

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.04.020

血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平对老年 2 型糖尿病骨质疏松并发骨折的预测价值

王妮妮¹, 章 伟², 杨维杰², 孙 平^{2△}

上海市第八人民医院:1. 老年科;2. 骨科, 上海 200235

摘 要:目的 观察血清前脂肪细胞因子 1(Pref-1)、趋化素和 Apelin-13 水平对老年 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折的预测价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在该院就诊的 2 型糖尿病骨质疏松患者 116 例为骨质疏松组,选择同期在该院就诊的 2 型糖尿病骨量下降患者 75 例和单纯 2 型糖尿病患者 45 例分别作为骨量下降组和对照组。采用酶联免疫吸附试验测定血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平。结果 骨质疏松组患者血清 Pref-1 和趋化素水平明显高于骨量下降组和对照组($P < 0.01$),而骨量下降组血清 Pref-1 和趋化素水平明显高于对照组($P < 0.01$),骨质疏松组血清 Pref-1 和趋化素水平随着 HbA1c 水平升高而升高($P < 0.01$),骨质疏松组中并发骨折的患者血清 Pref-1 和趋化素水平明显高于无骨折的患者($P < 0.01$)。骨质疏松组患者血清 Apelin-13 水平明显低于骨量下降组和对照组($P < 0.01$),而骨量下降组血清 Apelin-13 水平明显低于对照组($P < 0.01$),骨质疏松组血清 Apelin-13 水平随着 HbA1c 水平升高而降低($P < 0.01$),骨质疏松组中并发骨折的患者血清 Apelin-13 水平明显低于无骨折的患者($P < 0.01$)。2 型糖尿病骨质疏松患者血清 Pref-1($r = -0.543, P < 0.01$)和趋化素($r = -0.652, P < 0.01$)水平与 Apelin-13 呈负相关,而血清 Pref-1 水平和趋化素呈正相关($r = 0.591, P < 0.01$)。血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平对 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折具有较高的预测效能,3 项联合检测的灵敏度为 82.7%,特异度为 90.6%,AUC 为 0.934,明显高于 Pref-1($z = 3.263, P < 0.01$)、趋化素($z = 3.347, P < 0.01$)和 Apelin-13($z = 3.386, P < 0.01$)单项检测的 AUC。结论 脂肪因子 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 参与了老年 2 型糖尿病骨质疏松的发生、发展过程,3 项联合检测预测老年 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折具有较高的效能,具有一定的临床价值。

关键词:2 型糖尿病; 骨质疏松; 骨折; 脂肪因子; 老年人

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)04-0513-05

Predictive value of serum Pref-1, chemerin and Apelin-13 levels for complicating fracture in elderly patients with type 2 diabetic osteoporosis

WANG Weiwei¹, ZHANG Wei², YANG Weijie², SUN Ping^{2△}

1. Department of Geriatrics; 2. Department of Orthopedics, Shanghai Municipal Eighth People's Hospital, Shanghai 200235, China

Abstract: **Objective** To observe the predictive value of serum preadipocyte factor 1 (Pref-1), chemerin and Apelin-13 levels for the fracture occurrence in the elderly patients with type 2 diabetic osteoporosis. **Methods** One hundred and sixteen patients with type 2 diabetic osteoporosis in this hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the osteoporosis group. Contemporaneous 75 cases of type 2 diabetic bone mass falling and 45 cases of simple type 2 diabetes treated in this hospital were selected as the bone mass falling group and control group, respectively. The levels of serum Pref-1, chemerin and Apelin-13 were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The levels of serum Pref-1 and chemerin in the osteoporosis group were significantly higher than those in the bone mass falling group and control group ($P < 0.01$), while which in bone mass falling group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$), the serum Pref-1 and chemerin levels in the osteoporosis group were increased with the increase of HbA1c levels ($P < 0.01$). The levels of serum Pref-1 and chemerin in the patients with fracture of the osteoporosis group were significantly higher than those in the patients with non-fracture ($P < 0.01$). The serum Apelin-13 level in the osteoporosis group was significantly lower than that in the bone mass falling group and

作者简介:王妮妮,女,主治医师,从事老年代谢性疾病与骨质疏松关系的研究。△ 通信作者, E-mail: sunping1127@126.com。

本文引用格式:王妮妮,章伟,杨维杰,等. 血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平对老年 2 型糖尿病骨质疏松并发骨折的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(4): 513-517.

e control group ($P<0.01$), while the serum Apelin-13 level in the bone mass falling group was significantly lower than that in the control group ($P<0.01$), and the serum Apelin-13 level in the osteoporosis group was decreased with the increase of HbA1c level ($P<0.01$); the serum Apelin-13 level in the patients with fracture of the osteoporosis group was significantly lower than that in the patients with non-fracture ($P<0.01$). The serum Pref-1 ($r=-0.543, P<0.01$) and chemerin ($r=-0.652, P<0.01$) levels in the patients with type 2 diabetic osteoporosis were negatively correlated with Apelin-13, while the serum Pref-1 level was positively correlated with the serum chemerin level ($r=0.591, P<0.01$). The levels of serum Pref-1, chemerin and Apelin-13 had a higher predictive efficiency in predicting the fracture occurrence in the patients with type 2 diabetic osteoporosis. The sensitivity of 3-item combined detection was 82.7%, the specificity was 90.6%, and the area under the curve (AUC) was 0.934, which was significantly higher than that of Pref-1 ($z=3.263, P<0.01$), Chemerin ($z=3.347, P<0.01$) and Apelin-13 ($z=3.386, P<0.01$) single detection. **Conclusion**

The adipokines Pref-1, chemerin and Apelin-13 are involved in the occurrence and development process of osteoporosis in elderly patients with type 2 diabetes. The 3-item combined detection for predicting the occurrence of fractures in the elderly patients with type 2 diabetes osteoporosis has high efficiency and possesses a certain clinical value.

Key words: type 2 diabetes; osteoporosis; fracture; adipokines; old people

骨质疏松是 2 型糖尿病的常见并发症之一,其机制与钙磷代谢、骨质转化和骨微血管供应等具有明显的关系^[1]。并且发现 2 型糖尿病患者其腕部和脊椎部位发生骨折的概率与健康人相比高出 1.7~2.2 倍,其骨折发病率逐年增高^[2]。而骨质疏松引起的骨折病程延长,致残率逐渐升高,给社会和个人带来巨大的经济负担,因此如何早期预测 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折,成为学者们关心的问题。脂肪细胞因子是由脂肪组织分泌的蛋白质因子,可以通过自分泌、旁分泌和内分泌等方式参与能量代谢、激素调控和骨质代谢过程,脂肪细胞因子与骨质代谢的研究已经成为热点之一^[3]。本研究通过联合检测 2 型糖尿病骨质疏松患者血清前脂肪细胞因子 1(Pref-1)、趋化素和新型脂肪因子 Apelin-13 水平,观察其在预测患者发生骨折的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在本医院就诊的 2 型糖尿病骨质疏松患者 116 例作为骨质疏松组,其中有 52 例发生骨折。骨折部位:腕部 16

例、肱骨 9 例、脊柱 8 例、股骨 7 例、踝部 5 例、肋骨 6 例和锁骨 1 例。骨折的判断由骨科和放射科医生读片,并确定骨折部位。选择同期在本院就诊的诊断 2 型糖尿病骨量下降的患者 75 例为骨量下降组。选择同期在本院就诊的诊断单纯 2 型糖尿病的患者 45 例为对照组。纳入标准:骨质疏松、骨量下降和 2 型糖尿病的诊断均符合相关诊断标准。排除标准:半年内有使用影响骨代谢的药物;有血液性和免疫性疾病;患恶性肿瘤;患肝炎、肺炎和肺结核等感染性和传染性疾病;患内分泌性疾病如甲状腺功能亢进或者减退和库欣综合征等;创伤性骨折,恶性肿瘤和其他疾病引起的病理性骨折。根据 2018 年美国糖尿病协会^[4]制定的《糖尿病诊疗标准》将各组患者糖化血红蛋白(HbA1c)划分为<7.0%、7.0%~9.0%、>9.0% 3 个水平。3 组患者的性别、年龄和 BMI 等基线资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。所有患者均了解本研究的相关内容,自愿参与研究,签署知情同意书;本研究经医院伦理委员会审核通过。

表 1 各组基线资料的比较

组别	n	男/女 (n/n)	平均年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	HbA1c(n)		
					<7.0%	7.0%~9%	>9.0%
骨质疏松组	116	33/83	68.53±5.84	25.38±2.84	29	42	45
骨量下降组	75	18/57	68.87±4.78	24.96±3.75	16	29	30
对照组	45	15/30	68.17±4.83	25.63±2.65	12	18	15
χ^2 或 F		1.239	0.257	0.731		0.920	
P		0.538	0.769	0.473		0.922	

1.2 方法

1.2.1 血清标本留取及检测 所有入组患者入院后

抽取肘静脉血约 5 mL,在室温下静置约 20 min,然后 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm,取上清液约 3 mL,放置在-80 ℃的冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验测定血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平,所有试剂盒采用 R&D 公司产品,检测过程严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.2 观察指标 比较各组血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平,分析 2 型糖尿病骨质疏松患者血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 之间的相关性及各指标预测 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折的效能。

1.3 统计学处理 将数据输入 SPSS19.0 软件包中,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;根据 2 型糖尿病骨质疏松患者是否发生骨折通过二元 Logistics 方法对血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平进行回归分析,得到联合预测指标。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 预测 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折的效能。采用 Pearson 相关分析各指标之间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平的变化 骨质疏松组血清 Pref-1 和趋化素水平明显高于

骨量下降组和对照组($P < 0.01$),骨量下降组血清 Pref-1 和趋化素水平明显高于对照组($P < 0.01$),而血清 Apelin-13 水平明显低于骨量下降组和对照组($P < 0.01$),骨量下降组血清 Apelin-13 水平也明显低于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 各组血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平的变化($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	Pref-1 ($\mu\text{g/L}$)	趋化素 (ng/mL)	Apelin-13 (pg/mL)
对照组	45	0.41±0.12	8.82±1.73	1 360.33±106.26
骨量下降组	75	0.61±0.20 ^a	12.10±2.60 ^a	972.70±125.61 ^a
骨质疏松组	116	0.97±0.32 ^{ab}	15.09±3.11 ^{ab}	714.92±97.45 ^{ab}
<i>F</i>		107.553	100.306	661.562
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与骨量下降组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.2 不同 HbA1c 水平时患者血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 的表达情况 从表 3 可知,骨质疏松组患者血清 Pref-1 和趋化素水平随着 HbA1c 水平升高而升高($P < 0.01$),而血清 Apelin-13 水平随着 HbA1c 水平升高而降低($P < 0.01$)。骨量下降组和对照组血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平随着 HbA1c 水平升高而变化的情况与骨质疏松组一致。

表 3 不同 HbA1c 水平时各组患者血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 的表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

HbA1c(%)	骨质疏松组				骨量下降组			
	<i>n</i>	Pref-1(μg/L)	趋化素(ng/mL)	Apelin-13(pg/mL)	<i>n</i>	Pref-1(μg/L)	趋化素(ng/mL)	Apelin-13(pg/mL)
<7.0	29	0.60±0.14	11.11±1.59	855.57±45.75	16	0.36±0.08	8.68±1.14	1 134.10±42.22
7.0~9.0	42	0.86±0.09 ^a	14.62±0.91 ^a	713.34±25.68 ^a	29	0.55±0.05 ^a	11.44±0.71 ^a	1 014.67±42.88 ^a
>9.0	45	1.31±0.22 ^{ab}	18.10±1.71 ^{ab}	625.74±41.25 ^{ab}	30	0.81±0.13 ^{ab}	14.56±1.71 ^{ab}	846.03±69.53 ^{ab}
<i>F</i>		179.076	211.637	327.94		136.645	116.233	156.466
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

HbA1c(%)	对照组			
	<i>n</i>	Pref-1(μg/L)	趋化素(ng/mL)	Apelin-13(pg/mL)
<7.0	12	0.26±0.07	6.60±0.91	1 498.57±53.02
7.0~9.0	18	0.39±0.04 ^a	8.77±0.48 ^a	1 359.58±34.03 ^a
>9.0	15	0.54±0.05 ^{ab}	10.65±0.82 ^{ab}	1 250.64±50.99 ^{ab}
<i>F</i>		103.607	102.083	98.897
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与骨量下降组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.3 2 型糖尿病骨质疏松患者血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平之间的相关性分析 2 型糖尿病骨质疏松患者血清 Pref-1($r = -0.543, P < 0.01$)和趋化素($r = -0.652, P < 0.01$)水平与 Apelin-13 呈负相关,而血清 Pref-1 水平和趋化素呈正相关($r = 0.591,$

$P < 0.01$)。

2.4 骨质疏松组中并发骨折、无骨折患者血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平比较 从表 4 可知,骨质疏松组中并发骨折的患者血清 Pref-1 和趋化素水平明显高于无骨折患者($P < 0.01$),而血清 Apelin-13

水平明显低于无骨折患者($P<0.01$)。

2.5 血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平对 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折的预测效能 从表 5 和图 1 可知血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平预测 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折具有较高的效能,根据是否发生骨折进行二元 Logistics 回归得方程 $Y=3.86 \times X_{\text{Pref-1}} + 0.42 \times X_{\text{趋化素}} - 0.02 \times X_{\text{Apelin-13}} + 1.59$ 。3 项联合检测的灵敏度为 82.7%,特异度为 90.6%,AUC 为 0.934,明显高于 Pref-1($z=3.263, P<0.01$)、趋化素($z=3.347, P<0.01$)和 Apelin-13

($z=3.386, P<0.01$)单项检测的 AUC,而 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 单项检测的 AUC 之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 骨质疏松组中并发骨折、无骨折患者血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	Pref-1($\mu\text{g/L}$)	趋化素(ng/mL)	Apelin-13(pg/mL)
并发骨折	52	1.16 $\pm$ 0.37	16.78 $\pm$ 2.30	654.19 $\pm$ 59.47
无骨折	64	0.81 $\pm$ 0.18	13.72 $\pm$ 3.01	764.26 $\pm$ 94.64
<i>t</i>		6.131	6.022	7.632
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平对 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折的预测效能

指标	最佳截断值	特异度(%)	灵敏度(%)	AUC	95%CI
Pref-1	>1.14 $\mu\text{g/L}$	59.6	100.0	0.791	0.706~0.861
趋化素	>15.71 ng/mL	69.2	78.1	0.803	0.719~0.871
Apelin-13	$\leq$ 696.11 pg/mL	78.8	73.4	0.826	0.745~0.890
Pref-1+趋化素+Apelin-13	—	82.7	90.6	0.934	0.872~0.971

注:—表示无数据。

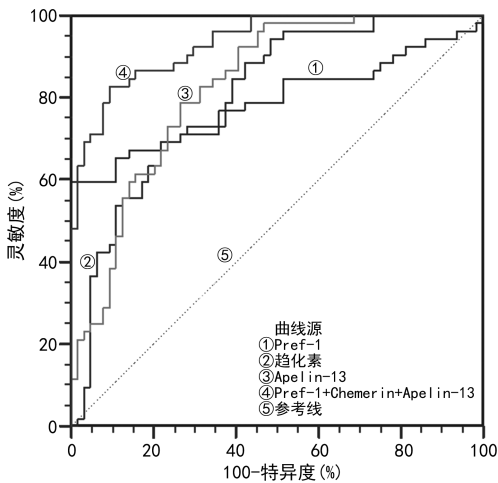


图 1 血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 单项及联合检测预测 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折的 ROC 曲线

3 讨论

2 型糖尿病是骨质疏松的重要危险因素,目前研究显示 2 型糖尿病患者与健康人群相比更易发生骨质疏松性骨折,因此对合并 2 型糖尿病的骨质疏松患者,需要予以关注。糖尿病患者更易发生骨质疏松,甚至发生骨折,这可能与糖尿病病程具有密切联系^[5-7]。2 型糖尿病患者早期表现为胰岛素抵抗,随着患者病程延长出现胰岛素缺乏,机体糖、蛋白质、脂质代谢紊乱,出现负氮平衡,骨矿物质丢失,骨形成减少和骨吸收加速,导致发生骨质疏松。

骨髓间充质干细胞在骨髓中经过多种细胞调节过程分为脂肪细胞和成骨细胞,其中脂肪前体细胞分泌 Pref-1 对成骨细胞的分化过程起到负调节作用,现已知 Pref-1 水平与骨髓脂肪组织含量呈正相关,与骨密度呈负相关^[8]。现有研究显示, Pref-1 与雌激素的

生物效应呈负相关,雌激素能够明显抑制 Pref-1 活性,从而调控骨髓间充质干细胞分化为脂肪细胞和成骨细胞,对脂肪代谢和骨质代谢具有重要作用^[9]。本研究显示,2 型糖尿病骨质疏松患者血清 Pref-1 水平明显高于骨质量下降组和对照组,并且随着 HbA1c 水平升高而升高,说明血清 Pref-1 参与 2 型糖尿病患者骨质疏松的发生、发展过程,并且血清 Pref-1 水平增高在一定程度上说明糖尿病患者的血糖控制不理想,与文献^[10]报道结果接近。本组研究还发现 2 型糖尿病骨质疏松并发骨折患者血清 Pref-1 水平明显高于无骨折患者,说明其血清水平高低与骨折具有一定的关系。本组研究发现以血清 Pref-1>1.14 $\mu\text{g/L}$ 作为判断标准时,预测发生骨折的特异度为 59.6%,灵敏度为 100.0%,AUC 为 0.791,说明这些患者具有发生骨折的高风险,是否需要早期进一步干预治疗,还需要进一步研究。

本研究中骨质疏松组血清趋化素水平明显高于骨量下降组和对照组,并且发现骨量下降组趋化素水平高于对照组,血清趋化素水平随着 HbA1c 水平升高而升高,说明血清趋化素水平与糖尿病骨质疏松的严重程度具有明显相关性,糖尿病患者的血糖控制程度影响骨质疏松。趋化素是一种新型的脂肪因子,与代谢综合征具有密切的联系,而代谢综合征患者会出现骨质疏松的比例明显升高^[11]。现在已知趋化素作为一种分泌性蛋白分泌到细胞外,与相应的受体结合后,激活下游信号通路,发挥多种生物学功能,参与了骨骼和矿物质的代谢,与骨质疏松和骨密度具有明显的关系^[12]。本组研究显示 2 型糖尿病骨质疏松并发骨折患者血清趋化素水平明显高于无骨折患者,说明

血清趋化素水平与糖尿病骨质疏松患者发生骨折具有密切联系。本组研究发现以血清趋化素 >15.71 ng/mL 作为判断标准时,其灵敏度为 69.2%,特异度为 78.1%,AUC 为 0.803,说明其在预测糖尿病骨质疏松患者发生骨折中具有较高的价值,对于这部分患者是否需要进一步干预还需研究。

本组研究发现血清 Apelin-13 水平在 2 型糖尿病骨质疏松患者明显低于骨量下降者和单纯 2 型糖尿病患者,并且随着 HbA1c 水平升高,Apelin-13 水平降低,说明血清 Apelin-13 水平降低对骨质疏松具有促进作用,其水平升高说明糖尿病患者的血糖控制度在好转,发生骨质疏松的概率会降低。Apelin-13 为一种新型的脂肪因子,在抑制细胞增殖、抗炎和调整体液平衡方面具有重要意义,可以促进成骨细胞内信号分子活化,促进骨细胞的增殖和蛋白质表达,骨质损害越严重,血清 Apelin-13 表达水平越低^[13-14]。现已知 Apelin-13 能够改善胰岛素的敏感性,改善患者的能量代谢,同时可以诱导人成骨细胞内信号分子的活化,促进骨细胞的增殖和蛋白质的表达,抑制骨细胞的凋亡^[14-15]。本研究还显示 2 型糖尿病骨质疏松并发骨折患者血清 Apelin-13 水平明显低于无骨折患者,说明血清 Apelin-13 高水平是骨折的保护因子。当以血清 Apelin-13 ≤ 696.11 pg/mL 作为判断标准时,其特异度为 78.8%,灵敏度为 73.4%,AUC 为 0.826,说明血清 Apelin-13 水平用于预测糖尿病骨质疏松患者发生骨折具有一定的价值。本研究还显示联合检测血清 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 水平用于预测糖尿病骨质疏松患者发生骨折方面具有更高的效能,其灵敏度为 82.7%,灵敏度为 90.6%,AUC 为 0.934,其 AUC 明显高于单项检测,说明各个指标用于预测发生骨折具有一定的互补性,有内在的联系。本研究显示 2 型糖尿病骨质疏松患者血清 Apelin-13 水平与 Pref-1 和趋化素水平呈负相关,而血清 Pref-1 水平和趋化素呈正相关,说明 3 项指标之间具有相关性,脂肪因子之间的确切内在联系还需要进一步研究。

综上所述,脂肪因子 Pref-1、趋化素和 Apelin-13 参与了老年 2 型糖尿病骨质疏松的发生、发展过程,3 项指标联合检测预测老年 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折具有较高的效能,有一定的临床价值。

参考文献

- [1] NOGUES X, MARTINEZ-LAGUNA D. Update on osteoporosis treatment[J]. Med Clin (Barc), 2018, 150(12): 479-486.
- [2] FASSIO A, IDOLAZZI L, ROSSINI M, et al. The obesity paradox and osteoporosis[J]. Eat Weight Disord, 2018, 23

- (3): 293-302.
- [3] LI J, CHEN X, LU L, et al. The relationship between bone marrow adipose tissue and bone metabolism in postmenopausal osteoporosis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2020, 52: 88-98.
- [4] 李琳, 李全民. 糖尿病肾病美国糖尿病协会指南更新要点及治疗进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6): 424-428.
- [5] KALAITZOGLU E, FOWLKES J L, POPESCU I, et al. Diabetes pharmacotherapy and effects on the musculoskeletal system[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35(2): e3100.
- [6] FERRARI S L, ABRAHAMSEN B, NAPOLI N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge[J]. Osteoporos Int, 2018, 29(12): 2585-2596.
- [7] MURRAY C E, COLEMAN C M. Impact of diabetes mellitus on bone health[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4873-4876.
- [8] JURIMAE J, TILLMANN V, CICCHELLA A, et al. Increased sclerostin and preadipocyte factor-1 levels in prepubertal rhythmic gymnasts: associations with bone mineral density, body composition, and adipocytokine values[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(3): 1239-1243.
- [9] SINGHAL V, ACKERMAN K E, BOSE A, et al. Impact of route of estrogen administration on bone turnover markers in oligoamenorrheic athletes and its mediators[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5): 1449-1458.
- [10] LEE S H, RHEE M, YANG H K, et al. Serum preadipocyte factor 1 concentrations and risk of developing diabetes: a nested case-control study[J]. Diabet Med, 2016, 33(5): 631-638.
- [11] ENGIN-USTUN Y, CAGLAYAN E K, GOCMEN A Y, et al. Postmenopausal osteoporosis is associated with serum chemerin and irisin but not with apolipoprotein M levels[J]. J Menopausal Med, 2016, 22(2): 76-79.
- [12] HE J, LI J C, XIE H, et al. Serum chemerin levels in relation to osteoporosis and bone mineral density: a case-control study[J]. Dis Markers, 2015, 2015: 786708-786710.
- [13] LIU S, WANG W, YIN L, et al. Influence of Apelin-13 on osteoporosis in type-2 diabetes mellitus: a clinical study[J]. Pak J Med Sci, 2018, 34(1): 159-163.
- [14] 袁家楠, 曹欢, 杨慧慧, 等. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血清 sFRP5 和 Apelin-13 水平与骨代谢标志物的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(10): 1000-1003.
- [15] CHEN L, SHI X, XIE J, et al. Apelin-13 induces mitophagy in bone marrow mesenchymal stem cells to suppress intracellular oxidative stress and ameliorate osteoporosis by activation of AMPK signaling pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 163: 356-368.