

· 论 著 ·

探讨糖尿病患者的骨转换标志物的变化与骨质疏松的关系

黄燕^{1*} 杜梦梦¹ 张智海²

1.北京大学国际医院检验科,北京 102206

2.中国医科大学航空总医院脊柱外科,北京 100012

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 02-0178-04

摘要: 目的 探讨不同血糖控制水平糖尿病患者的骨转换情况与骨质疏松的关系,为控制患者骨折风险提供参考依据。方法 将 2017 年 1 月至 2018 年 9 月于北京大学国际医院内分泌科就诊的患者 494 例纳入研究,分别测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)与 25 羟维生素 D(25-hydroxyvitamin D, 25-VD), I 型胶原氨基延长肽(type I collagen amino-lengthening peptide, PINP), β 胶原降解产物(β -crosslaps, β -Cross), 骨钙素(osteocalcin, OC)。按糖化血红蛋白水平将糖尿病患者分为 A 组(HbA1c<7.0%)、B 组(7.0%≤HbA1c<9.0%)、C 组(HbA1c≥9.0%),同期非糖尿病体检人群 45 例作为对照组。对不同分组的测定结果进行统计分析。结果 糖化血红蛋白与 25 羟维生素 D、I 型胶原氨基延长肽、 β 胶原降解产物、骨钙素均存在负相关关系($P<0.05$),相关系数分别为-0.11、-0.10、-0.10、-0.19。对照组 4 项骨代谢标志物均高于 A、B、C 3 个糖尿病患者组($P<0.05$),糖尿病患者 A 组的骨钙素水平高于 B 组和 C 组($P<0.05$)。结论 糖尿病患者血糖控制情况影响骨转换标志物水平。骨钙素在骨转换标志物中是更为敏感的实验室检测指标,可能在糖尿病患者骨质疏松的诊断和治疗监测中更值得关注。

关键词: 糖化血红蛋白;骨转换标志物;骨钙素;骨质疏松;糖尿病

Investigation on the relationship between bone turnover markers and osteoporosis in diabetic patients

HUANG Yan^{1*}, DU Mengmeng¹, ZHANG Zhihai²

1.The Clinical Laboratory, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

2.Department of Spine Surgery, Aviation General Hospital of China Medical University, Beijing 100012, China

* Corresponding author; HUANG Yan, Email: weiyuyanfei2016@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between bone turnover and osteoporosis in diabetic patients with different blood glucose control levels, and to provide reference for controlling fracture risk. **Methods** A total of 494 patients in the Department of Endocrinology of our hospital from January 2017 to September 2018 were enrolled in the study. Glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), 25-hydroxyvitamin D (25-VD), type I collagen amino-lengthening peptide (PINP), β -crosslaps (β -Cross), and osteocalcin (OC) were measured. According to the level of glycosylated hemoglobin, the diabetic patients were divided into group A (HbA1c < 7.0%), group B (7.0%≤HbA1c < 9.0%), and group C (HbA1c ≥ 9.0%). Forty-five non-diabetic people were as the control group during the same period. The result of different groups were analyzed statistically. **Results** HbA1c was negatively correlated with 25-VD, PINP, β -Cross, and OC ($P<0.05$), and the correlation coefficients were -0.11, -0.10, -0.10, and -0.19, respectively. The four bone metabolic markers in control group were higher than those in diabetic groups ($P<0.05$). OC level in group A were higher than those in group B and group C ($P<0.05$). **Conclusion** The level of glucose in diabetic patients affects the level of bone turnover markers. OC is more sensitive among bone turnover markers in laboratory detection, which may be more worthy of attention in the diagnosis and treatment monitoring of osteoporosis in diabetic patients.

Key words: glycosylated hemoglobin; bone turnover markers; osteocalcin; osteoporosis; diabetes mellitus

糖尿病的发病率呈逐年上升趋势,据国际糖尿病组织发布的报告显示,2017 年全球糖尿病发病率

* 通信作者: 黄燕, Email: weiyuyanfei2016@163.com

约为 8.8%, 目前中国约有 1.14 亿糖尿病人群。近年国内外多项研究发现, 长期高血糖不仅可导致全身多系统血管损害, 也会对骨代谢产生影响, 主要表现为骨折风险的增加, I 型和 II 型糖尿病患者的骨折风险与同龄非糖尿病人群相比分别增高 6.94 倍和 1.38 倍^[1-2]。骨密度作为骨质疏松的重要诊断指标广泛用于临床评估骨骼的矿物密度, 进而预测骨折风险, 但多项研究发现, II 型糖尿病患者与对照组相比, 骨密度的改变并不明显, 仅在胫骨皮质区略有降低^[3], 在髌骨和椎骨部位反而出现增高的情况^[1,4]。这些研究提示, 患者的骨矿物质的减少并不明显, 而骨基质的强度和生物力学质量的改变可能是造成骨折风险增加的重要原因^[5]。骨转换标志物反映骨形成和骨吸收的平衡变化, 因此对糖尿病患者的骨代谢紊乱的监测更为敏感。本研究通过检测患者和对照人群的相关指标, 探讨不同血糖控制水平糖尿病患者的骨转换情况与骨质疏松的关系, 以期有助于控制患者骨折风险。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取北京大学国际医院 2017 年 1 月至 2018 年 9 月于内分泌科就诊的患者 494 例, 按中国糖尿病防治指南(2004)标准诊断为糖尿病, 患者平均年龄 59.3 岁(40~70 岁), 其中男性 304 人, 女性 190 人。将患者按糖化血红蛋白测定结果分为 3 组, A 组: 控制达标组(125 人), 入组标准参照按 2018 年美国糖尿病协会建议的控制标准 $\text{HbA1c} < 7.0\%$, 其中男 70 人, 女 55 人; B 组: 控制不良组(181 人), 入组标准 $7.0\% \leq \text{HbA1c} < 9.0\%$, 其中男 117 人, 女 64 人。C

组: 高风险组(188 人), 入组标准 $\text{HbA1c} \geq 9.0\%$, 其中男 117 人, 女 71 人。D 组(45 人): 对照组, 选取同期的非糖尿病体检人群: 平均年龄 57.2 岁(40~72 岁), 其中男 25 人, 女 20 人。所有研究对象无其他影响骨代谢的合并疾患, 检测时未服用骨代谢相关药物和激素类药物, 无肝、肾、心脏功能的明显异常。

1.2 方法

所有研究对象同时采集空腹静脉血检测糖化血红蛋白和骨代谢标志物。4 项骨代谢标志物包括 25 羟维生素 D(25-hydroxyvitamin D, 25-VD)、I 型胶原氨基延长肽(type I collagen amino-lengthening peptide, P1NP)、 β 胶原降解产物(β -crosslaps, β -Cross)、骨钙素(osteocalcin, OC)。

糖化血红蛋白测定系统为日本东曹 TORH-G8 全自动糖化血红蛋白分析仪和配套试剂, 测定方法为离子交换层析法。4 项骨代谢标志物测定系统为罗氏 Cobas E411 全自动电化学发光分析仪和配套试剂, 测定方法为电化学发光法。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析, 计量数据以 Skewness 和 Kurtosis 进行正态分布判断, 多组间差异分析采用非参数检验中的 Kruskal-Wallis *H* 和 Mann-Whitney 检验, $P < 0.05$ 表示组间差异具有统计学意义。相关性分析采用 Spearman 秩相关。

2 结果

2.1 不同 HbA1c 组的基本信息分析

不同 HbA1c 组间的年龄和性别分布无显著差异, 4 项骨标志物数据为非正态分布, 详见表 1。

表 1 不同 HbA1c 分组 4 项骨标志物数据结果

Table 1 The results of four bone markers in different HbA1c groups

组别	HbA1c/%	25-VD/(ng/mL)	P1NP/(ng/mL)	β -Cross/(ng/mL)	OC/(ng/mL)
A	6.30(5.80~6.60)	13.54(9.58~17.90)	7.40(27.95~49.00)	0.32(0.22~0.57)	13.41(10.05~16.77)
B	8.10(7.40~8.65)	13.63(9.26~13.30)	38.60(27.35~49.05)	0.32(0.23~0.48)	12.00(8.95~15.05)
C	10.20(9.60~11.20)	12.11(8.84~17.93)	34.35(26.65~48.03)	0.32(0.24~0.46)	11.52(8.86~14.93)
D	5.70(5.40~6.00)	21.20(12.04~28.80)	1.10(33.10~67.65)	0.51(0.32~0.68)	16.55(10.39~24.32)

2.2 组间比较结果

3 个糖尿病组分别与对照组做两两比较发现, A、B、C 各组的 VD、P1NP、 β -Cross 和 OC 均明显降低($P < 0.05$), 差异具有统计学意义。糖尿病组之间两两比较发现, B、C 两组糖尿病组与 A 组比较, OC 均明显降低($P < 0.05$), 差异具有统计学意义; B 组和 C 组之间比较, 各项指标之间无明显差异($P >$

0.05)。

2.3 糖化血红蛋白与 4 项骨标志物之间的相关性结果

HbA1c 与 4 项骨标志物分别存在相关关系($P < 0.05$), r 值分别为 -0.11、-0.10、-0.10、-0.19, 呈负相关, 相关性有统计学意义。

3 讨论

国内王玉楠等^[6]的研究表明2型糖尿病合并骨质疏松症发病率为69.6%,骨代谢生化标志物虽不能作为骨质疏松诊断的金标准,但可有助于了解骨组织新陈代谢的情况,用于评价骨代谢状态、骨质疏松的诊断分型、预测骨折风险等^[7]。近年来骨代谢标志物从传统的钙、磷、碱性磷酸酶和抗酒石酸酸性磷酸酶等扩展到骨钙素、I型前胶原末端肽、 β 胶原降解产物等。Starup-Linde等^[8]分析22篇相关研究发现,糖尿病患者骨钙素中分子片段水平与 β -胶原降解产物水平与非糖尿病患者有显著差异,而其他传统的骨代谢标志物如血钙、磷、甲状旁腺素和骨碱性磷酸酶等并没有表现出显著差异,而可能与个体异质性相关。本研究中,骨钙素、I型前胶原末端肽和 β 胶原降解产物水平糖尿病患者均降低,与非糖尿病人群有显著差异,结论与之相符,糖尿病患者骨形成和骨吸收的标志物均降低,提示糖尿病是低骨转换的状态,这可能会导致骨骼更脆弱。

糖代谢和骨代谢关系密切,对其分子机制的研究发现,晚期糖基化终产物、胰岛素、胰岛素样生长因子-1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、葡萄糖依赖性胰岛素调节肽、胰高血糖素样肽1和2、骨钙素和硬骨素等多种物质为共有的调控因子^[9]。其中晚期糖基化终产物随高血糖不断累积,影响胶原和活性氧的合成,进而诱导骨结构发生改变,最终可能导致骨强度受损^[10]。因此,血糖的控制情况与骨代谢标志物的变化可能存在相关关系,在本研究中,将糖化血红蛋白作为血糖控制情况的监测指标,发现其与25羟维生素D、I型胶原氨基延长肽、 β 胶原降解产物和骨钙素均存在负相关,实验结果与其他对于II型糖尿病的研究结果一致^[11-12],表明血糖控制水平越差可能造成骨质的变化就越明显,因此,糖尿病患者严格控制血糖对减缓骨代谢的紊乱有重要的意义。

骨代谢对糖代谢具有一定的调节作用,日前认为其调节机制可能与维生素D和骨钙素有关。维生素D调节血清钙的水平,其受体的表达调节成骨细胞的分化,作为重要的骨代谢调节因素,维生素还可能影响糖尿病的发展和代谢。有研究发现补充25(OH)D₃可改善II型糖尿病患者的葡萄糖控制^[11],加拿大一项对6565非糖尿病人群补充维生素D的研究结果发现,糖化血红蛋白>5.8%人群的占比从29.5%降至17.4%^[13]。本研究中,糖尿病患

者维生素D水平明显偏低,且与糖化血红蛋白存在负相关关系,因此糖尿病患者补充维生素D不仅有助于改善骨代谢本身,对糖尿病的血糖控制可能有促进作用,而在非糖尿病人群中加强维生素D管理可能有助于减轻与糖尿病相关的未来公共卫生负担。

本研究发现,虽然骨形成标志物OC、P1NP和骨吸收标志物 β -Cross在糖尿病患者中均明显降低,但在不同的控制水平的患者中,只有OC在控制良好与控制不佳、高风险组的比较中存在统计意义的差异,提示OC在骨转换过程中可能是一个更为敏感的指标,而且对于血糖控制差的患者,在其骨转换降低的情况下,骨形成降低的程度更为明显。这可能与OC在能量代谢中具有一定的调节作用有关。有研究发现成骨细胞分泌的骨钙素对维持血糖稳态至关重要,给ESP基因小鼠补充骨钙素后,葡萄糖不耐受的情况得到改善并恢复到正常的血糖和胰岛素水平^[14]。因此,本研究认为骨钙素能更早的反映糖尿病患者的骨代谢变化情况,在骨转换的指标中可能更值得关注。

【参考文献】

- [1] Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(3): 427-444.
- [2] Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture [J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 166: 495-505.
- [3] Sha A, Yin MT, Stein E, et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(2): 635-641.
- [4] Siddapur PR, Patil AB, Borde VS. Comparison of bone mineral density, t-scores and serum zinc between diabetic and non diabetic postmenopausal women with osteoporosis [J]. *J Lab Physicians*, 2015, 7(1): 43-48.
- [5] Farr JN, Khosla S. Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans [J]. *Bone*, 2016, 82: 28-34.
- [6] 王玉楠, 许琳, 吴瑶强, 等. 2型糖尿病患者合并骨量减少及骨质疏松症相关影响因素分析 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(8): 1045-1048.
- [7] 刘忠厚. 骨内科学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 273-280.
- [8] Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients: a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(6): 1697-708.
- [9] Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FC. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017 (9): 85.

- [10] Strollo R, Rizzo P, Spoleini M, et al. HLA-dependent autoantibodies against post-translationally modified collagen type II in type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2013, 6(3): 563-572.
- [11] Ma XY, Chen FQ, Hong H, et al. The relationship between serum osteocalcin concentration and glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus-the role of osteocalcin in energy metabolism [J]. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66(2-3): 110-116.
- [12] Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkoutouvas A, et al. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2 [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2013(4):122-128.
- [13] Munasinghe LL, Mastroeni MF, Mastroeni SSBS, et al. The Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and elevated glycated hemoglobin values: a longitudinal study of non-diabetic participants of a preventive health program [J]. *Nutrients*, 2017,9(7):640.
- [14] Yoshikawa Y, Kode A, Xu L, et al. Genetic Evidence Points to an Osteocalcin-independent Influence of Osteoblasts on Energy Metabolism [J]. *J Bone Miner Res*, 2011,26(9):2012-2025.

(收稿日期: 2018-10-15;修回日期: 2018-12-18)

(上接第 177 页)

【参 考 文 献】

- [1] Organization WH. Global status report on alcohol and health 2014 [J]. *Global Status Report on Alcohol*, 2014,18(7): 1-57.
- [2] Yun JW, Son MJ, Abdelmegeed MA, et al. Binge alcohol promotes hypoxic liver injury through a CYP2E1-HIF-1 α -dependent apoptosis pathway in mice and humans [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2014,77: 183-194.
- [3] Turner RT. Skeletal Response to Alcohol [J]. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*, 2010,24(11): 1693-1701.
- [4] Chakkalakal DA. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair [J]. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*, 2005, 29(12): 2077-2090.
- [5] Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage [J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2006,65(3): 278-290.
- [6] Gonzálezreimers E, Santolariafernández F, Martínezgonzález MC, et al. Alcoholism: A systemic proinflammatory condition [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014,20(40): 14660-14671.
- [7] Bhattarai G, Poudel SB, Kook SH, et al. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis [J]. *Acta Biomaterialia*, 2015,29: 398-408.
- [8] Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, et al. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007,292(5): H2417.
- [9] Ungvari Z, Bagi Z, Feher A, et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010,299(1): H18.
- [10] Cottart CH, Nivetantoine V, Laguilliermorizot C, et al. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2010,54(1): 7-16.
- [11] Syuhada Z, Sitizulaikha MH, Yinghwey K, et al. Vitamin E improved bone strength and bone minerals in male rats given alcohol [J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2017,20(12): 1360-1367.
- [12] 陶周善, 周皖舒, 江云云, 等. 骨形成蛋白联合雷奈酸锶对成骨细胞增殖和分化的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(2):165-169.
- [13] Sharlina M, Nazrun SA, Afian MS, et al. Tocotrienol supplementation improves late-phase fracture healing compared to alpha-tocopherol in a rat model of postmenopausal osteoporosis: a biomechanical evaluation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012,2012(2039): 372878.
- [14] Paccou J, Edwards MH, Ward K, et al. Relationships between bone geometry, volumetric bone mineral density and bone microarchitecture of the distal radius and tibia with alcohol consumption [J]. *Bone*, 2015,78: 122-129.
- [15] Feng YL, Jiang XT, Ma FF, et al. Resveratrol prevents osteoporosis by upregulating FoxO1 transcriptional activity [J]. *Int J Mol Med*, 2018,41(1): 202.
- [16] Levaot N, Simoncic PD, Dimitriou ID, et al. 3BP2-deficient mice are osteoporotic with impaired osteoblast and osteoclast functions [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(8): 3244.
- [17] Wang X, Chen L, Peng W. Protective effects of resveratrol on osteoporosis via activation of the SIRT1-NF- κ B signaling pathway in rats [J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2017, 14(5): 5032.

(收稿日期: 2018-04-14;修回日期: 2018-07-07)