

· 临床研究 ·

糖尿病前期患者尿酸水平与胰岛素敏感性关系的研究

马 帅,付真真,郭 雯,叶静雅,叶 绚,耿小媚,赵晨曦,周红文*

南京医科大学第一附属医院内分泌科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:利用高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验评估胰岛素敏感性,探讨糖尿病前期患者血清尿酸(SUA)水平与胰岛素敏感性的关系。方法:纳入患者108例,根据2011年美国糖尿病协会的诊断标准将患者分为2组:正常糖调节组(normal glucose regulation, NGR)66例及糖调节受损组(impaired glucose regulation, IGR)42例,分别检测2组血清尿酸水平及其他生化指标。所有患者均行高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验,胰岛素敏感性以葡萄糖输注速率(glucose infusion rate, GIR)表示。结果:IGR组体重指数(BMI)、腰围(WC)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、空腹胰岛素(FINS)、空腹C肽(CP)、SUA水平均高于NGR组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、GIR低于NGR组($P < 0.05$)。在相关性分析中,IGR组BMI、WC、SUA均与GIR呈负相关。将患者根据SUA水平三分位间距分为3组,GIR随着SUA水平的升高而降低。Logistic回归分析显示SUA水平是胰岛素抵抗的危险因素[OR=1.008, 95% CI: 1.004~1.013, $P < 0.001$]。结论:糖尿病前期患者SUA水平与胰岛素敏感性密切相关,尿酸水平越高,胰岛素敏感性越低。

[关键词] 糖尿病前期;尿酸;胰岛素抵抗;高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)05-695-05

doi:10.7655/NYDXBNS20190513

Relationship between serum uric acid and insulin sensitivity in pre-diabetic patients

Ma Shuai, Fu Zhenzhen, Guo Wen, Ye Jingya, Ye Xuan, Geng Xiaomei, Zhao Chenxi, Zhou Hongwen*

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between serum uric acid and insulin sensitivity in pre-diabetic patients through hyperinsulinemic-euglycemic clamp. **Methods:** A total of 108 pre-diabetic subjects were included in the study. The subjects were divided into normal glucose regulation (NGR) group (66 cases) and impaired glucose regulation (IGR) group (42 cases) according to the diagnostic criteria in 2011 American Diabetes Association. Uric acid and other biochemical markers were measured from fasting blood sample. All the patients underwent hyperinsulinemic-euglycemic clamp, and glucose infusion rate (GIR) was calculated to assess insulin sensitivity. **Results:** Compared with NGR patients, IGR patients had higher levels of BMI, WC, TG, TC, FINS, CP, SUA and lower levels of HDL-C and GIR ($P < 0.05$). GIR was negatively correlated to BMI, WC, SUA ($P < 0.05$) in IGR patients. GIR was gradually and significantly decreased with increase of serum SUA level. Logistic regression analysis showed that serum SUA was a risk factor for insulin resistance [OR=1.008, 95% CI: 1.004~1.013, $P < 0.001$]. **Conclusion:** In the pre-diabetic patients, there is a negative correlation between serum uric acid and insulin sensitivity. The higher serum uric acid is, the lower insulin sensitivity is.

[Key words] pre-diabetic; uric acid; insulin resistance; hyperinsulinemic-euglycemic clamp

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(05): 695-699]

随着世界经济的发展和饮食结构的变化,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的患病率呈

快速上升趋势。众所周知,胰岛素抵抗是T2DM发病的主要机制^[1],也是T2DM患者发生心脑血管疾病的独立危险因素^[2],因此明确与胰岛素抵抗相关的危险因素进而早期干预,对预防或延缓糖尿病发生发展具有重要意义。已有研究表明,在糖尿病患者中,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)和胰岛素抵

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81670723)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: drhongwenzhou@njmu.edu.cn

抗密切相关^[3],但既往研究中评估胰岛素敏感性时多采用方便、经济的HOMA稳态模型、QUICKI指数、Matsuda指数等,这些利用空腹血糖、空腹胰岛素和OGTT衍生的参数计算得到的公式或模型往往存在一定偏差,而受操作复杂、成本较高等问题的限制,评估胰岛素敏感性的金标准——高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验常较少采用。本研究通过“金标准”的正糖钳夹技术检测胰岛素敏感性^[4],分析糖尿病前期患者血尿酸(serum uric acid, SUA)水平与胰岛素敏感性的关系,从而进一步探讨SUA水平在T2DM疾病进展中的重要意义。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2012年—2018年在南京医科大学第一附属医院内分泌科行高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验的患者108例。按照2011年美国糖尿病协会的诊断标准^[5],将所有患者分为2组:正常糖调节组(normal glucose regulation, NGR)66例(男25例,女41例)及糖调节受损组(impaired glucose regulation, IGR)42例(男18例,女24例)。排除标准:①入院前接受降糖药物治疗;②测量SUA前使用影响尿酸代谢的药物;③有严重的心肝肾疾病、恶性肿瘤及痛风的临床发作。

1.2 方法

1.2.1 一般资料

所有患者均经详细病史询问,入院后测量并记录身高、体重、腰围、血压等指标,计算体重指数(body mass index, BMI)=体重(kg)/身高(m)²。隔夜空腹10 h以上采集静脉血,全自动生化分析仪(Hitachi 7020,日本)检测SUA、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白(a)(LP(a))、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)、尿素氮(Urea)等指标。免疫化学发光法检测空腹胰岛素(FIN)和空腹C肽(CP)。

1.2.2 OGTT试验

隔夜空腹10 h,采集空腹静脉血,口服75 g葡萄糖后120 min再次采集静脉血。葡萄糖氧化酶法测定空腹及服糖后120 min血糖。

1.2.3 高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验

患者隔夜空腹禁食10~12 h,排空小便后清醒静卧30 min。分别于患者双侧前臂行静脉穿刺,利用

三通管组成两条静脉通道:一侧用于输注胰岛素及20%葡萄糖液,另一侧用于试验中采血(将此侧前臂置于60℃恒温仪中,以保证静脉血动脉化),不采血时缓慢静滴生理盐水,采血前临时关闭输液器。以2 mU/(kg·min)的速度输入正规人胰岛素(礼来公司,美国),同时调整20%葡萄糖液的输注速度使得血糖值稳定在5.0 mmol/L左右,在此期间每5 min测定动脉化静脉血浆葡萄糖浓度,并分别于0、30、60、90、120 min采血测定血清胰岛素及C肽。整个高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验过程中患者保持清醒状态。血浆葡萄糖浓度采用葡萄糖氧化酶法测定(Biosen 5030快速血糖仪,Ne-car公司,德国),血清胰岛素采用放射免疫法测定的免疫反应性胰岛素(北方生物公司)。

1.2.4 高胰岛素-正葡萄糖钳夹评价指标计算方法

高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验过程中,胰岛素敏感性以稳态阶段(90~120 min)的葡萄糖输注速率(glucose infusion rate, GIR)表示。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料以中位数(上下四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,数据采用Wilcoxon秩和检验。双变量正态分布的两组间利用Pearson相关分析,非正态分布的两组间利用Spearman秩相关分析对各指标的相关性进行探讨。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析

IGR组BMI、WC、TG、TC、ALT、AST、FINS、CP、SUA水平均高于NGR组, HDL-C、GIR水平低于NGR组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表1)。

2.2 糖尿病前期胰岛素敏感性指标和SUA水平及其他参数的相关性

对IGR患者进行了GIR与SUA及其他参数的相关性分析。结果显示, BMI、WC、ALT、AST、SUA、FINS均与GIR呈负相关,其余指标无明显相关性(表2)。

2.3 按SUA水平三分位分组的胰岛素敏感性指标

为了进一步探讨SUA水平与GIR之间的关系,将所有患者根据SUA水平三分位间距分为3组(tertile1组: $SUA < 329.64 \mu\text{mol/L}$; tertile2组: $329.64 \mu\text{mol/L} \leq SUA < 410.89 \mu\text{mol/L}$; tertile3组: $SUA \geq$

表1 正常糖调节组和糖调节受损组基本临床特征比较

Table 1 General clinical characteristics of NGR group and IGR group

指标	NGR组	IGR组
例数	66	42
性别(男:女)	25:41	18:24
年龄(岁)	26.18 ± 8.27	28.60 ± 9.57
BMI(kg/m ²)	26.50 ± 7.92	37.50 ± 8.69**
WC(cm)	84.78 ± 18.36	113.99 ± 20.67**
TG(mmol/L)	1.09 ± 0.72	1.88 ± 1.33**
TC(mmol/L)	4.37 ± 0.73	4.93 ± 0.95**
HDL-C(mmol/L)	1.34 ± 0.33	1.04 ± 0.20**
LDL-C(mmol/L)	2.64 ± 0.64	7.64 ± 28.84
ALT(U/L)	19.8(11.55,38.90)	49.5(23.85,113.18)**
AST(U/L)	26.71 ± 15.69	44.37 ± 33.86**
Cr(μmol/L)	64.92 ± 14.52	66.70 ± 16.26
SUA(μmol/L)	359.91 ± 112.83	411.11 ± 99.58*
FBG(mmol/L)	4.88(4.39,5.32)	4.81(4.38,5.45)
FINS(pmol/L)	94.0(50.04,160.90)	222.0(130.60,321.40)**
CP(pmol/L)	878.25 ± 399.01	1617.43 ± 697.06**
GIR[mg/(kg·min)]	8.28 ± 3.47	4.50 ± 1.63**

与NGR组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表2 糖尿病前期葡萄糖灌注率和尿酸及其他参数的相关分析

Table 2 Correlation analysis of GIR with uric acid and other parameters in IGR group

指标	GIR	
	r值	P值
年龄	0.331	0.032
BMI	-0.468	0.002
WC	-0.354	0.040
TG	-0.081	0.608
TC	-0.213	0.176
HDL-C	-0.007	0.966
LDL-C	0.036	0.820
ALT	-0.347	0.024
AST	-0.350	0.023
Cr	-0.068	0.669
UA	-0.427	0.005
FINS	-0.510	0.026

410.89 μmol/L), GIR随着SUA水平的升高而降低 [(8.39 ± 3.54) vs. (6.88 ± 3.15) vs. (5.19 ± 2.94) mg/(kg·min), $P < 0.05$]。

2.4 不同胰岛素敏感性的SUA酸水平

按Tam等^[6]研究得胰岛素抵抗的临界GIR值4.9 mg/(kg·min),将所有患者分为非胰岛素抵抗组

和胰岛素抵抗组。与非胰岛素抵抗组相比,胰岛素抵抗组的SUA明显升高[(347.90 ± 92.32 vs. 435.99 ± 117.51) μmol/L, $P < 0.05$]。

2.5 多元Logistic回归分析SUA水平与胰岛素敏感性指标的相关性

根据多元Logistic回归分析,SUA水平是胰岛素抵抗的危险因素[OR=1.008, 95% CI: 1.004~1.013, $P < 0.001$]。当模型1中增加变量Age、TG、HDL-C、LDL-C、FBG、FINS、CP时,SUA仍与GIR显著相关[OR=1.015, 95% CI: 1.001~1.029, $P=0.035$]。当模型1中增加变量BMI、WC时,SUA与GIR无明显相关[OR=1.005, 95% CI: 0.999~1.011, $P=0.118$,表3]

表3 血清尿酸水平与胰岛素敏感性的Logistic回归模型

Table 3 The relationship between serum uric acid levels and GIR by logistic regression analysis

模型	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P值
1	0.008	0.002	13.583	1.008	1.004~1.013	<0.001
2	0.015	0.007	4.424	1.015	1.001~1.029	0.035
3	0.005	0.003	2.443	1.005	0.999~1.011	0.118

模型1:纳入SUA;模型2:在模型1基础上,增加年龄、TG、HDL-C、LDL-C、FBG、FINS、CP;模型3:在模型1基础上,增加BMI、WC。

3 讨论

糖尿病前期是介于糖耐量正常和糖尿病之间的糖调节受损状态,是T2DM的高危人群。2013年JAMA数据显示,中国成年人糖尿病前期的患病率为50.1%,其中男性为52.1%,女性为48.1%^[7]。2017年JAMA数据显示,我国有10.9%的人群患有糖尿病^[8]。糖尿病患病率日趋上升,因T2DM及其并发症的医疗负担也愈发严重,因此明确T2DM发病过程中的危险因素进行早期干预,对保护胰岛β细胞功能以预防或延缓糖尿病发生发展具有重要意义。

SUA是人体嘌呤代谢的最终产物,嘌呤代谢或尿酸排泄异常会导致HUA。越来越多的研究表明,HUA与肥胖、糖脂代谢紊乱、高血压等存在着密切联系,是动脉粥样硬化和心脑血管病的危险因素^[9]。在T2DM患者中,HUA已被证实和胰岛素抵抗密切相关^[3],在2型糖尿病的发生发展中起重要作用。Lehto等^[10]提出SUA是T2DM患者发生中风的强预测指标。Goldbourt等^[11]也在1976年通过前瞻性队列研究表明,糖尿病前期的男性患者SUA水平明显升高。本研究通过对108例正常糖调节及糖调节受损的患者行高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验,依据检测胰

胰岛素敏感性的“金标准”,探讨糖耐量异常的患者中SUA水平和胰岛素敏感性的关系。研究发现IGR组SUA水平升高,GIR水平降低,SUA与GIR呈明显负相关。此外,将所有患者依据SUA水平三分位间距分组后,GIR随着SUA水平的升高而降低。由此可知,糖尿病前期患者SUA水平与胰岛素敏感性密切相关,尿酸水平越高,胰岛素敏感性越低。

既往研究认为,HUA患者的胰岛素抵抗程度往往更严重。CARDIA研究^[12]对4 053例糖调节正常的成年人进行了HUA与胰岛素抵抗及代谢性疾病各组分之间相关性分析,结果表明,HUA组的HOMA-IR、BMI、TG水平显著增高,HDL-C水平降低,提示HUA患者更容易伴有肥胖、高血脂等代谢异常。本研究中,Logistic回归分析提示SUA水平是胰岛素抵抗的危险因素,这与既往研究结果一致,但当模型中增加变量BMI、WC时,SUA与GIR无明显相关,考虑与肥胖导致体内炎症反应和氧化应激,干扰嘌呤代谢,继而加重胰岛素抵抗相关,但具体机制还有待进一步探讨^[13]。此外,还有研究认为,SUA水平的增高不仅导致胰岛素敏感性下降,可能还会加速胰岛细胞的衰竭,其机制可能为HUA直接诱导胰岛 β 细胞氧化应激和生长抑制,同时尿酸盐结晶沉积在胰岛 β 细胞,导致 β 细胞功能受损^[14]。本研究所采用的高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术是检测胰岛素敏感性的“金标准”,而评估胰岛 β 细胞储备和分泌胰岛素的能力的“金标准”是高葡萄糖钳夹技术,因此,HUA与胰岛 β 细胞功能之间的关系尚需其他试验加以验证。

有学者提出,HUA与胰岛素抵抗可以形成恶性循环,存在胰岛素抵抗的患者常伴随SUA水平的升高。本研究发现,按Tam研究得胰岛素抵抗的临界GIR值 $4.9 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ^[6]将所有患者分为胰岛素抵抗组和非胰岛素抵抗组后,胰岛素抵抗组的SUA明显升高。目前认为可能的机制有:①胰岛素抵抗继发高胰岛素血症,影响近端肾小管尿酸盐阴离子和钠离子交换,降低尿酸清除率,SUA升高^[15];②在胰岛素抵抗的状态下,糖酵解过程中的中间产物向5-磷酸核糖及磷酸核糖焦磷酸转移,导致SUA生成增多^[16];③胰岛素抵抗增加肝脏脂肪合成,导致嘌呤代谢紊乱,使SUA增高^[17]。胰岛素抵抗还和许多心脑血管疾病的危险因素包括肥胖、高血压、高甘油三酯血症等密切相关^[18-19]。本研究中,IGR组BMI、WC、TG、TC水平均高于NGR组,其中TG水平升高考虑可能和胰岛素抵抗导致脂蛋白脂肪酶受抑,TG分

解减少,血TG水平升高有关^[20]。

总而言之,对于糖尿病前期的高危患者,除了控制体重、调节血脂,还需积极治疗HUA,改善胰岛素敏感性,保护胰岛 β 细胞功能以延缓T2DM的进展。与此同时,改善胰岛素敏感性的治疗措施如减轻体重、低脂饮食、服用二甲双胍^[21]等也可能是预防HUA及痛风发作的重要手段。

[参考文献]

- [1] Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(10):654-672
- [2] Cibickova L, Langova K, Vaverkova H, et al. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome [J]. *Physiol Res*, 2017, 66(3):481-487
- [3] Hussain A, Latiwesh O B, Ali F, et al. Effects of body mass index, glycemic control, and hypoglycemic drugs on serum uric acid levels in type 2 diabetic patients [J]. *Cureus*, 2018, 10(8):e3158
- [4] Tripathy D, Wessman Y, Gullstrom M, et al. Importance of obtaining independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity during the same test: results with the Botnia clamp [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5):1395-1401
- [5] Standards of medical care in diabetes-2011 [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(Suppl 1):S11-S61
- [6] Tam CS, Xie W, Johnson WD, et al. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(7):1605-1610
- [7] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948-959
- [8] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317(24):2515-2523
- [9] 梁倩,汪新宇,胡豪飞,等. 2型糖尿病患者空腹C肽与血尿酸水平的相关性[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(4):490-495
- [10] Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Stroke*, 1998, 29(3):635-639
- [11] Herman JB, Medalie JH, Goldbourt U. Diabetes, prediabetes and uricaemia [J]. *Diabetologia*, 1976, 12(1):47-52
- [12] Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, et al. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. Coronary artery risk development in

- young adults[J]. *Ann Epidemiol*, 1998, 8(4):250-261
- [13] Furuhashi M, Matsumoto M, Murase T, et al. Independent links between plasma xanthine oxidoreductase activity and levels of adipokines[J]. *J Diabetes Investig*, 2018
- [14] Zhu Y, Hu Y, Huang T, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance [J]. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014, 447(4):707-714
- [15] Kim HJ, Ryu J, Ahn SY, et al. Association of insulin resistance with lower glomerular filtration rate and all-cause mortality in the Korean elderly population: a community-based prospective cohort study [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2013, 231(4):271-279
- [16] Tsunoda S, Kamide K, Minami J, et al. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent [J]. *Am J Hypertens*, 2002, 15(8):697-701
- [17] 金明姬,刘冠贤,石咏军. 高尿酸血症与胰岛素抵抗关系的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(3):233-236
- [18] Wang C, Li J, Xue H, et al. Type 2 diabetes mellitus incidence in Chinese: contributions of overweight and obesity [J]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015, 107(3):424-432
- [19] Updates to the Standards of Medical Care in Diabetes - 2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9):2045-2047
- [20] Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle[J]. *Nutr Metab(Lond)*, 2004, 1(1):10
- [21] Yuan H, Hu Y, Zhu Y, et al. Metformin ameliorates high uric acid-induced insulin resistance in skeletal muscle cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 443:138-145
- [收稿日期] 2018-12-27

(上接第 676 页)
存质量,提高远期预后。

[参考文献]

- [1] Xue JL, Ma JZ, Louis TA, et al. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010[J]. *JASN*, 2001, 12(12):2753-2758
- [2] 程东瑞. 肾移植后骨病[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2010, 19(2):187-191
- [3] 陈德才. 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
- [4] Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group[J]. *World Health Organization Technical Report Series*, 1994, 843:1-129
- [5] Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, et al. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients - a review[J]. *American Journal of Nephrology*, 2008, 28(2):246-253
- [6] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis[J]. *JASN*, 2004, 15(8):2208-2218
- [7] Torres A, Rodriguez AP, Concepcion MT, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations[J]. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 1998, 13(Suppl 3):94-97
- [8] 金文雅,赵晋华,乔文礼,等. 肾移植患者骨密度分析研究[J]. *世界临床药物*, 2011, 32(11):652-654
- [9] 秦 燕,徐琴君,谭建明,等. 140例移植肾受者骨质丢失原因分析[J]. *临床内科杂志*, 2005, 22(2):85-88
- [10] Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, et al. Are biochemical markers of bone turnover representative of bone histomorphometry in 370 postmenopausal women? [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, 100(12):4662-4668
- [11] Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients[J]. *JAMA*, 2002, 288(23):3014-3018
- [12] Molnar MZ, Naser MS, Rhee CM, et al. Bone and mineral disorders after kidney transplantation: therapeutic strategies[J]. *Transplantation Reviews(Orlando, Fla)*, 2014, 28(2):56-62
- [13] Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation [J]. *The New England Journal of Medicine*, 1991, 325(8):544-550
- [14] Rojas E, Carlini RG, Clesca P, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling [J]. *Kidney international*, 2003, 63(5):1915-1923
- [15] 黄雪珍,张建东,官荣光,等. 1768例中老年妇女绝经后骨质疏松患病率及危险因素调查分析[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(13):1841-1843
- [收稿日期] 2019-02-03