

# 新疆绝经后2型糖尿病女性DKK1基因rs1896367、rs2241529位点的基因多态性及突变与骨代谢的关系

田倩倩<sup>1</sup>, 李 军<sup>1\*</sup>, 李思源<sup>2</sup>, 胡 倩<sup>3</sup>, 赵会荣<sup>2</sup>

<sup>1</sup>石河子大学第一附属医院内分泌代谢科, 新疆 石河子

<sup>2</sup>石河子大学医学院, 新疆 石河子

<sup>3</sup>南通市第二人民医院老年医学科, 江苏 南通

收稿日期: 2023年9月17日; 录用日期: 2023年10月11日; 发布日期: 2023年10月18日

## 摘 要

目的: 探讨新疆地区绝经后2型糖尿病(T2DM)女性DKK1基因rs1896367、rs2241529位点的基因多态性及突变与骨代谢指标的关系。方法: 选取新疆地区绝经后T2DM女性136例, 根据病史, 糖耐量试验(OGTT)及双能X线(BMD)分为4组: A组(糖耐量正常伴骨量正常组26例), B组(糖耐量正常伴骨量异常组28例), C组(T2DM伴骨量正常组27例), D组(T2DM伴骨量异常组55例)。测定并记录空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三脂(TG)、钙(Ca)、磷(P)等临床生化指标; Sequenom飞行时间质谱法测定DKK1基因rs1896367、rs2241529位点的基因多态性; 双能X线吸收法(dual energy X-ray, DEXA)测定腰椎(L1-4)、股骨颈的骨密度(bone mineral density, BMD)。结果: 1) DKK1基因rs1896367位点: 与A组相比, B组、C组、D组的基因型及等位基因的频率分布有统计学差异( $P < 0.05$ ); DKK1基因rs2241529位点: 与A组相比, C组、D组的基因型及等位基因的频率分布有统计学差异( $P < 0.05$ ); 2) LDL-C测定: DKK1基因rs1896367、rs2241529位点突变型(AG + AA; AG + GG) ( $3.389 \pm 1.038$ ;  $3.445 \pm 1.045$ )低于野生型(GG; AA) ( $4.835 \pm 0.035$ ;  $4.835 \pm 0.035$ ), ( $P < 0.05$ ); 3) 多元线性回归结果: 绝经年限、甘油三脂是BMD (L1-4)及BMD (股骨颈)影响因素( $P < 0.05$ )。结论: 1) 在新疆绝经后T2DM女性中, DKK1基因rs1896367、rs2241529位点的基因多态性与糖、骨代谢有关。2) 多元线性回归方程结果显示: 绝经年限增高、及甘油三脂的降低是BMD降低的危险因素。

## 关键词

2型糖尿病, 骨质疏松, DKK1基因, 基因突变, 基因多态性

\*通讯作者。

# Gene Polymorphisms and Mutations of rs1896367 and rs2241529 of Dickkopf-Associated Protein 1 Gene in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus and Their Relationship with Bone Metabolism in Xinjiang

Qianqian Tian<sup>1</sup>, Jun Li<sup>1\*</sup>, Siyuan Li<sup>2</sup>, Qian Hu<sup>3</sup>, Huirong Zhao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi Xinjiang

<sup>2</sup>School of Medicine, Shihezi University, Shihezi Xinjiang

<sup>3</sup>Department of Gerontology, The Second People's Hospital of Nantong, Nantong Jiangsu

Received: Sep. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 11<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 18<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To investigate the relationship between polymorphism and mutation of rs1896367 and rs2241529 of DKK1 gene and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Xinjiang. **Methods:** A total of 136 postmenopausal women with T2DM in Xinjiang were selected and divided into 4 groups according to their medical history, glucose tolerance test (OGTT) and BMD. Group A (26 patients with normal glucose tolerance and normal bone mass), group B (28 patients with normal glucose tolerance and abnormal bone mass), group C (27 patients with normal bone mass and T2DM), and group D (55 patients with T2DM and abnormal bone mass). Fasting blood glucose (FPG), glycated hemoglobin (HbA1c), triglyceride (TG), calcium (Ca), phosphorus (P) and other clinical biochemical indexes were measured and recorded. The polymorphisms of rs1896367 and rs2241529 of DKK1 gene were determined by Sequenom time-of-flight mass spectrometry. Bone mineral density (BMD) of lumbar spine (L1-4) and femoral neck was measured by dual energy X-ray (DEXA). **Results:** 1) rs1896367 locus of DKK1 gene: Compared with group A, the frequency distribution of genotype and allele in groups B, C and D had statistical differences ( $P < 0.05$ ). rs2241529 locus of DKK1 gene: Compared with group A, the frequency distribution of genotypes and alleles in groups C and D had statistical differences ( $P < 0.05$ ). 2) LDL-C determination: rs1896367 and rs2241529 mutations of DKK1 gene (AG+AA; AG+GG) ( $3.389 \pm 1.038$ ;  $3.445 \pm 1.045$ ) lower than wild type (GG; AA) ( $4.835 \pm 0.035$ ;  $4.835 \pm 0.035$ ), ( $P < 0.05$ ); 3) Multiple linear regression results: Menopause years and triglycerides were the influencing factors of BMD (L1-4) and BMD (neck of femur) ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** 1) In postmenopausal T2DM women in Xinjiang, the polymorphisms of rs1896367 and rs2241529 of DKK1 gene are related to glucose and bone metabolism. 2) The results of multiple linear regression equation showed that increasing menopause years and decreasing triglycerides were risk factors for decreasing BMD.

## Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Osteoporosis, DKK1 Gene, Gene Mutation, Gene Polymorphism



## 1. 引言

糖尿病(Diabetes mellitus, DM)是一种以血糖异常为主要特征的慢性的全身代谢性疾病, 糖尿病发病人群正在逐年上升, 其成人发病率约 11%, 其中 T2DM 最常见[1]。骨质疏松(osteoporosis, OP)是以骨量减少和骨结构破坏为主的全身性骨病, 绝经后糖尿病女性由于具有年龄、绝经、糖尿病、雌激素水平降低等 OP 的多重危险因素, 其 OP 发生率高于一一般人群[2] [3], 成为 OP 的主要发病和防治人群[4] [5]。Wnt 信号通路是成骨细胞生成通路的关键因子, 它通过单独或同时抑制脂肪细胞转录因子和成骨细胞转录因子的表达来诱导骨髓祖细胞分化为成骨细胞[6], DKK-1 是 Wnt 信号通路抑制剂, 通过抑制 Wnt 信号通路, 影响成骨细胞的生成, 使 OP 发生的几率增加[7]。因此, 本研究通过研究新疆地区绝经后 T2DM 女性 DKK1 基因 rs1896367、rs2241529 位点的基因多态性及突变与骨代谢指标的关系, 为预防和治疗 T2DM 和 OP 提供科学的理论依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 研究对象

选取新疆地区绝经后女性 136 例, 根据病史、OGTT 及双能 X 线测定结果分为四组: A 组(糖耐量正常伴骨量正常组 26 例), B 组(糖耐量正常伴骨量异常组 28 例), C 组(T2DM 伴骨量正常组 27 例), D 组(T2DM 伴骨量异常组 55 例)。T2DM、OP 的诊断标准分别符合 1999 年、1998 年 WHO 推荐的诊断标准。纳入标准: 无意识障碍且具有正常语言表达能力的自然绝经女性。排除标准: 1) 其他类型的糖尿病如妊娠期糖尿病、特殊类型糖尿病; 2) 使用如糖皮质激素、免疫抑制剂、双磷酸盐等影响骨代谢的药物; 3) 甲状旁腺机能亢进症、多发性骨髓瘤、类风湿性关节炎等其他骨骼疾病史; 4) 长期大量饮酒、吸烟史。本研究所有纳入对象均签署知情同意书, 并经医院伦理委员会审核通过。

### 2.2. 实验方法

记录年龄、身高、体重、腰围、臀围、绝经年限等一般资料, 并计算体质指数(body mass index, BMI),  $BMI = \text{体重}/\text{身高}(\text{kg}/\text{m}^2)$ , 腰臀比(waist hip ratio, WHR),  $WHR = \text{腰围}/\text{臀围}$ ; 罗氏全自动生化分析仪(型号 Modular DPP-H7600)测定空腹血糖(FPG)、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)、钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)临床生化指标; 采用高压液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c); 采用双能 X 线吸收法(dual energy X-ray, DEXA)测定腰椎(L1-4)、股骨颈的骨密度(bone mineral density, BMD); 运用 Sequenom 飞行时间质谱法测定 DKK1 基因 rs1896367、rs2241529 位点的基因多态性。

### 2.3. 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件处理数据, 应用  $\chi^2$  检验检测 DKK1 基因 rs1896367、rs2241529 位点的基因型及等位基因分布频率是否符合 Hardy-Weinberg 平衡, 并比较组间 DKK1 基因 2 个位点的基因型及等位基因型及等位基因分布频率; 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间比较采用方差分析, 以  $P < 0.05$  时为差异具有统计学意义。

### 3. 结果

#### 3.1. 四组间一般资料指标比较

结果显示：D组年龄和绝经年限均高于A组，差异有统计学差异( $P < 0.01$ )。四组间一般资料不齐，故四组间各生化指标比较采用协方差分析(见表1)。

**Table 1.** Comparison of general data among the four groups ( $\bar{x} \pm s$ )

**表 1.** 四组间一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	A组	B组	C组	D组
例数/n	26	28	27	55
年龄/岁	65.63 ± 8.24	69.72 ± 7.32	66.52 ± 7.62	70.40 ± 6.50**
绝经年限/岁	15.73 ± 7.92	19.73 ± 7.28	16.78 ± 7.10	20.60 ± 6.04**
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	25.67 ± 3.04	25.66 ± 4.75	27.10 ± 3.40	25.70 ± 3.50
腰臀比	0.88 ± 0.19	0.89 ± 0.09	0.90 ± 0.04	0.94 ± 0.08

与A组相比，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$ 。

#### 3.2. 各组间生化指标的比较

与A组相比，C组和D组的FPG、HbA1c水平较A组高，差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )，B组、D组的TG水平较A组高，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ) (见表2)。

**Table 2.** Comparison of biochemical indexes among groups after covariance analysis ( $\bar{x} \pm s$ )

**表 2.** 经协方差分析后组间生化指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	A组	B组	C组	D组
例数/(n)	26	28	27	55
FPG	5.30 ± 2.20	5.10 ± 0.70	7.70 ± 3.20**	7.42 ± 1.86**
HbA1c	5.97 ± 0.90	5.98 ± 0.43	7.20 ± 1.30**	7.48 ± 1.10**
HDL-C	1.30 ± 0.40	1.30 ± 0.34	1.20 ± 0.30	1.20 ± 0.30
LDL-C	3.12 ± 1.05	3.20 ± 0.80	3.24 ± 1.00	3.45 ± 1.05
TG	2.52 ± 1.80	1.50 ± 0.98*	2.30 ± 2.29	1.70 ± 1.00*
Ca	2.30 ± 0.06	2.30 ± 0.09	2.25 ± 0.26	2.30 ± 0.10
P	1.10 ± 0.09	1.10 ± 0.14	1.10 ± 0.12	1.30 ± 1.20
ALP	80.70 ± 15.20	81.86 ± 21.80	72.90 ± 20.90	73.45 ± 22.60

与A组相比，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$ 。

#### 3.3. 各组间骨密度的比较

与A组相比，B组、D组的L1-4及股骨颈BMD低与A组，差异有统计学意义( $P < 0.01$ ) (见表3)。

**Table 3.** Comparison of bone mineral density among all groups after covariance analysis ( $\bar{x} \pm s$ )**表 3.** 经协方差分析后各组间骨密度的比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	例数(n)	L1-4 BMD (g/m <sup>2</sup> )	股骨颈 BMD (g/m <sup>2</sup> )
A 组	26	1.20 ± 0.10	0.92 ± 0.14
B 组	28	0.80 ± 0.17**	0.71 ± 0.10**
C 组	27	1.20 ± 0.18	0.82 ± 0.35
D 组	55	0.92 ± 0.12**	0.74 ± 0.11**

与 A 组相比, \*P < 0.05, \*\*P < 0.01。

### 3.4. DKK1 基因 rs1896367, rs2241529 位点的基因型及等位基因频率分布的比较

DKK1 基因 rs1896367、rs2241529 基因位点的基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。DKK1 基因 rs1896367 位点、rs2241529 位点, 与 A 组相比, C 组(P < 0.01)、D 组(P < 0.01)的基因型及等位基因分布频率具有统计学意义(见表 4、表 5)。

**Table 4.** Genotype and allele distribution frequency of rs1896367 locus of DKK1 gene ( $\bar{x} \pm s$ )**表 4.** DKK1 基因 rs1896367 位点基因型及等位基因分布频率( $\bar{x} \pm s$ )

组别	基因型			P 值	等位基因频率		
	AA	GA	GG		A	G	P 值
A 组	19 (73.1)	7 (26.9)	0 (0.0)		45 (86.5)	7 (13.5)	
B 组	27 (96.4)	1 (3.6)	0 (0.0)	0.022	55 (98.2)	1 (1.8)	0.021
C 组	5 (26.3)	14 (73.7)	0 (0.0)	0.002	24 (63.2)	14 (36.8)	0.000
D 组	2 (3.7)	41 (75.9)	11 (20.4)	0.000	45 (52.3)	41 (47.7)	0.000

**Table 5.** Genotype and allele distribution frequency of rs2241529 locus of DKK1 gene ( $\bar{x} \pm s$ )**表 5.** DKK1 基因 rs2241529 位点基因型及等位基因分布频率( $\bar{x} \pm s$ )

组别	基因型			P 值	等位基因频率		
	AA	GA	GG		A	G	P 值
A 组	24 (92.4)	2 (7.8)	0 (0.0)		50 (96.2)	2 (3.8)	
B 组	27 (96.3)	1 (3.7)	0 (0.0)	0.604	55 (98.2)	1 (1.7)	0.515
C 组	7 (25.8)	12 (44.6)	8 (29.6)	0.000	26 (48.0)	28 (51.9)	0.000
D 组	2 (3.5)	52 (91.2)	3 (5.3)	0.000	56 (49.0)	58 (51.0)	0.000

### 3.5. DKK1 基因 rs1896367、rs2241529 位点不同基因型间临床生化指标的比较结果显示

D 组 DKK1 基因 rs1896367、rs2241529 位点突变型(AG + AA、AG + AA) LDL-C 低于野生型(GG、AA), 差异均具有统计学意义(P < 0.01)。DKK1 基因 rs1896367、rs2241529 基因位点基因型的临床及生化指标在 A 组、B 组及 C 组中无统计学意义(见表 6)。

**Table 6.** Clinical and biochemical indexes of DKK1 at different sites in group D ( $\bar{x} \pm s$ )  
**表 6.** D 组 DKK1 不同位点间临床及生化指标( $\bar{x} \pm s$ )

项目	rs1896367			rs2241529		
	GG	AG + AA	P 值	AA	AG + AA	P 值
Age	77.00 ± 14.14	70.21 ± 6.18	0.61	77.00 ± 14.14	70.44 ± 6.44	0.63
BMI	27.44 ± 2.99	25.66 ± 3.50	0.48	27.44 ± 2.98	25.68 ± 3.46	0.48
WHR	0.90 ± 0.05	0.91 ± 0.06	0.87	0.90 ± 0.05	0.91 ± 0.06	0.89
绝经年限	27.00 ± 14.14	20.33 ± 5.74	0.613	27.00 ± 14.14	20.55 ± 6.04	0.63
FPG	7.39 ± 1.15	7.43 ± 1.91	0.86	7.39 ± 1.15	1.86 ± 0.25	0.86
HbA1c	7.75 ± 0.07	7.49 ± 1.17	0.49	7.75 ± 0.07	7.48 ± 1.14	0.49
Ca	2.32 ± 0.15	2.28 ± 0.10	0.58	2.32 ± 0.15	2.28 ± 0.10	0.60
P	1.07 ± 0.16	1.26 ± 1.24	0.87	1.07 ± 0.61	1.25 ± 1.20	0.88
ALP	66.50 ± 12.02	73.40 ± 23.02	0.68	66.50 ± 12.02	73.45 ± 22.58	0.67
BMD (L1-4)	0.92 ± 0.06	0.91 ± 0.12	0.97	0.92 ± 0.06	0.91 ± 0.12	0.93
BMD (股骨颈)	0.77 ± 0.07	0.75 ± 0.12	0.75	0.77 ± 0.07	0.91 ± 0.12	0.74
TG	1.31 ± 0.02	1.729 ± 1.01	0.66	1.305 ± 0.02	1.697 ± 0.99	0.71
HDL-C	1.01 ± 0.02	1.22 ± 0.31	0.27	1.01 ± 0.02	1.21 ± 0.30	0.28
LDL-C	4.84 ± 0.04	3.390 ± 1.04	0.00	4.84 ± 0.04	3.45 ± 1.05	0.00

### 3.6. BMD 与 DKK-1 基因 rs1896367、rs2241529 位点基因多态性多元线性回归

以 BMD (L1-4)及 BMD (股骨颈)为应变量,年龄(X1)、BMI (X2)、WHR (X3)、绝经年限(X4)、FPG (X5)、HbA1c (X6)、HDL (X7)、LDL (X8)、TG (X9)、Ca (X10)、P (X11)、ALP (X12)、基因型为自变量,进行多元线性逐步回归(见表 6)。

绝经年限、甘油三脂是 DKK-1 基因 rs1896367、rs2241529 位点 BMD (L1-4)及 BMD (股骨颈)的影响因素( $P < 0.05$ ) (见表 7)。

**Table 7.** Multiple linear regression analysis of BMD (L1-4) and BMD (neck of femur)

**表 7.** BMD (L1-4)、BMD (股骨颈)的多元线性回归分析

BMD	自变量	回归系数	t值	P值
BMD (L1-4)	甘油三酯	0.318	3.057	0.003
	绝经年限	-0.044	-2.325	0.022
BMD (股骨颈)	绝经年限	-0.006	-4.089	0.000

## 4. 讨论

OP 由于骨微结构改变及骨密度下降导致骨骼脆性改变,发生骨折的风险高[8] [9]。绝经后 T2DM 女性由于年龄、雌激素水平降低、血糖升高等多种易感因素,更易发生 OP 导致脆性骨折[9]。DKK1 作为 Wnt 信号通过的抑制剂,其在绝经后 T2DM 女性骨折中起重要作用[10] [11] [12]。



Wnt 信号通路通过调节成骨细胞和破骨细胞的功能影响骨的重塑, DKK1 为 Wnt 信号通路的拮抗剂, 通过促进破骨细胞分化, 抑制成骨细胞分化破坏骨的正常代谢[13]。本研究结果显示, 与正常对照组相比, DKK1 基因 rs1896367 位点、rs2241529 位点, T2DM 伴骨量正常组和 T2DM 伴骨量异常组的基因型及等位基因分布频率具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 提示 DKK1 基因的基因型可能与绝经后女性糖、骨代谢有关。这与 Ahmed 等人 DKK1 明显升高的绝经后女性有更严重的骨质疏松结果一致[14]。而 Simona 等在斯洛文尼亚地区的研究表明, 所有受试者的具有相同的 DKK1 基因, DKK1 基因的多态性无统计学意义[15]。因此我们考虑一方面可能纳入的样本量少, 另一方面 DKK1 基因型及等位基因频率的分布可能受生活习惯、地域及种族的影响。

本研究发现, D 组 DKK1 基因 rs1896367、rs2241529 位点野生型(GG、AA)较突变型(AG + AA、AG + AA) LDL-C 水平高, 说明 DKK1 基因表达可影响低密度脂蛋白的表达, 此结果与 Wang 等人研究结果表明 DKK1 基因的表达会抑制脂质的堆积[16]结果一致。而 Di 等人研究结果显示 DKK1 基因表达与 LDL-C 无相关性[17], 在既往的研究中发现, 不同学者纳入的研究对象因地域、种族的不同, 尚未得出一致的结论, 因此需要进一步研究确定 DKK1 与脂代谢关系。多元线性回归结果显示, 甘油三脂、绝经年限是 BMD 的影响因素, 因此, 对于合并脂代谢异常的绝经后 T2DM 女性, 应对绝经后患者进行宣教, 注意筛查, 预防骨质疏松的发生。

综上所述, 在新疆石河子绝经后 T2DM 女性中, DKK1 基因 rs1896367、rs2241529 位点的基因多态性与糖、骨代谢异常有关, 以此为靶点, 为绝经后 T2DM 女性合并骨质疏松的防治提供依据。

## 基金项目

国际科技合作推进计划: FOSL2 通过 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路在 T2DM 中作用及机制的研究(GJHZ202206)。

## 参考文献

- [1] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(8): 812-819.
- [2] 王小华, 殷士良, 王彩云, 等. 绝经后 2 型糖尿病女性雌激素水平与骨质疏松的相关性研究[J]. 医学临床研究, 2014(8): 1561-1563. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7171.2014.08.038>
- [3] Crandall, C.J., Lacroix, A., *et al.* (2019) Predicting Fracture Risk in Younger Postmenopausal Women: Comparison of the Garvan and Frax Risk Calculators in the Women's Health Initiative Study. *Journal of General Internal Medicine*, **34**, 235-242. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4696-z>
- [4] Fukumoto, S. and Matsumoto, T. (2017) Recent Advances in the Management of Osteoporosis. *F1000research*, **6**, 565-569. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10682.1>
- [5] Lee, S.N., Cho, J.Y., Eun, Y.M., *et al.* (2016) Associations between Osteoporosis and Coronary Artery Disease in Postmenopausal Women. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, **19**, 458-462. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1200550>
- [6] Gao, Y., Chen, N., Fu, Z., *et al.* (2023) Progress of Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis. *Biomolecules*, **13**, Article No. 483. <https://doi.org/10.3390/biom13030483>
- [7] Roy, B. (2013) Biomolecular Basis of the Role of Diabetes Mellitus in Osteoporosis Is and Bone Fractures. *World Diabetes*, **4**, 101-113. <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i4.101>
- [8] Hu, Z., Man, G.C.W., Kwok, A.K.L., *et al.* (2018) Global Sagittal Alignment in Elderly Patients with Osteoporosis and Its Relationship with Severity of Vertebral Fracture and Quality of Life. *Archives of Osteoporosis*, **13**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0512-y>
- [9] Miyakoshi, N., Kudo, D., Hongo, M., *et al.* (2017) Comparison of Spinal Alignment, Muscular Strength, and Quality of Life between Women with Postmenopausal Osteoporosis and Healthy Volunteers. *Osteoporosis International*, **28**, 3153-3160. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4184-z>
- [10] 王健民, 高启红, 邱守芳, 张立英. 骨硬化蛋白和 dkk1 与 2 型糖尿病患者骨密度相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志

志, 2019, 25(7): 924-928.

- [11] Bao, K., Jiao, Y., Xing, L., *et al.* (2023) The Role of Wnt Signaling in Diabetes-Induced Osteoporosis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **15**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01067-0>
- [12] Ali, D., Tencerova, M., Figeac, F., *et al.* (2022) The Pathophysiology of Osteoporosis in Obesity and Type 2 Diabetes in Aging Women and Men: The Mechanisms and Roles of Increased Bone Marrow Adiposity. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 981487. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.981487>
- [13] Rossini, M., Gatti, D. and Adami, S. (2013) Involvement of WNT/ $\beta$ -Catenin Signaling in the Treatment of Osteoporosis. *Calcified Tissue International*, **93**, 121-132. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9749-z>
- [14] Ahmed, S.F., Fouda, N., Abbas, A.A., *et al.* (2013) Serum Dickkopf-1 Level in Postmenopausal Females: Correlation with Bone Mineral Density and Serum Biochemical Markers. *Journal of Osteoporosis*, **2013**, Article ID: 460210. <https://doi.org/10.1155/2013/460210>
- [15] Mencej-Bedrač, S., Preželj, J., Kocjan, T., *et al.* (2009) Analysis of Association of LRP5, LRP6, SOST, DKK1, and CTNBN1 Genes with Bone Mineral Density in a Slovenian Population. *Calcified Tissue International*, **85**, 501-506. <https://doi.org/10.1007/s00223-009-9306-y>
- [16] Ali, H., Zmuda, J.M., Cvejkus, R.K., *et al.* (2019) Wnt Pathway Inhibitor DKK1: A Potential Novel Biomarker for Adiposity. *Journal of the Endocrine Society*, **3**, 488-495. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00325>
- [17] Di, M., Wang, L., Li, M., *et al.* (2017) Dickkopf1 Destabilizes Atherosclerotic Plaques and Promotes Plaque Formation by Inducing Apoptosis of Endothelial Cells through Activation of ER Stress. *Cell Death & Disease*, **8**, e2917. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.277>