

肥胖与绝经期女性居民骨密度的相关性研究*

安康¹, 秦 恩², 李舍予³, 洋翰伟², 吴琴琴², 黄 燕², 于 川⁴, 安振梅³, 李双庆^{1△}

1. 四川大学华西医院 全科医学科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 健康管理中心(成都 610041);

3. 四川大学华西医院 内分泌代谢科(成都 610041); 4. 四川大学华西医院 中国循证医学中心(成都 610041)

【摘要】 目的 利用不同人体测量参数研究成都地区 50 岁以上绝经期女性居民肥胖与骨质疏松的相关性。**方法** 采集在四川大学华西医院进行健康体检的 50 岁以上绝经期女性受检者的临床资料, 测量和计算不同人体测量指标。使用 MetriScan 手掌骨密度测量仪进行骨密度测定, 并根据骨密度 T 值将受试者分为 3 组(正常骨密度组、骨量减少组和骨质疏松组)并进行相关统计分析。**结果** 研究纳入 4 938 例成都地区 50 岁以上绝经期女性, 肥胖症(BMI>28 kg/m²)检出率为 8.55%。骨质疏松组的体质指数(BMI)、身体形态指数(ABSI)、体质量、腰围、臀围、身高等均与骨量减少与正常骨密度组差异有统计学意义($P<0.01$)。经过对年龄调整后, T 值与身高、体质量、腰围、臀围、腰臀比(WHR)、腰高比(WHtR)、体圆柱指数(BRI)呈正相关($P<0.05$)。腰围和 BMI 与骨质疏松的 ROC 曲线的曲线下面积(AUC)最大, 分别为 0.540 和 0.568。**结论** 对于绝经期女性, 肥胖与骨质疏松可能存在一定的负相关。但这种负相关的临床意义需要更多基于人群的大样本纵向研究进一步验证。

【关键词】 女性 绝经期 骨质疏松 肥胖 人体测量参数

Obesity and Bone Mineral Density in Menopausal Women AN Kang¹, QIN Ken², LI She-yu³, YANG Han-wei², WU Qin-qin², HUANG Yan², YU Chuan⁴, AN Zhen-mei³, LI Shuang-qing^{1△}. 1. Department of General Practice, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Physical Examination Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Chinese Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: 1259594471@qq.com

【Abstract】 Objective To determine the association between obesity and bone mineral density in menopausal women. **Methods** We recruited menopausal women aged 50 years and older who undertook health examinations in West China Hospital of Sichuan University in this study. Bone mineral density of the participants was measured by MetriScan Bone Densitometry. The participants were categorized into three groups according to the T value: normal density, osteopenia and osteoporosis. **Results** Of the 4 938 participants, 8.55% had obesity [body mass index (BMI)>28 kg/m²]. The three groups of participants were different in BMI, a body shape index (ABSI), body mass, waist circumference, hip circumference and height ($P<0.01$). The age-adjusted T values were positively correlated with height, body mass, waist circumference, hip circumference, waist-hip ratio (WHR), waist-height ratio (WHtR) and body roundness index (BRI) ($P<0.05$). The areas under curves (AUC) of receiver operator characteristic (ROC) were 0.540 and 0.568, respectively, for waist circumference and BMI in those with osteoporosis. **Conclusion** Obesity in menopausal women is negatively associated with osteoporosis. The clinical significance of such an association requires further studies with a longitudinal design.

【Key words】 Women Menopause Osteoporosis Obesity Bone mineral density

肥胖是糖尿病、心脑血管疾病等一系列代谢性疾病的危险因素^[1]。目前肥胖的诊断主要有赖于体质指数(body mass index, BMI)的计算^[2],但也有利用其他人体测量方法(如腰围、腰高比等)对肥胖进行诊断。不同肥胖的诊断标准的临床意义不尽

相同。特别是在一些肥胖相关的疾病中,不同的诊断标准可能呈现完全相反的结论。根据以往的流行病学研究提示,肥胖可能是骨质疏松的潜在保护性因素^[3]。骨质疏松是严重影响绝经后妇女生活质量及生存期的代谢性疾病^[4]。随着女性绝经后雌激素保护的丧失,骨矿物质快速丢失,进而出现疼痛、非暴力性骨折等并发症^[5],具有重要的临床意义。目前,大多数针对骨质疏松与肥胖的临床研究多采用

* 国家自然科学基金(No. 81400811 和 No. 21534008)资助

△ 通信作者, E-mail: 1259594471@qq.com

BMI 作为诊断标准,但 BMI 本身也具有局限性。有学者指出肥胖患者下肢和躯干骨骼的适当负重增加对防止骨量流失具有一定的保护作用^[6],但也有学者认为这是由于肥胖诊断的差异所导致的混杂结果^[7]。

本研究拟通过对成都地区 50 岁以上绝经期女性居民的不同肥胖诊断依据与骨质疏松情况的回顾性分析,探讨不同肥胖诊断依据与绝经后女性骨质疏松的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2015 年 1 月至 2016 年 5 月在四川大学华西医院进行健康体检的 50 岁以上已绝经女性受检者体检资料,排除已知患有甲状旁腺疾病和恶性肿瘤的人群。

1.2 调查方法与指标

收集研究对象常规采集的糖尿病、高血压病史。同时测定腰围(cm)、臀围(cm)、体质量(kg)、身高(cm)及右上臂收缩压和舒张压(mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)。并根据上述指标计算各人体测量参数:①身体形态指数(a body shape index, ABSI)的计算参考文献^[8];②体圆柱指数(body roundness index, BRI)的计算参考文献^[9];③BMI=体质量(kg)/身高(m)的平方;④腰臀比(WHR)=腰围(cm)/臀围(cm);⑤腰高比(WHtR)=腰围(cm)/身高(cm)。所有血液标本均在清晨空腹至少 8 h 的情况下采集,并使用全自动生化分析仪(德国罗氏诊断有限公司,Modular P800)检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、血清尿酸(uric acid, UA)。骨密度采用美国 Miles IHW Medical Technology 公司的 MetriScan Bone Densitometry System X 线骨密度测试仪测量手指骨密度,并计算 T 值。

1.3 骨质疏松及肥胖的诊断标准

本研究按照骨质疏松进行分组。参照 1994 年世界卫生组织(WHO)推荐的骨密度低于正常人峰值骨量的 2.5 倍标准差诊断为骨质疏松(T 值 ≤ -2.5),在 $-2.5 < T \text{ 值} \leq -1.0$ 为骨量减少,在 1 个标准差以内(T 值 > -1.0)为非骨质疏松。根据 WHO 推荐的东亚人群肥胖定义,本研究中将肥胖界定为: BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 。

1.4 统计学方法

计量资料若检验为正态分布,则采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间数值变量的比较使用方差分析。若非正

态分布则经对数转换为正态资料后再按照正态资料进行统计描述和分析。分类变量使用 χ^2 检验。骨密度 T 值与其他变量间的相关性检验使用 Pearson 相关分析。研究人群除按骨量和是否肥胖进行分组以外,还分别按照其腰围、BMI、BRI、WHtR、WHR、ABSI 和身高的四分位数从低到高分成 Q1、Q2、Q3、Q4 四组,采用单因素与根据年龄校正的非条件 logistic 回归分析计算相比于 Q1 组,其他分组的骨质疏松检出的比值比(OR)及其 95% 可信区间(CI)。采用受试者操作特征曲线(ROC)计算各指标与骨质疏松的曲线下面积(AUC)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

我们从 17 206 例女性受检者中共筛选出 4 938 例 50 岁以上绝经期女性纳入研究,年龄范围 50~92 岁。其中 BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 的超重人数 1 670 例,占总人数 33.82%, BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖患病人数为 422 例,占总人数 8.55%。骨量减少的患病人数为 1 649 例,占总人数 33.39%,骨质疏松症患病人数为 284 例,占总人数 5.75%。

2.2 研究对象的基线临床资料

如表 1 所示,正常骨密度组、骨量减少组、骨质疏松组的年龄、收缩压及高血压病史的差异有统计学意义(P < 0.05),而骨质疏松组糖尿病的患病率高于骨量减少组和正常骨密度组(P < 0.05)。BMI、身高、体质量、腰围、臀围及 ABSI 等在 3 组间差异均有统计学意义(P < 0.01),而 3 组人群间 FPG、WHR、WHtR、BRI 差异无统计学意义。

2.3 绝经后女性骨密度 T 值与临床指标的相关性分析

表 2 显示年龄调整前后, Pearson 相关分析均发现骨密度 T 值与 UA、身高、体质量、BMI、腰围、臀围、舒张压均呈正相关(P < 0.05)。

2.4 不同肥胖检测方法与绝经后女性骨质疏松的相关性分析

如表 3 所示,相对于 Q1 组,在调整年龄前后的 logistic 模型中,骨质疏松检出率均随着 BMI 值增高递减。而 BRI、WHtR、WHR、腰围的 Q4 和 Q1 组相比仅在调整年龄后显示出与骨质疏松检出率的相关性,而在调整年龄前未发现统计学差异。另一方面,身高和 ABSI 的 Q4 组和 Q1 组相比仅在调整年龄前,而调整年龄后,与骨质疏松检出率有关。

表 1 研究对象基线资料
Table 1 Baseline characteristics of participants

Characteristic	Normal BMD group (<i>n</i> =3 005)	Osteopenia group (<i>n</i> =1 649)	Osteoporosis group (<i>n</i> =284)	<i>P</i>
Age/yr.	58.57±6.34	61.56±7.10	65.94±7.36	<0.01
FPG/(mmol/L)*	0.74±0.07	0.74±0.07	0.74±0.07	0.58
UA/(mmol/L)	300.52±62.05	294.03±68.54	292.40±67.44	<0.01
Height/cm	154.58±5.52	153.43±5.71	152.07±5.90	<0.01
Body mass/kg	57.16±7.81	54.75±7.53	53.15±8.97	<0.01
BMI/(kg/m ²)	23.93±3.12	23.26±2.96	22.96±3.44	<0.01
WC/cm	80.18±8.64	79.03±8.58	78.70±9.46	<0.01
HC/cm	92.97±5.66	91.94±5.66	91.16±6.19	<0.01
WHR	0.86±0.07	0.86±0.07	0.86±0.08	0.37
ABSI	1.10±0.07	1.11±0.07	1.12±0.08	<0.01
BRI	3.80±1.20	3.73±1.18	3.79±1.30	0.17
WHtR	0.52±0.06	0.52±0.06	0.52±0.06	0.16
SBP/mmHg	121.80±17.42	123.92±17.96	127.02±18.08	<0.01
DBP/mmHg	75.48±10.10	74.85±10.26	73.48±9.86	<0.01
History of hypertension/case (%)	500 (16.64)	326 (19.77)	70 (24.65)	<0.01
History of diabetes/case (%)	142 (4.73)	79 (4.79)	24 (8.45)	0.02

BMD: Bone mineral density; FPG: Fasting plasma glucose; UA: Uric acid; BMI: Body mass index; WC: Waist circumference; HC: Hip circumference; WHR: Waist-hip ratio; ABSI: A body shape index; BRI: Body roundness index; WHtR: Waist-height ratio; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure. * Transferred to normal distribution

表 2 绝经后女性骨密度 T 值与临床相关参数的相关分析
Table 2 Correlations between T value of bone density and clinical and anthropometric parameters in postmenstrual women

Item	Univariate <i>r</i>	<i>P</i>	Adjusted <i>r</i> △	<i>P</i>
Age	-0.288	<0.001	—	—
FPG*	0.017	0.241	0.065	<0.001
UA	0.073	<0.001	0.124	<0.001
Height	0.121	<0.001	0.040	0.004
Body mass	0.164	<0.001	0.167	<0.001
BMI	0.111	<0.001	0.161	<0.001
WC	0.061	<0.001	0.146	<0.001
HC	0.092	<0.001	0.111	<0.001
WHR	0.011	0.431	0.113	<0.001
ABSI	-0.089	<0.001	0.010	0.493
BRI	0.019	0.180	0.128	<0.001
WHtR	0.019	0.181	0.128	<0.001
SBP	-0.081	<0.001	0.027	0.058
DBP	0.038	0.008	0.037	0.009

FPG: Fasting plasma glucose; UA: Uric acid; BMI: Body mass index; WC: Waist circumference; HC: Hip circumference; WHR: Waist-hip ratio; ABSI: A body shape index; BRI: Body roundness index; WHtR: Waist-height ratio; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure. * Transferred to normal distribution; △ *r* values were adjusted by age

2.5 不同人体测量参数与绝经后女性骨质疏松检出的 ROC 曲线分析

如表 4 所示,仅 BMI 和腰围对骨质疏松的患病有预测性,其中 BMI 的 AUC 最高,为 0.568,但仍不足 0.7。

3 讨论

肥胖在近年来已被认为是一种严重危害现代人

寿命和生活质量的慢性疾病^[10-11]。大量研究提示,肥胖可能增加糖尿病、冠心病、卒中、关节炎等多种疾病的风险,而增加患者的死亡率^[10-12]。然而,目前另一些研究提示,肥胖可能是骨质疏松的潜在保护因素,即肥胖患者发生骨质疏松的风险会低于非肥胖人群。不少学者因此指出肥胖也可能有其对健康“有利”的一面^[7,13-14]。一项同样基于我院体检人群的研究提示,肥胖与骨质疏松可能存在显著的负相关,而肥胖诊断指标 ABSI 与男性骨质疏松的相关性最大^[15]。

事实上,相比男性而言,骨质疏松在女性,特别是绝经后女性的患病率更高,疾病负担也更重^[16-17]。女性在绝经后由于失去雌激素保护,骨矿物质含量丢失加速,从而形成骨质疏松^[17]。而骨质疏松后由于关节间隙变窄,频繁发生微骨折而椎体高度变矮,导致女性在绝经后,随年龄增加身高逐年变矮。而绝经后骨质疏松更作为最常见的骨质疏松被关注。另一方面,女性绝经后失去雌激素保护的另一个效应即心血管风险增加^[18-19],这时的女性更容易出现糖尿病、高血压、腹内脂肪堆积为主的腹型肥胖,进而在短时间内冠心病、卒中等心脑血管事件的发生风险接近甚至超过男性。而糖尿病、高血压等代谢性疾病可能造成慢性低度炎症,干扰包括骨骼在内的全身细胞代谢,从而可能降低骨骼结构的修复^[20-21]。

但在本研究中,各种肥胖检测指标与女性绝经

表 3 不同肥胖检测方法与绝经后女性骨质疏松的关系

Table 3 Associations between anthropometric parameters and osteoporosis in postmenstrual women

Group	Osteoporosis/case (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
BMI			
Q1	99 (7.8)	1	1
Q2	67 (5.5)	0.680 (0.494,0.937)	0.660 (0.474,0.920)
Q3	63 (5.2)	0.645 (0.465,0.893)	0.557 (0.397,0.780)
Q4	55 (4.5)	0.552 (0.393,0.775)	0.403 (0.283,0.573)
BRI			
Q1	72 (5.8)	1	1
Q2	69 (5.7)	0.970 (0.690,1.363)	0.822 (0.578,1.169)
Q3	70 (5.6)	0.951 (0.678,1.334)	0.630 (0.442,0.899)
Q4	73 (5.9)	1.016 (0.726,1.421)	0.475 (0.330,0.682)
WHtR			
Q1	72 (5.8)	1	1
Q2	69 (5.7)	0.970 (0.690,1.363)	0.822 (0.578,1.169)
Q3	70 (5.6)	0.951 (0.678,1.334)	0.630 (0.442,0.899)
Q4	73 (5.9)	1.016 (0.726,1.421)	0.475 (0.330,0.682)
WHR			
Q1	69 (5.7)	1	1
Q2	74 (5.8)	1.026 (0.732,1.438)	0.820 (0.577,1.164)
Q3	66 (5.4)	0.950 (0.671,1.344)	0.623 (0.433,0.895)
Q4	75 (6.1)	1.085 (0.775,1.520)	0.545 (0.380,0.783)
ABSI			
Q1	56 (4.5)	1	1
Q2	61 (4.9)	1.093 (0.754,1.585)	0.911 (0.623,1.333)
Q3	76 (6.2)	1.379 (0.968,1.966)	0.915 (0.634,1.323)
Q4	91 (7.4)	1.675 (1.189,2.359)	0.807 (0.558,1.166)
WC			
Q1	95 (6.8)	1	1
Q2	66 (5.8)	0.843 (0.610,1.166)	0.740 (0.529,1.035)
Q3	59 (4.9)	0.710 (0.508,0.992)	0.541 (0.382,0.765)
Q4	64 (5.4)	0.779 (0.562,1.080)	0.429 (0.303,0.608)
Height			
Q1	111 (8.5)	1	1
Q2	75 (5.6)	0.643 (0.475,0.872)	0.788 (0.576,1.077)
Q3	59 (4.8)	0.540 (0.390,0.748)	0.792 (0.565,1.112)
Q4	39 (3.7)	0.410 (0.282,0.596)	0.768 (0.519,1.139)

BMI: Body mass index; WC: Waist circumference; WHR: Waist-hip ratio; ABSI: A body shape index; BRI: Body roundness index;

WHtR: Waist-height ratio; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval. * The OR was adjusted by age

表 4 不同肥胖检测方法 ROC 曲线分析的曲线下面积

Table 4 AUC of ROC curves of anthropometric parameters for detecting osteoporosis

Item	AUC (95% CI)
WHR	0.501 (0.465-0.536)
WHtR	0.505 (0.470-0.541)
BRI	0.505 (0.470-0.541)
WC	0.540 (0.504-0.576)
BMI	0.568 (0.533-0.604)

BMI: Body mass index; WC: Waist circumference; WHR:

Waist-hip ratio; BRI: Body roundness index; WHtR: Waist-height ratio; AUC: Area under curve; CI: Confidence interval

后骨质疏松的相关性并不像其与男性人群的相关性那样稳定而一致。本研究中仅 BMI 在年龄矫正前后,最高四分位 Q4 组和最低四分位 Q1 组相比均具

有更低的骨质疏松检出率。而 BRI、WHtR、WHR 和腰围的 Q4 组仅在矫正年龄后相比 Q1 组具有更低的骨质疏松检出率。这提示,年龄在其中可能起到重要混杂因素的作用。随着年龄的增高,腰围有所增加,而身高有所降低。在单因素分析中显示出身高与骨质疏松的相关性,事实上可能反映是年龄与骨质疏松的关系。而由于 BMI 的计算有赖于身高与体质量,而体质量可能受到骨骼矿物本身质量的影响,从而高估其相关性。因此,尽管本研究中提示基于 BMI 的肥胖与女性绝经后骨质疏松具有统计学意义的负相关,但其临床意义仍有赖大样本纵向研究进一步验证。而与男性骨质疏松相比,女性绝经后骨质疏松与肥胖的相关性可能影响因素更为

复杂。在今后的研究中需进一步矫正其他因素。

本研究存在以下不足之处。首先,本研究为横断面研究,不能进行因果关系推断,因此纵向研究对本研究结果的验证十分重要。其次,本样本来自单一体检中心,并非基于社区居民的流行病学调查,同时本研究骨质疏松检出率与以往报道相差较大,提示本研究中的研究对象不能代表全人群。再次,本研究为回顾性分析,资料未调整类风湿关节炎、激素使用、抗骨质疏松药物使用情况等影响因素,可能对分析结果存在偏倚。最后,本研究采用体检用手指骨密度,适用于骨质疏松的初筛,并非骨质疏松的确诊检查。但由于该骨密度测量方法相比腰椎双能 X 线吸收测定(DEXA)骨密度检测方法,受腹内脂肪影响较小,可能避免肥胖相关的骨密度检测偏倚。

综上所述,在绝经后女性中,肥胖和骨质疏松可能存在一定的负性相关。而这些负性相关由于可能存在一些潜在混杂因素的影响,需要今后更多严格设计的大样本前瞻性队列研究进行验证,同时分析其中潜在的混杂因素。

参 考 文 献

- [1] FOX CS, MASSARO JM, HOFFMANN U, *et al.* Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments; association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*,2007,116(1):39-48.
- [2] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值:适宜体重指数和腰围切点的研究. *中华流行病学杂志*,2002,23(1):5-10.
- [3] MÉNDEZ JP, ROJANO-MEJLA D, PEDRAZA J, *et al.* Bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women with normal body mass index, overweight, or obesity. *Menopause*,2013,20(5):568-572.
- [4] COOPER C, REGINSTER JY, CORTET B, *et al.* Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Curr Med Res Opin*,2012,28(3):475-491.
- [5] GEHLBACH S, SAAG KG, ADACHI JD, *et al.* Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures; the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res*,2012,27(3):645-653.
- [6] SINAKI M, PFEIFER M, PREISINGER E, *et al.* The role of exercise in the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep*,2010,8(3):138-144.
- [7] BECK TJ, PETIT MA, WU G, *et al.* Does obesity really make the femur stronger? BMD, geometry, and fracture incidence in the women's health initiative-observational study. *J Bone Miner Res*,2009,24(8):1369-1379.
- [8] KRAKAUER NY, KRAKAUER JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One*,2012,7(7):e39504[2016-10-13]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039504>.
- [9] THOMAS DM, BREDLAU C, BOSY-WESTPHAL A, *et al.* Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity*,2013,21(11):2264-2271.
- [10] GARVEY WT, GARBER AJ, MECHANICK JI, *et al.* American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology consensus conference on obesity: building an evidence base for comprehensive action. *Endocr Pract*,2014,20(9):956-976.
- [11] GARVEY WT, GARBER AJ, MECHANICK JI, *et al.* American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*,2014,20(9):977-989.
- [12] FENG RN, ZHAO C, WANG C, *et al.* BMI is strongly associated with hypertension, and waist circumference is strongly associated with type 2 diabetes and dyslipidemia, in northern Chinese adults. *J Epidemiol*,2012,22(4):317-323.
- [13] EL HAGE R, BACHOUR F, SEBAALY A, *et al.* The influence of weight status on radial bone mineral density in Lebanese women. *Calcif Tissue Int*,2014,94(4):465-467.
- [14] REID IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone*,2002,31(5):547-555.
- [15] 秦 慧, 何 敏, 曹晓涛, 等. 肥胖与 50 岁以上男性骨质疏松的相关性研究. *四川大学学报(医学版)*,2017,48(1):17-22.
- [16] CAMACHO PM, PETAK SM, BINKLEY N, *et al.* American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2016. *Endocr Pract*,2016,22(Suppl 4):1-42.
- [17] EASTELL R, O' NEILL TW, HOFBAUER LC, *et al.* Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers*,2016(2):16069[2016-10-09]. <http://www.nature.com/articles/nrdp201669>. doi:10.1038/nrdp.2016.69.
- [18] SAVONITTO S, COLOMBO D, FRANCO N, *et al.* Age at menopause and extent of coronary artery disease among postmenopausal women with acute coronary syndromes. *Am J Med*,2016,129(11):1205-1212.
- [19] LOBO RA, DAVIS SR, DE VILLIERS TJ, *et al.* Prevention of diseases after menopause. *Climacteric*,2014,17(5):540-556.
- [20] MERZ AA, CHENG S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart*,2016,102(11):825-831.
- [21] AL-HARIRI M. Sweet Bones: The pathogenesis of bone alteration in diabetes. *J Diabetes Res*,2016(2016):6969040[2016-10-13]. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6969040>.
(2016-11-06 收稿,2016-11-15 修回)