

代谢综合征和骨质疏松关系的研究进展

征海华 雷涛

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)09-0689-04

摘要: 代谢综合征和骨质疏松之间存在密切的关系, 但结论不一, 仍然存在很大的争议。笔者旨在从代谢综合征的腹型肥胖、糖耐量异常、血脂紊乱和高血压 4 个主要方面分别探讨其与骨质疏松之间的关系, 从而为该人群骨质疏松症的防治提供新的理论依据和治疗途径。

关键词: 代谢综合征; 骨质疏松症; 骨密度

DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.09.016

Influence of metabolic syndrome on osteoporosis ZHENG Haihua, LEI Tao. Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China

Abstract: Metabolic syndrome and osteoporosis are closely related, but there is still great controversy as regards to this conclusion. The exact reason is not clear. This paper aims to further explore the relationship between them from the four main components of the syndrome- visceral obesity, glucose intolerance, dyslipidemia, hypertension, in order to provide a new theoretical basis and therapeutic approach for the people to protect against osteoporosis.

Key words: Metabolic syndrome; Osteoporosis; Bone mineral density

代谢综合征是一种涉及多种代谢异常与心血管病紧密联系的疾病状态, 以胰岛素抵抗为基础, 主要表现为腹型肥胖、糖耐量异常、血脂紊乱和高血压 4 个方面。随着社会生活水平提高、生活方式的改变, 该病的发病率明显增高。与此同时, 骨质疏松症也成为影响老年人群生活质量的重要疾病。两者常并存于同一个体, 且有研究也表明代谢综合征是骨质疏松症的独立风险因子^[1,2]。笔者拟从代谢综合征的上述 4 个主要方面对代谢综合征和骨质疏松关系的研究进展进行综述。

1 腹型肥胖

传统观点认为肥胖对骨质疏松有保护作用, 低体重指数常伴有骨密度的降低, 发生骨折的风险增加^[3]。肥胖者体重增加, 骨骼负重增加, 成骨过程增加, 此外, 脂肪组织促使雌二醇、雌酮、瘦素、TNF- α 分泌的增加、脂联素的分泌减少进而间接地发挥作用。

从代谢综合征概念的更新、腹型肥胖概念的提出上可以了解到不同脂肪分布的差异。腹型肥胖就

是脂肪蓄积于腹腔内肠道和主动脉周围的状态。研究发现腹型肥胖和胰岛素敏感性成反比。Bagger 等^[4]的一项研究表明总体脂和骨密度呈负相关, 与传统的肥胖的保护作用不一致, 文中提出脂肪分布差异的影响。Hsu 等^[5]的研究也认为高体脂含量是骨质疏松发生的独立风险因子, 与体重本身与骨量的正相关相比, 脂肪量和骨量呈显著负相关, 体脂含量越高更易发生骨质疏松。

2 糖耐量异常

血糖异常对骨质疏松的影响已被多数学者所公认, 现倾向于认为骨质疏松是糖尿病的慢性并发症之一^[6]。其发病机制的研究也取得很大进展。糖尿病患者表现为胰岛素的绝对和相对缺乏, 胰岛素对成骨细胞直接促进合成作用减弱, 其所致脂质代谢障碍及负氮平衡使基质胶原蛋白合成减少; 同时继发于高胰岛素血症的高雌激素、高胰岛素样生长因子等均可导致骨形成减少、骨吸收增加而致骨质疏松^[7]。此外, 晚期糖基化终末产物的增加^[8]、钙磷代谢紊乱、糖尿病慢性血管神经并发症以及降糖药物本身^[9]等在骨质疏松的发生上都发挥着直接或间接的作用。

3 血脂紊乱

代谢综合征患者的血脂紊乱主要表现为高甘油三酯和低高密度脂蛋白血症。但是临床观察中发现该人群也常伴有低密度脂蛋白和胆固醇的异常,血脂各成分对骨质疏松的影响亦是研究热点。

3.1 甘油三酯

目前甘油三酯(TG)与骨密度关系的研究结果存有很大争议。有研究认为TG和骨密度呈正相关。Majima等^[10]的一项对214例绝经后妇女的血脂与腰椎、股骨颈及桡骨的骨密度、骨折的发生情况进行了调查,并对所调查人群的年龄、绝经年限、体重指数及体脂含量进行多元回归分析,发现没有发生过脊椎骨折的绝经后妇女的TG比发生过脊椎骨折的绝经后妇女的TG高。Adami等^[11]的一项多中心研究表明TG和腰椎、髌部骨密度Z值成正相关,当校正体重、体重指数等影响因素后,上述关系依旧存在。不仅如此,TG对不同部位的骨密度的影响也存在差异性。一项针对绝经后女性血脂与骨密度的关系以及血脂对不同部位骨密度影响的研究发现:在校正年龄、绝经年限、身高、体重等可能影响骨密度的因素后,TG仅与绝经后妇女股骨转子的骨密度成正相关而和腰椎、股骨近端等部位的骨密度无相关。

然而有的研究表明TG和骨密度存在负相关。Cui等^[12]的研究表明TG与绝经前妇女股骨转子的骨密度成负相关。此外还有两者之间没有相关性的报道。Filiz等^[13]的一项对土耳其绝经后女性的研究显示血脂谱的改变和骨密度没有明显的相关性,但是对脊椎骨折的发生存在明显相关性,对所调查人群的年龄、绝经年限、体重指数及血脂成分进行logistic回归分析,发现特别是TC是骨质疏松发生的最强影响因素,TG平均每升高1 mg/dl可以使脊椎骨折发生风险降低2.2%。因此有人提出异议,血脂对骨质疏松的影响也许不是通过骨密度这个环节而是通过影响骨质量而实现的。Yamaguchi等^[14]的一项对绝经后女性血脂和骨质疏松关系的研究也发现无椎体骨折的TG较椎体骨折组的TG明显升高;在以是否发生椎体骨折为因变量,血脂谱成分作为自变量进行多变量logistic回归分析时发现TG是骨质疏松发生的独立影响因素,TG越高发生骨折的风险越低。可见骨密度和骨质量是反应骨质疏松的两个重要方面,研究中需要综合考虑。

3.2 高密度脂蛋白胆固醇

高密度脂蛋白(HDL-C)是血浆脂蛋白的一种形式,而且其生化功能主要是将血浆中的胆固醇转运到肝脏进行代谢,从而降低血脂的水平。所以HDL-C一直被认为是心血管疾病的保护因素,HDL-C降低被认为是罹患冠心病、糖尿病以及脑血管意外等疾病的重要危险因素。所以HDL-C对人群发生骨质疏松可能有此保护作用。然而这方面的研究结论具有不一致性。Yamaguchi等^[14]的研究发现日本老年女性人群中,HDL-C和前臂、脊椎的骨密度存在正相关,薛月华等^[15]对绝经期冠心病妇女血脂水平与骨密度的研究发现HDL-C与股骨颈的骨密度呈正相关。

然而有的研究结论相反。Adami等^[11]的一项多中心研究表明HDL-C和腰椎、髌部骨密度Z值成负相关,做偏相关分析后依旧存在负相关。D'Amelio等^[16]的研究也提示HDL-C和骨密度之间存在负相关。

亦有无相关性的研究报道。Cui等^[12]的一项研究发现HDL-C水平和绝经前和绝经后女性任何部位的骨密度无相关。NHANES(美国全国健康和营养检查调查)的协方差分析得出血脂的异常与骨密度也没有明显的相关^[17]。

3.3 低密度脂蛋白胆固醇

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在动脉粥样硬化性疾病中起着重要的作用,最新血脂防治指南已将其作为首要的治疗目标。LDL-C能在血浆内或动脉内膜下经自由基引发的脂质过氧化而转变为氧化修饰的LDL(OX-LDL),它是促发动脉粥样硬化最重要的始动因子,可促进泡沫细胞的形成,诱导氧化应激和炎症反应,并能促发血管内皮细胞凋亡,损伤内皮功能,因此在动脉粥样硬化的发生中发挥作用。骨的血管同样受累,同时氧化产物在骨质的沉积等都可以对造骨细胞、造骨的微环境产生影响,最终引起骨吸收大于骨形成,这可能是造成骨质疏松的原因,然而其中确切的机制尚不清楚。

LDL-C与骨密度的关系亦存在争议。一些研究显示两者没有相关性,Bagger等^[4]的一项研究载脂蛋白E基因多态性对血脂和骨密度的影响时未发现血脂成分和骨密度间存在相关性。然而实验室观察研究^[18,19]提示LDL-C是骨细胞和血管平滑肌细胞的一种调节因子,LDL-C对骨代谢存在一定的影响。一些临床研究也提示血脂和骨密度之间存在关系^[20]。Cui等^[12]的一项对375例绝经前和355例绝经后女性的研究发现LDL-C与两种人群的骨密度

都成负相关,在做偏相关分析时上述关系依旧存在。Orozco 等^[21]发现早期绝经后女性 LDL-C 和载脂蛋白 A (apoA) 与腰椎和股骨颈骨密度成负相关; Yamaguchi 等^[14]发现在日本老年女性人群中, LDL-C 和前臂和脊椎的骨密度存在负相关。

此外有研究却显示相反的结论。Adami 等^[5]的研究表明腰椎和髌部骨密度 Z 值和 LDL-C、apoB 成正相关。另一项对 68~75 岁之间的女性的研究显示 LDL-C 水平和总骨密度和髌关节骨密度成正相关。由此可见, LDL-C 对骨密度的影响仍具有争议,而且对不同部位的骨密度亦存在差异性。

3.4 总胆固醇

总胆固醇(TC)和 LDL-C 在体内常呈现同向变化。因为脂溶性的胆固醇在体内必须与载脂蛋白结合后以血浆脂蛋白的形式才可以在血浆内运输。而 LDL-C 是血浆脂蛋白的一种形式,和其余形式的血浆脂蛋白相比,其含胆固醇比例最高。目前对 TC 和骨密度相关性研究的结论也不一致。有研究认为两者存在正相关。Brownhill 等^[22]的研究表明 TC 和总骨密度成正相关:TC 大于等于 240 mg/dl 患者的骨密度值明显比 TC 小于 240 mg/dl 患者增高。Adami 等^[11]的一项多中心研究也表明 TC 和多部位的骨密度存在正相关。

然而有研究表明两者成负相关。Cui 等^[12]对绝经前和绝经后女性的对比研究中发现 TC 对骨密度的影响在妇女的不同时期不同部位都有着不同的表现,TC 与绝经前后妇女的骨密度都存在负相关,但是在绝经前女性仅存于腰椎,而在绝经后女性仅存于股骨转子、股骨近端。

此外,一些多中心研究表明血脂和骨密度之间没有相关性或仅存弱的相关性。Samelson 等^[23]的研究发现 TC 的升高和前臂骨密度的降低成弱相关。一项对老年女性的研究也发现 TC 水平和骨质疏松之间没有相关性。Wu 等^[24]发现 TC 与腕关节骨密度不存在相关。Filiz 等^[13]的一项对土耳其绝经后女性的研究也显示血脂谱的改变和骨密度没有明显的相关性。

4 高血压

高血压是代谢综合征的一个重要方面。胰岛素抵抗导致高胰岛素血症,高胰岛素刺激肾脏对钠的重吸收和激活交感神经从而导致高血压的发生。目前有关高血压和骨质疏松关系的研究不多,而且结论也存在不一致性。Shimizu 等^[25]对高血压大鼠模

型进行研究发现 ACEI 抑制剂可以通过阻断 RAS 系统达到预防骨质疏松的作用。Hanley 等^[26]的一项对 2187 例男性和 5566 例女性的队列研究表明高血压和骨密度成正相关,而且没有性别差异。然而在女性腰椎和股骨颈部位这一现象更为明显,而在男性则表现在腰椎。其可能的影响机制为高血压使尿钙排出增加,刺激甲状旁腺激素分泌增加,进而促进骨吸收。

然而有研究却得出相反的结论。Gotoh 等^[27]的一项对非糖尿病女性人群按照有无高血压进行分组,分析高血压和骨密度、骨代谢以及胰岛素抵抗之间的关系,结果发现收缩压和骨密度呈明显的负相关,高血压组患者的骨密度较正常组明显降低。

此外, Von Muhlen 等^[28]的一项旨在研究代谢综合征和骨密度、骨质疏松的关系表明骨密度和高血压之间没有显著相关性。由此可见,高血压对骨密度的影响仍具有争议。

综上所述,目前高血糖促进骨质疏松发生的机制已较明确,而肥胖、血脂异常和高血压对骨密度及相关骨折的具体影响还不明确,相关研究结论不一致。可能受种族、年龄、性别、基础病态、疾病状态以及研究方法等限制,另外考虑到代谢综合征是上述主要因素以及脂肪因子、促炎症状态、促血栓状态等综合作用的病理状态,所以其对骨质疏松的最终影响也取决于各因素之间的平衡。

【参 考 文 献】

- [1] Yaturu S, Humphrey S, Landry C, et al. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes. *Med Sci Monit*, 2009, 15(1):CR5-CR9.
- [2] Hwang DK, Choi HJ. The relationship between low bone mass and metabolic syndrome in Korean women. *Osteoporos Int*, 2009, Epub ahead of print.
- [3] Shan PF, Wu XP, Zhang H, et al. Bone mineral density and its relationship with body mass index in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *J Bone Miner Metab*, 2009, 27:190-197.
- [4] Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, et al. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporos Int* 2007, 18:505-512.
- [5] Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83:146-154.
- [6] Sert M, Tetiker T, Kirim S, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteopenia: is there an association? *Acta Diabetol*, 2003, 40:105-

- 108.
- [7] Thrailkill , Kathryn M , Lumpkin , Bunn RC , et al. Is insulin an anabolic agent in bone ? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005 ;289 : E735-E745.
- [8] Saito M. Role of enzymatic cross-links and non-enzymatic cross-link , advanced glycation end products , as a determinant of bone quality in osteoporosis and diabetes. *Nippon Rinsho* 2007 ;65 :209-213.
- [9] Sellmeyer DE. Effect of thiazolidinediones on skeletal health in women with Type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2008 ;7 :69-78.
- [10] Majima T , Shimatsu A , Komatsu Y , et al. Increased bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *Endocr J* ,2008 , 55(1) :143-151.
- [11] Adami S , Braga V , Zamboni M , et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int* 2004 ;74 :136-142.
- [12] Lian-Hua Cui , et al. Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre- and post-menopausal rural women in South Korea. *Osteoporos Int* ,2005 ,16 :1975-1981.
- [13] Filiz Sivas , Ebru Alemdaroflu , Eda Elverici. Serum lipid profile : its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatol Int* ,2008.
- [14] Yamaguchi T , Sugimoto T , Yano S , et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002 ;49(2) :211-217.
- [15] 薛月华 , 谢匡成 , 许翔. 绝经期冠心病妇女血脂水平与骨密度的研究. *中国骨质疏松杂志* 2008 ;14(6) :388-395.
- [16] D'Amelio P , Pescarmona GP , Gariboldi A , et al. High density lipoproteins(HDL) in women with postmenopausal osteoporosis : a preliminary study. *Menopause* 2001 ;8 :429-432.
- [17] Aniel HS , Jerry A , Claire F , et al. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* ,2005 ,118(12) :1414-1425.
- [18] Tintut Y , Morony S , Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells *ex vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* Epub ,2003 ;24(2) :6-10.
- [19] Parhami F , Basseri B , Hwang J , et al. Highdensity lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* ,2002 ;91(7) :570-576.
- [20] Brownhill RA , Ilich JZ. Lipid profile and bone paradox : higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *Women's Health* ,2006 ,15(3) :261-270.
- [21] Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein(a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol* ,2004 ;19 :1105-1112.
- [22] Brownhill RA , Ilich JZ. Lipid profile and bone paradox : higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *Women's Health* ,2006 ,15(3) :261-270.
- [23] Samelson EJ , Cupples LA , Hannan MT , et al. Longterm effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men : The Framingham Osteoporosis Study. *Bone* ,2004 ;34 :557.
- [24] Wu LY , Yang TC , Kuo SW , et al. Correlation between bone mineral density and plasma lipids in Taiwan. *Endocr Res* ,2003 ;29 :317.
- [25] Shimizu H , Nakagami H , Osako MK , et al. Prevention of osteoporosis by angiotensin-converting enzyme inhibitor in spontaneous hypertensive rats. *Hypertens Res* ,2009 ,Epub ahead of print.
- [26] Hanley DA , Brown JP , Tenenhouse A , et al. Associations among disease conditions , bone mineral density , and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older : cross-sectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* ,2003 ;18(4) :784-790.
- [27] Gotoh M , Mizuno K , Ono Y , et al. High blood pressure , bone-mineral loss and insulin resistance in women. *Hypertens Res* ,2005 ,28 :565-570.
- [28] Von Muhlen D , Safii S , Jassal SK , et al. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women : the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 2007 ;18 :1337-1344.

(收稿日期 :2009-07-25)