

· 论 著 ·

妊娠糖尿病患者骨代谢标志物水平分析

田路¹ 李丹² 刘春雷² 高娇² 陈兴明² 易勇² 敬华^{1,2*}

1. 安徽医科大学解放军 306 医院临床学院, 北京 100101

2. 解放军 306 医院检验科, 北京 100101

中图分类号: R446.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 12-1476-04

摘要: 目的 探讨妊娠糖尿病患者血清 N 端-骨钙素、总 I 型胶原氨基端延长肽、 β -胶原特殊序列、25-羟基维生素 D 和甲状旁腺激素水平的变化。方法 采用病例对照研究,选取妊娠糖尿病患者(GDM 组)与同孕周糖耐量正常的孕妇(NGT 组)各 50 例,测定 N 端-骨钙素、总 I 型胶原氨基端延长肽、 β -胶原特殊序列、25-羟基维生素 D 和甲状旁腺激素水平,比较两组人群临床资料和骨代谢标志物水平的差异并进行统计学分析。结果 GDM 组孕妇的血清总 I 型胶原氨基端延长肽为 $(47.87 \pm 34.84) \mu\text{g/L}$,明显高于 NGT 组的 $(35.48 \pm 10.61) \mu\text{g/L}$ ($P=0.018$),血清 β -胶原特殊序列为 $(0.226 \pm 0.095) \mu\text{g/L}$,明显高于 NGT 组的 $(0.193 \pm 0.054) \mu\text{g/L}$ ($P=0.038$),血清 N 端-骨钙素为 $(9.82 \pm 4.74) \mu\text{g/L}$,明显高于 NGT 组的 $(7.74 \pm 1.92) \mu\text{g/L}$ ($P=0.005$)。25-羟基维生素 D 和甲状旁腺激素水平两组间差异无统计学意义。结论 GDM 组患者的骨代谢状态主要表现为骨合成代谢和骨吸收代谢均有升高,同时骨转换率也明显升高,尚未发现维生素 D 和甲状旁腺激素水平与糖耐量正常的孕妇之间有明显差异。

关键词: 妊娠糖尿病;骨代谢标志物;骨钙素;总 I 型胶原氨基端延长肽; β -胶原特殊序列

Analysis of serum bone metabolic markers in gestational diabetes mellitus

TIAN Lu¹, LI Dan², LIU Chunlei², GAO Jiao², CHEN Xingming², YI Yong², JING Hua^{1,2*}

1. Anhui Medical University, the 306 Hospital of PLA Clinical College, Beijing 100101

2. Department of Clinical Laboratory, the 306th Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100101, China

Corresponding author: JING Hua, Email: jinghua6379@163.com

Abstract: Objective To investigate the changes of serum N-MID osteocalcin, total procollagen type I N-terminal propeptide, β -crosslaps, vitamin D, and parathyroid hormone in gestational diabetes mellitus. **Methods** Using case control study, 50 gestational diabetic patients (GDM group) and 50 pregnant women with normal glucose tolerance (NGT group) were included in this study. The levels of serum total procollagen type I N-terminal propeptide, N-MID osteocalcin, β -crosslaps, vitamin D, and parathyroid hormone were detected and compared. **Results** Serum levels of total procollagen type I N-terminal propeptide, N-MID osteocalcin, and β -crosslaps in GDM group ($47.87 \pm 34.84 \mu\text{g/L}$, $9.82 \pm 4.74 \mu\text{g/L}$, and $0.226 \pm 0.095 \mu\text{g/L}$, respectively) were significantly higher than those in NGT group ($35.48 \pm 10.61 \mu\text{g/L}$, $7.74 \pm 1.92 \mu\text{g/L}$, and $0.193 \pm 0.054 \mu\text{g/L}$, $P=0.018$, $P=0.038$, and $P=0.005$, respectively). No statistical difference of 25OHD3 and parathyroid hormone was found between the two groups. **Conclusion** Bone formation level, bone resorption level, and turnover ratio in gestational diabetic patients are higher than pregnant women with normal glucose tolerance. No obvious difference of vitamin D and parathyroid is found between them.

Key words: Gestational diabetes mellitus; Bone metabolic marker; Osteocalcin; Total procollagen type I N-terminal propeptide; β -Crosslaps

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的发生发展与孕妇体内抗胰岛素类物质(人胎盘催乳素、孕激素等)分泌增加所导致的葡萄糖不耐受关系密切。笔者在前期研究中发现, GDM 患者两种

骨代谢标志物(N 端-骨钙素和 β -胶原特殊序列)水平明显高于糖耐量正常的孕妇,提示 GDM 患者糖耐量受损时可能伴有高骨转换率和骨吸收代谢水平升高^[1]。为了进一步探讨 GDM 患者骨代谢状态的改变,进而明确骨代谢与糖代谢之间发生相互作用

*通讯作者: 敬华, Email: jinghua6379@163.com

的机制,笔者在本研究中扩大了样本量和检测指标的种类,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月至 2014 年 12 月在解放军 306 医院进行产前检查且孕周在 22~26 周的孕妇,征得本人同意并签署《知情同意书》后,行 75g 葡萄糖负荷 OGTT 试验,根据原卫生部(现国家卫计委)2011 年《妊娠糖尿病行业诊断标准》(空腹、餐后 1h、餐后 2h 分别大于或等于 5.1 mmol/L、10.0 mmol/L、8.5

mmol/L,三者满足其一)诊断为 GDM 的 50 例孕妇纳入研究对象(GDM 组);另选择 50 例同期孕周相近 OGTT 试验正常的孕妇纳入对照组(NGT 组)。排除标准:多胎妊娠、有严重心血管及肝肾疾病、近期感染、怀孕前已诊断或已患糖尿病和骨代谢疾病或骨折等病史。两组孕妇间年龄、孕周及体重指数的差异无统计学意义,血糖等检测指标的差异具有统计学意义,见表 1。两组研究对象均为汉族,且否认特殊的饮食习惯以及骨代谢疾病和糖尿病家族史。

表 1 两组孕妇一般情况比较
Table 1 Comparison of general clinical data between the two groups

组别 Group	年 龄(岁) Age (year)	孕 周(周) Gestational weeks (week)	体重指数 (kg/m ²) Body mass index(kg/m ²)	空腹血糖 (mmol/L) Fasting glucose (mmol/L)	餐后 1 h 糖 (mmol/L) Glucose 1 hour after meal (mmol/L)	餐后 2 h 糖 (mmol/L) Glucose 2 hour after meal (mmol/L)	空腹胰岛素 (μIU/mL) Fasting insulin (μIU/mL)	空腹 C 肽 (ng/ml) Fasting C peptide (ng/ml)
GDM 组 (n=50) GDM group	32.40 ± 4.00	24.10 ± 1.60	23.20 ± 2.00	4.41 ± 0.79	9.99 ± 1.48	8.90 ± 1.25	16.76 ± 11.40	2.39 ± 0.99
NGT 组 (n=50) NGT group	31.10 ± 4.50	23.80 ± 0.80	23.00 ± 2.10	3.80 ± 0.32	6.65 ± 1.14	5.97 ± 0.83	12.18 ± 6.26	1.90 ± 0.64
t	1.578	1.330	1.190	5.038	12.678	13.858	2.486	3.007
P	0.118	0.186	0.240	0.000 *	0.000 *	0.000 *	0.015 *	0.003 *

*: P < 0.05 表示组间差异具有统计学意义

1.2 方法

所有研究对象清晨空腹采集肘静脉血 5 ml,服用 75 g 葡萄糖后 1 h、2 h 再次采集肘静脉血 5 ml,分别分离血清用于各项检测。血糖使用葡萄糖氧化酶法检测,利德曼公司试剂,日立 7600 全自动生化分析仪;胰岛素、C 肽使用化学发光法检测,索灵公司试剂,索灵 LIAISON 化学发光免疫分析仪;N 端-骨钙素、总 I 型胶原氨基端延长肽、β-胶原特殊序列、25-羟基维生素 D、甲状旁腺激素均使用电化学发光法检测,罗氏公司试剂,罗氏 E601 全自动电化学发光分析仪。上述指标的检测严格按照各仪器标准化操作程序进行,室内质控结果均为在控,质控品为伯乐公司 Immunoassay Plus Control(三水平),批号为 40841、40842、40843。

1.3 统计学分析

各检测指标经单样本 K-S 检验, P > 0.05 均呈近似正态分布,以均数 ± 标准差表示,两组研究对象的一般资料和检测结果录入统计学软件包 SPSS

19.0,组间比较采用独立样本 t 检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖与骨代谢标志物水平的相关性分析

研究对象的血糖与 5 种骨代谢标志物水平的 Pearson 相关系数见表 2,餐后 1 h 血糖与总 I 型胶原氨基端延长肽和骨钙素呈弱强度正相关,餐后 2 h 血糖与总 I 型胶原氨基端延长肽、β-胶原特殊序列和骨钙素呈若强度正相关,而空腹血糖与几种骨代谢标志物的相关性均不明显。

2.2 两组孕妇骨合成代谢水平的比较

总 I 型胶原氨基端延长肽反映骨基质中 I 型胶原的沉积情况,通常作为骨形成标志物,代表研究对象的骨合成代谢水平。本研究中 GDM 组孕妇的血清总 I 型胶原氨基端延长肽为 (47.87 ± 34.84) μg/L,明显高于 NGT 组的 (35.48 ± 10.61) μg/L,差异具有显著的统计学意义 (P = 0.018),见表 3。

表 2 研究对象的血糖与各骨代谢标志物水平的 Pearson 相关系数

Table 2 The Pearson correlation between blood glucose level and the levels of bone metabolism markers

骨代谢标志物 Bone metabolic markers	空腹血糖 Fasting glucose	餐后 1 h 糖 (mmol/L) Glucose 1 hour after meal (mmol/L)	餐后 2 h 糖 (mmol/L) Glucose 2 hour after meal (mmol/L)
总 I 型胶原氨基端延长肽 Total procollagen type 1 N-terminal propeptide	0.143	0.272 *	0.233 *
β-胶原特殊序列 β-CrossLaps	0.152	0.191	0.251 *
N-端骨钙素 N-MID osteocalcin	0.145	0.292 *	0.250 *
25-羟基维生素 D 25-OH vitamin D	-0.192	-0.032	0.026
甲状旁腺激素 Parathyroid hormone	0.064	0.025	0.015

* : Pearson 相关系数 >0.2 表示两变量之间具有弱相关, <0.2 表示两变量之间具有极弱相关或不相关

表 3 两组孕妇各骨代谢标志物的比较

Table 3 Comparison of bone metabolic markers between the two groups

组别 Group	总 I 型胶原氨基 端延长肽 (μg/L) Total procollagen type 1 N-terminal propeptide (μg/L)	β-胶原特殊 序列 (μg/L) β-CrossLaps (μg/L)	N-端骨钙素 (μg/L) N-MID osteocalcin (μg/L)	25-羟基维生素 D (μg/L) 25-OH vitamin D (μg/L)	甲状旁腺激素 (pmol/L) Parathyroid hormone (pmol/L)
GDM 组 (n = 50) GDM group	47.87 ± 34.84	0.226 ± 0.095	9.82 ± 4.74	18.42 ± 7.68	1.92 ± 0.83
NGT 组 (n = 50) NGT group	35.48 ± 10.61	0.193 ± 0.054	7.74 ± 1.92	17.06 ± 7.49	1.97 ± 0.84
t	2.406	2.108	2.888	0.899	0.310
P	0.018 *	0.038 *	0.005 *	0.371	0.757

* : P < 0.05 表示组间差异具有统计学意义

2.3 两组孕妇骨吸收代谢水平的比较

β-胶原特殊序列是骨基质中 I 型胶原降解时产生的特异性产物,通常作为骨吸收标志物,代表研究对象的骨吸收代谢水平。本研究中 GDM 组孕妇的血清 β-胶原特殊序列为 (0.226 ± 0.095) μg/L,明显高于 NGT 组的 (0.193 ± 0.054) μg/L,差异具有显著的统计学意义 (P = 0.038),见表 3。

2.4 两组孕妇骨转换水平的比较

N 端-骨钙素临床上作为骨转换标志物,本研究中 GDM 组孕妇的血清 N 端-骨钙素为 (9.82 ± 4.74) μg/L,明显高于 NGT 组的 (7.74 ± 1.92) μg/L,差异具有显著的统计学意义 (P = 0.005),见表 3。

2.5 两组孕妇 25-羟基维生素 D 和甲状旁腺激素水平的比较

25-羟基维生素 D 和甲状旁腺激素均为参与调节人体骨代谢水平的重要分子,本研究中 GDM 组孕妇的 25-羟基维生素 D 和甲状旁腺激素水平分别为 (18.42 ± 7.68) μg/L 和 (1.92 ± 0.83) pmol/L,与

NGT 组的差异均无统计学意义 (P = 0.371 和 P = 0.757),见表 3。

3 讨论

近年研究发现,骨骼作为一个内分泌器官,与人体的能量代谢、糖代谢及脂代谢均可发生密切的相互作用。临床上糖代谢异常与骨代谢异常合并发生十分常见,因此骨代谢与糖代谢之间相互作用逐渐成为国内外研究的热点。2003 年 Harada 等首次报道成骨细胞和破骨细胞分泌的活性分子对其他器官同样具有重要调节作用,随后 Lee 等在《细胞》杂志上发表论文,报道骨钙素基因敲除的大鼠表现出胰岛 β 细胞减少、葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗,证实大鼠体内骨代谢与糖代谢之间联系紧密^[2-3]。2010 年 Winhofer 等^[4]首次发现与糖耐量正常的孕妇相比,GDM 患者骨钙素和胰岛素水平均存在明显升高。动物实验和人体细胞研究的结果均提示骨代谢的状态可能通过某种骨代谢标志物作用于外周器官或组织,影响外周器官和组织对胰岛素的敏感性,进

而与糖代谢发生相互作用,但在体内实验中尚未明确证实。GDM 患者与其他糖尿病患者相比具有鲜明的特殊性,患者对葡萄糖的不耐受主要与体内胰岛素类物质增加有关,部分孕妇可在产后自愈。为进一步明确骨代谢与糖代谢相互作用的机制,笔者选取 GDM 患者这一特殊的糖代谢异常群体作为研究对象,对比了多种骨代谢标志物水平与糖耐量正常孕妇的差别。

笔者首先研究了血糖与 5 种骨代谢标志物水平的相关性分析, Pearson 相关系数分析结果表明,餐后 1h 血糖和 2h 血糖与总 I 型胶原氨基端延长肽、 β -胶原特殊序列和骨钙素呈弱相关,而与其他骨代谢标志物关系不明显。考虑到孕妇血糖水平波动较大,后续研究中有必要采用反映体内一段时间内平均血糖水平的指标,如糖化血红蛋白或糖化血清蛋白来做进一步的相关性研究。

总 I 型胶原氨基端延长肽和 β -胶原特殊序列是中华医学会《原发性骨质疏松症诊治指南(2011)》中首次推荐使用的骨代谢标记物,分别反映体内成骨细胞和破骨细胞的功能。二者与传统的检测指标如血钙、碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶等相比具有敏感性高、特异性好等优点。本研究中发现 GDM 患者总 I 型胶原氨基端延长肽和 β -胶原特殊序列水平均高于糖耐量正常的孕妇,表明患者骨合成代谢和吸收代谢水平均有明显升高。Ferron 等^[5]曾报道胰岛素可作用于破骨细胞促进骨基质的酸化和吸收。因此,笔者假设 GDM 患者 β -胶原特殊序列水平升高可能与 GDM 患者的胰岛素抵抗状态有关,即机体代偿升高的胰岛素刺激了 GDM 患者的骨分解代谢。本研究中 GDM 组空腹胰岛素和 C 肽水平均明显高于 NGT 组,支持本假设。后续研究中有必要针对 GDM 患者的骨代谢标志物水平与血清胰岛素、C 肽水平作出相关性分析,进一步证实此假设。

骨钙素水平高低可灵敏反映各种骨代谢紊乱中的骨转换率。本研究中 GDM 患者 N 端-骨钙素水平明显高于糖耐量正常的孕妇,提示糖耐量受损的孕妇体内的骨转换率高于对照组。骨转换率升高对糖代谢产生的影响尚未明确,有研究表明大鼠的骨钙素可以直接刺激 β 细胞增殖和释放胰岛素,而胰岛素也可以通过胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 途径刺激骨基质的合成代谢^[6]。因此, GDM 患者血清 N 端-骨钙素水平升高,不仅仅意味着 GDM 患者骨转换水平高于一般孕妇,更可能是骨钙素与患者体内胰岛素抵抗状态互

相作用的结果。

25-羟基维生素 D 和甲状旁腺激素均为参与调节人体骨代谢水平的重要分子,国外研究表明二者可能是 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗状态的独立危险因素^[7-8]。本研究中 GDM 组与 NGT 组研究对象之间的差异无统计学意义。涉及维生素 D、甲状旁腺激素与糖尿病发生发展关系的研究尚处于起步阶段;研究对象所处纬度、种族以及饮食习惯等因素对这两种骨代谢标志物的影响颇大,有必要在后续的研究中逐步深入。

总之,骨骼作为新的内分泌器官对机体产生的影响尚处于探索阶段,本研究的结果也支持骨代谢与糖代谢之间存在复杂的相互作用。GDM 患者的骨代谢状态主要表现为骨合成代谢和骨吸收代谢均有升高,同时骨转换率也明显升高,尚未发现维生素 D 和甲状旁腺激素水平与糖耐量正常的孕妇之间有明显差异。本研究收集病例较少,尚需进一步扩大样本量深入研究。

【参 考 文 献】

- [1] 李丹,田路,刘春雷,等. 妊娠糖尿病患者骨钙素和 β -胶原特殊序列水平分析. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(1): 10-11. Li D, Tian L, Liu CL, et al. Research on serum osteocalcin and β -CrossLaps levels in gestational diabetes mellitus. Labeled Immunoassays and clinical medicine, 2015, 22(1): 10-11. (in Chinese)
- [2] Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. Nature, 2003, 423(6937): 349-355.
- [3] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell, 2007, 130(3): 456-469.
- [4] Winhofer Y, Handisurya A, Tura A, et al. Osteocalcin is related to enhanced insulin secretion in gestational diabetes mellitus. Diabetes Care, 2010, 33(1): 139-143.
- [5] Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. Cell, 2010, 142(2): 296-308.
- [6] Rosen CJ, Donahue LR, Hunter SJ. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection. Proc Soc Exp Biol Med, 1994, 206(2): 83-102.
- [7] Anour R, Andrukhova O, Ritter E, et al. Klotho lacks a vitamin D independent physiological role in glucose homeostasis, bone turnover, and steady-state PTH secretion in vivo. PLoS One, 2012, 7(2): e31376-e31382.
- [8] Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, et al. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): 1277-1284.

(收稿日期: 2015-07-28)