的相关性分析

Table 2 Correlation of bone mineral density with other indices

项目	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FPG (mmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)
<i>r</i> 值	-0.501	0.015	-0.506	0.029	0.331	0.009	0.018	0.044	-0.325	-0.436
<i>P</i> 值	0.029	0.312	0.061	0.007	0.108	0.085	0.057	0.122	0.017	0.004

项目	FC-P (ng/mL)	2 hC-P (ng/mL)	HOMA-IR	HbA <sub>1c</sub> (%)	SDBG (mmol/L)	PPGE (mmol/L)	LAGE (mmol/L)	CV-FPG (%)	MPG (mmol/L)
<i>r</i> 值	-0.001	0.712	-0.111	-0.603	-0.506	-0.324	-0.712	0.015	-0.016
<i>P</i> 值	0.812	0.005	0.021	0.010	0.002	0.007	0.006	0.085	0.606



剧烈程度,说明持续的高血糖对BMD产生了不良影响,而剧烈的血糖波动则会进一步加重这种不良影响。综上,本研究结果提示大幅度的血糖波动会加重对骨骼组织的损害,容易引发BMD下降、导致OP。

可能的机制分析如下:(1)早有临床研究显示,餐后大幅度血糖波动较慢性持续高血糖更易触发氧化应激反应<sup>[11]</sup>,血糖的大幅度波动使抗氧化剂谷胱甘肽的水平降低<sup>[12]</sup>并促进机体合成过量的超氧化物和过氧化氢<sup>[13]</sup>,进而引发机体氧化应激反应。(2)机体氧化应激反应加剧导致糖基化终末产物(AGEs)大量存在于骨组织及血循环中,AGEs在骨组织积聚会使I型胶原蛋白合成减少、降解增多,引起骨组织韧性和弹性变差,骨胶原基质硬化,骨的韧性及延展性等生物力学特性改变,致使骨质量下降,骨脆性增加<sup>[14]</sup>;在血循环中,AGEs与多种细胞表面的非酶糖基化终末产物受体结合,促使白细胞介素6(IL-6)表达增加,刺激破骨细胞前体细胞向破骨细胞转变,增加破骨细胞活性,导致骨吸收增加,并通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和胞质途径促进成骨细胞的凋亡<sup>[15]</sup>。(3)维生素D不仅可以直接促进钙吸收,还可抑制辅助性T细胞1型介导的炎症反应<sup>[16]</sup>,波动性高血糖会加剧肾脏内皮细胞功能损伤,使1- $\alpha$ 羟化酶活性降低,造成活性维生素D合成减少,从而使机体从肠道吸收钙减少,并加重炎症反应过程。(4)波动性高血糖可影响血清血管内皮细胞生长因子A(VEGF-A)的表达,减少骨骼微环境中促血管生成因子的含量,损害骨骼的供血<sup>[17]</sup>,引起广泛的糖尿病微血管病变,导致骨组织的血供及营养变差。

综上所述,波动性高血糖较慢性持续高血糖更能加剧氧化应激反应和炎症反应,对骨组织产生更严重的破坏。本研究结果提示高血糖会对BMD产生不良影响,而剧烈波动的血糖则会进一步加剧这种不良影响,更易对骨骼组织产生损害、引起BMD降低、增加骨折风险,有一定的临床指导意义。在临床上,降糖的同时要注意减少血糖波动,继而减轻血糖波动对骨骼组织的损害,为防止糖尿病患者罹患OP起到积极作用。但本研究样本较少,未就患者饮食、季节等对BMD的影响进行分析,存在一些不足之处,今后仍需要大样本、设计严谨的研究来分析血糖波动与OP的关系。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] FEDERATION I D. IDF diabetes atlas—seventh edition [M]. Diabetes Res Clin Pract, 2015: 1–142.
- [2] LOOKER A C, EBERHARDT M S, SAYDAH S H. Diabetes and fracture risk in older US adults [J]. Bone, 2016, 82: 9–15. DOI: 10.1016/j.bone.2014.12.008.
- [3] SCHWARTZ A V. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes [J]. JAMA, 2011, 305 (21): 2184. DOI: 10.1001/jama.2011.715.
- [4] RUBIN M R. Skeletal fragility in diabetes [J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1402 (1): 18–30. DOI: 10.1111/nyas.13463.
- [5] Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 1997, 20 (7): 1183–1197. DOI: 10.2337/diacare.20.7.1183.
- [6] 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.1007-9572.2017.00.118.
- [7] JANGHORBANI M, VAN DAM R M, WILLETT W C, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture [J]. Am J Epidemiol, 2007, 166 (5): 495–505. DOI: 10.1093/aje/kwm106.
- [8] ALEXOPOULOU O, JAMART J, DEVOGELAER J P, et al. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients [J]. Diabetes Metab, 2006, 32 (5): 453–458. DOI: 10.1016/s1262-3636 (07) 70303-8.
- [9] 周玮, 万利, 张勇, 等. 高糖及高糖波动对MG63细胞株氧化应激的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17 (12): 1048–1051. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2011.12.004.
- [10] 杜凌超, 郭明明, 徐嘉, 等. 波动性高血糖对大鼠骨质疏松的影响 [J]. 新医学, 2013, 44 (4): 278–281. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2013.04.017.
- [11] MONNIER L, MAS E, GINET C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes [J]. JAMA, 2006, 295 (14): 1681. DOI: 10.1001/jama.295.14.1681.
- [12] TSAI C J, HSIEH C J, TUNG S C, et al. Acute blood glucose fluctuations can decrease blood glutathione and adiponectin levels in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 98 (2): 257–263. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.013.
- [13] DHARNIDHARKA V R, KWON C, STEVENS G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 40 (2): 221–226. DOI: 10.1053/ajkd.2002.34487.
- [14] MASCITELLI L, PEZZETTA F. Diabetes and osteoporotic fractures [J]. Can Med Assoc J, 2007, 177 (11): 1391–1392. DOI: 10.1503/cmaj.1070141.
- [15] 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 (2): 345–353. DOI: 10.1016/j.bone.2006.09.011.
- [16] ARNSON Y, AMITAL H, SHOENFELD Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations [J]. Ann Rheum Dis, 2007, 66 (9): 1137–1142. DOI: 10.1136/ard.2007.069831.
- [17] KAYAL R A, SIQUEIRA M, ALBLOWI J, et al. TNF- $\alpha$  mediates diabetes-enhanced chondrocyte apoptosis during fracture healing and stimulates chondrocyte apoptosis Through FOXO1 [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25 (7): 1604–1615. DOI: 10.1002/jbmr.59.

(收稿日期: 2020-07-25; 修回日期: 2020-09-22)

(本文编辑: 赵跃翠)