

骨钙素在2型糖尿病合并骨质疏松中意义的研究

王双¹ 李军^{1*} 李思源² 阳毅³ 孙侃¹ 侯俊霞⁴

1. 新疆石河子大学医学院第一附属医院内分泌代谢科, 新疆 石河子 832000

2. 石河子大学医学院, 新疆 石河子 832000

3. 四川德阳市人民医院, 四川 德阳 618000

4. 新疆生产建设兵团医院, 新疆 乌鲁木齐 830000

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 04-0469-04

摘要: 目的 研究2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者骨钙素(osteocalcin, OC)水平与骨密度(bone mineral density, BMD)的关系, 进一步探讨OC在2型糖尿病合并骨质疏松(type 2 diabetes with osteoporosis, DOP)中的意义。方法 收集我院门诊及病房的T2DM患者213例, 测量记录性别、年龄、身高、体重、糖尿病病程, 检测空腹血糖(FPG)、血钙(Ca)、磷(P)、血清胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、碱性磷酸酶(ALP)和糖化血红蛋白(HbA1c), 酶联免疫法(ELISA)测定OC, 计算体重指数(body mass index, BMI)。结果 ①骨量减少组(17.65 ± 6.32 ng/mL, $9.41 \pm 1.77\%$)与OP组(17.96 ± 7.43 ng/mL, $9.65 \pm 2.01\%$)中OC、HbA1c水平高于正常组(15.71 ± 5.24 ng/mL, $8.76 \pm 1.89\%$) ($P < 0.05$)。②OP组(66.22 ± 11.03 kg, 24.02 ± 3.43 kg/m²)体重、BMI均低于正常组(73.07 ± 10.40 kg, 26.05 ± 3.24 kg/m²), 而OP组ALP(83.35 ± 25.41 U/L)高于正常组(68.34 ± 23.96 U/L) ($P < 0.01$)。③相关分析显示: OC与ALP呈正相关($r = 0.310, P < 0.01$); 与体重、FPG、股骨颈BMD、L1234BMD呈负相关($r = -0.153, -0.144, -0.164, -0.208, P < 0.05$)。结论 2型糖尿病患者骨量减少及骨质疏松组中OC表达增高, OC与BMD水平呈负相关, OC有望作为2型糖尿病患者骨质疏松发生发展的参考指标。

关键词: 2型糖尿病; 骨钙素; 骨密度; 骨质疏松症

The significance of osteocalcin in type 2 diabetic patients with osteoporosis

WANG Shuang¹, LI Jun^{1*}, LI Siyuan², YANG Yi³, SUN Kan¹, HOU Junxia⁴

1. Departments of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, China

2. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, China

3. The people's Hospital of Deyang City, Deyang 618000, China

4. Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830000, China

Corresponding author: LI Jun, Email: xjljun@163.com

Abstract: Objective To study the relationship between osteocalcin (OC) concentrations and bone mineral density (BMD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to discuss the significance of OC in type 2 diabetic patients with osteoporosis (DOP). **Methods** Two hundred and thirteen patients with type 2 diabetes were selected from outpatient clinics and wards in our hospital. Data on gender, age, height, weight and diabetes disease history were collected. The levels of fasting plasma glucose (FPG), calcium (Ca), phosphorus (P), serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), alkaline phosphatase (ALP), hemoglobin A1c (HbA1c) were detected. Osteocalcin was measured using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Body mass index (BMI) was calculated. **Results** 1. The levels of OC and HbA1c in the low bone density group (17.65 ± 6.32 ng/mL; $9.41 \pm 1.77\%$) and osteoporosis (OP) group (17.96 ± 7.43 ng/mL; $9.65 \pm 2.01\%$) were significantly higher than those of the normal BMD group (15.71 ± 5.24 ng/mL; $8.76 \pm 1.89\%$) ($P < 0.05$). 2. Compared with the normal BMD group (73.07 ± 10.40 kg; 26.05 ± 3.24 kg/m²), body weight and BMI were significantly lower in the OP group (66.22 ± 11.03 kg; 24.02 ± 3.43 kg/m²), while the levels of ALP in the OP group (83.35 ± 25.41 U/L) were significantly higher than that of the normal BMD group (68.34 ± 23.96 U/L) ($P < 0.01$). 3. Correlation analysis showed that the expression of OC positively correlated with ALP

基金项目: 兵团科技援疆项目(No:2014AB049); 兵团中青年科技创新领军人才专项(No:2015BC001)

* 通讯作者: 李军, Email: xjljun@163.com

($r=0.310$, $P<0.01$), but negative correlated with weight, FPG, femoral neck BMD, L1-4 BMD ($r=-0.153$, -0.144 , -0.164 , -0.208 , $P<0.05$). **Conclusion** The expression of OC increased in the low bone density group and OP group in T2DM patients, and OC negative correlated with BMD. Therefore OC may serve as a reference index for the occurrence and development of osteoporosis in patients with type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes; Osteocalcin; Bone mineral density; Osteoporosis

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是由多种病因引起的一组以糖代谢紊乱为主要表现、以慢性高血糖为特征的临床综合征, 是一种全身性代谢性疾病。随着人们生活水平的提高, 老龄人口的增多, 目前我国已步入老龄化社会, 与老年有关的疾病如 T2DM 及骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 逐年增多。2 型糖尿病合并骨质疏松 (type 2 diabetes with osteoporosis, DOP) 是糖尿病在骨骼系统的慢性并发症。骨钙素 (osteocalcin, OC) 是由成骨细胞产生和分泌的一种非胶原蛋白, 常作为骨转换和骨形成的特异性标志^[1], 能够反应成骨细胞活性, 对 OP 的诊断具有重要意义^[2-3]。本文旨在研究 T2DM 患者 OC 水平与 BMD 的关系, 以揭示 OC 在 DOP 中的意义及作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 5 月至 2016 年 6 月我院门诊及病房的 T2DM 患者 213 例。糖尿病的诊断标准符合 1999 年 WHO 诊断标准。排除引起骨代谢的其他因素, 如甲状腺及甲状旁腺、肝肾功能异常, 恶性肿瘤病史, 近 1 个月无严重感染史, 近期服用影响骨代谢药物者 (维生素 D、钙及衍生物、激素、利尿剂、噻唑二酮类等)。该研究经医院伦理委员会批准, 入选者签署知情同意书。入选者根据骨密度划分为骨量正常组 107 人, 骨量减少组 65 人, 骨质疏松组 41 人。

1.2 方法

根据双能 X 线 BMD 检查结果将研究对象分为 T2DM 并骨量正常组, T2DM 并骨量减低组, T2DM 并骨质疏松组。

(1) 测定前记录一般资料, 包括性别、年龄、身高、体重、糖尿病病程等一般临床基线资料。

(2) 对采集研究对象的空腹静脉血标本经肝素抗凝后, 使用全自动生化分析仪测定空腹血糖 (FPG)、血钙 (Ca)、磷 (P)、血清胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、碱性磷酸酶 (ALP) 等生化指标, 高压液相法测定糖化血红蛋白 (HbA1c)。

(3) 酶联免疫法 (ELISA) 测定 OC。

(4) 计算患者 BMI = 体重 (kg) / 身高 (m)²。

1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件进行统计分析。计量数据用均数 ± 标准差表示, 组间均数比较采用方差分析, 基线不齐采用协方差进行处理, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。变量之间的相关关系采用相关分析。

2 结果

2.1 组间一般资料的比较

三组间比较, 年龄及性别比有差异 ($P<0.05$), 基线资料不齐, 采用协方差分析以排除年龄及性别对结果的影响。见表 1。

表 1 组间基线情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Baseline conditions were compared among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	骨量正常组 (107 例)	骨量减少组 (65 例)	骨质疏松组 (41 例)
年龄 (岁)	57.13 ± 10.32	61.00 ± 12.32 *	68.15 ± 8.53 ** △△
性别 (男/女)	80/27	34/31 **	6/35 ** △△

注: 与正常组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与骨量减少组相比, △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$

三组间比较结果显示: 与骨量正常组相比, 骨质疏松组体重、BMI 均低于正常组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 2。

表 2 组间一般资料协方差分析后的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of general information between the groups using analysis of covariance ($\bar{x} \pm s$)

项目	骨量正常组 (107 例)	骨量减少组 (65 例)	骨质疏松组 (41 例)
体重 (kg)	73.07 ± 10.40	70.06 ± 9.75	66.22 ± 11.03 **
BMI (kg/m ²)	26.05 ± 3.24	25.24 ± 3.03	24.02 ± 3.43 **
病程 (年)	11.13 ± 6.02	10.59 ± 5.64	8.84 ± 6.38

注: 与正常组相比, ** $P<0.01$

2.2 组间生化指标的比较

三组间比较结果显示, 与骨量正常组相比, 骨量减少组与骨质疏松组中 HbA1c 高于正常组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 组间生化指标协方差分析后的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of biochemical indicators between the groups using analysis of covariance($\bar{x} \pm s$)

项目	骨量正常组 (107 例)	骨量减少组 (65 例)	骨质疏松组 (41 例)
TG (mmol/l)	1.78 ± 0.93	1.83 ± 0.87	1.58 ± 0.99
TC (mmol/l)	4.48 ± 1.11	4.76 ± 1.03	4.69 ± 1.17
FPG (mmol/l)	9.76 ± 3.63	10.32 ± 3.40	9.39 ± 3.85
HbA1c (%)	8.76 ± 1.89	9.41 ± 1.77 *	9.65 ± 2.01 *

注:与正常组相比, * $P < 0.05$

2.3 组间骨代谢指标的比较

三组间比较结果显示:与骨量正常组比较,骨量减少组与骨质疏松组中的 OC 高于正常组,OP 组中 ALP 高于正常组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 4。

表 4 组间 OC 等骨代谢指标协方差分析后的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of OC and other bone metabolic markers using analysis of covariance. ($\bar{x} \pm s$)

项目	骨量正常组 ($n = 107$)	骨量减少组 ($n = 65$)	骨质疏松组 ($n = 41$)
ALP (U/l)	68.34 ± 23.96	75.16 ± 22.45	83.35 ± 25.41 **
Ca (mmol/l)	2.27 ± 0.13	2.28 ± 0.13	2.30 ± 0.14
P (mmol/l)	1.18 ± 0.22	1.15 ± 0.20	1.11 ± 0.22
OC (ng/ml)	15.71 ± 5.24	17.65 ± 6.32 *	17.96 ± 7.43 *

注:与正常组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.4 OC 与一般资料、糖脂骨代谢等指标的相关分析

相关分析结果显示:OC 与 ALP 呈正相关($r = 0.310, P < 0.01$);与体重、FPG、股骨颈 BMD、L1234BMD 呈负相关($r = -0.153、-0.144、-0.164、-0.208, P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

为研究 OC 水平在 DOP 中的意义,本研究测定并比较了不同 BMD 水平的 T2DM 患者的血清 OC 水平及其他临床生化指标,组间进行比较,并分析 OC 水平与 BMD 等相互关系。

T2DM 是一种进展性疾病,长期的高血糖可以引起一系列后果,其中对骨吸收和合成也有一定的影响。本研究结果发现 OC 与 FPG 呈负相关,这说明 OC 的降低与高血糖状态是相关的,T2DM 中血糖越高,OC 越低,这与 Lee 及 Ferron 等的研究结论相符^[3-4]。血糖高的糖尿病患者因胰岛素不足对成骨细胞上胰岛素受体作用减弱,致使成骨细胞摄取氨基酸、核酸、胶原纤维不足,从而使其合成分泌 OC

表 5 OC 与一般资料、糖脂骨代谢等指标的相关分析

Table 5 Correlation analysis between OC and general information, glycometabolism, lipid metabolism and bone metabolism

指标	OC	
	r	P
年龄	0.003	0.962
体重	-0.153	0.025
BMI	-0.082	0.232
病程	0.082	0.235
TG	-0.047	0.493
TC	-0.001	0.991
FPG	-0.144	0.036
HbA1C	-0.053	0.442
ALP	0.310	0.000
血 Ca	0.040	0.560
股骨颈(BMD)	-0.164	0.017
L1234(BMD)	-0.208	0.002

减少^[5-6],同时胰岛素不足可使 1,25-(OH)₂D₃合成减少,进而减弱 1,25-(OH)₂D₃促进成骨细胞合成及分泌 OC 的作用,因此导致 OC 的减低^[7]。由此可见 OC 在 T2DM 的发生发展中发挥了作用,同时高血糖参与了 OP 的发生发展,从而将 OC 与糖尿病和骨质疏松紧密地联系在了一起。

本研究发现体重、BMI、HbA1C、OC 及 ALP 均是 T2DM 患者骨量异常的相关因素。其中 OC 对 OP 的发生发展起到重要作用,本研究数据证实了这一点。OP 组及骨量减少组患者 OC 水平高于骨量正常组,且 OC 与 BMD 呈负相关,说明 T2DM 中随着 BMD 的减少,OC 水平在增高,这与以往的一些研究不尽一致^[8-9],原因可能是在骨质疏松的早期,刚合成的 OC 不能正常沉积入骨矿,直接进入血液的量增加^[10],而在骨质疏松的后期,由于成骨细胞的功能衰退,合成 OC 减少。因此我们可以根据 OC 来判断骨质疏松的发生发展。研究同时显示 OC 与 ALP 呈正相关,且 OP 组的 ALP 水平高于骨量正常组,这与 Lee 的研究是相同的^[11]。由此可见 OC 及 ALP 可以作为 DOP 发生发展的参考指标。

总之,OC 是成骨细胞合成与分泌的一种非胶原蛋白,为骨转换中特异的生化指标,在骨转换中起重要的调节作用。在本研究中我们发现 2 型糖尿病 OP 组 OC 指标是增高的,而 OC 与 FPG 呈负相关,说明随着血糖的增高,骨形成减低,DOP 中 OC 是增高的,由此可说明 DOP 是高代谢状态。OC 可以作为 DOP 高危人群的重要筛选指标以及 DOP 药物治

疗的新靶点。

【参考文献】

- [1] Camero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring[J]. Mol Diagn Ther, 2008, 12(3): 157-170.
- [2] 阙全娥,杨慧慧.绝经后2型糖尿病患者骨密度与骨代谢标志物的相关分析[J].中华老年医学杂志, 2013, (11):1206-1208.
Kan QE, Yang HH. Correlation analysis between bone mineral density and bone metabolism markers in postmenopausal women with type 2 diabetes [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2013, (11):1206-1208. (In Chinese)
- [3] Lee N K, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. Cell, 2007, 130(3): 456-469.
- [4] Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, et al. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wildtype mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105:5266-5270.
- [5] Horcajada-Molteni M N, Chanteranne B, Lebecque P, et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Bone Miner Res, 2001, 16(5):958-965.
- [6] Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition[J]. Cell, 2010, 142(2): 309-319.
- [7] Mitri J, Muraru M D, Pittas A G. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review[J]. Eur J Clin Nutr, 2011, 65(9): 1005-1015.
- [8] 郭宝强,许秀丽,孟强. C肽及骨钙素在2型糖尿病合并骨质疏松患者中的表达水平分析[J].山西医药杂志, 2015, (17):1990-1992.
Guo BQ, Xu XL, Meng Q. C-peptide and osteocalcin expression levels analysis in type 2 diabetes mellitus patients complicated with osteoporosis [J]. Shanxi Medical Journal, 2015, (17): 1990-1992. (In Chinese)
- [9] 甘利萍,陈治卿,蒋广恩,等.老年糖尿病并骨质疏松血胰岛素与骨钙素及PTH研究[J].中国骨质疏松杂志, 2008, 14(10):700-703.
Gan LP, Chen ZQ, Jiang GE, et al. Research of insulin, bone gla protein and parathyroid hormone in elderly diabetes mellitus with osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008, 14(10):700-703. (In Chinese)
- [10] 赵俊杰,魏志超,雷艳霞,等.2型糖尿病患者血清骨代谢生化指标观察[J].西安交通大学学报(医学版), 2004, (2): 207-208.
Zhao JJ, Wei ZC, Lei YX, et al. Changes in biochemical markers for bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2004, (2):207-208. (In Chinese)
- [11] Lee Y H, Rho YH, Choi SJ, et al. Predictors of bone mineral density and osteoporosis in patients attending a rheumatology outpatient clinic[J]. Rheumatol Int, 2003, 23(2): 67-69.
(收稿日期:2016-10-02;修回日期:2016-11-12)

(上接第455页)

【参考文献】

- [1] 秦岭.骨内科学.北京:人民卫生出版社, 2013:723.
Qin L. Osteopathic Internal Medicine. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013:723. (in Chinese)
 - [2] 魏晟,聂绍发,朱桂宝,等.成年人饮食行为评价量表的信度、效度分析.医学与社会, 2006, 19(7):20-23.
Wei S, Nie SF, Zhu GB. Reliability and validity of adult eating behavior evaluation questionnaire. Medicine and Society, 2006, 19(7):20-23. (in Chinese)
 - [3] 吴欣娟.护理管理工具与方法实用手册.北京:人民卫生出版社, 2015:1-3.
Wu XJ. Manual of nursing management tools and methods. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 1-3. (in Chinese)
 - [4] 王陇德.健康管理师基础知识.北京:人民卫生出版社, 2015: 132-133.
Wang LD. Basic knowledge of health management division. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015:132-133. (in Chinese)
 - [5] 李云贺,顾昊,王健,等.上海某社区中老年骨质疏松危险因素调查分析.中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1):94-98.
Li YH, Gu H, Wang J, et al. Survey and analysis of risk factors of osteoporosis in middle-aged and elderly people in one community in shanghai. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015, 21(1):94-98. (in Chinese)
 - [6] 卢晓靖,连福治.膳食模式与骨质疏松.中国骨质疏松杂志, 2015, 21(11):1389-1391.
Lu XJ, Lian FZ. Dietary pattern and osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis, 2015, 21(11):1389-1391. (in Chinese)
 - [7] 王岚,李婧,佟艳辉.社区卫生服务参与居家养老意愿及其影响因素的质性研究.社区医学杂志, 2016, 14(2):1-5.
Wang L, Li J, Tong YH. Qualitative study on willingness and its influencing factors of community health service participating in home endowment. Journal of Community Medicine, 2016, 14(2): 1-5. (in Chinese)
- (收稿日期:2016-06-28;修回日期:2016-08-27)