

· 论 著 ·

维生素 D、维生素 B₁₂ 和同型半胱氨酸水平与绝经后女性骨密度的相关性研究

陈婵*

海口市第四人民医院,海南 海口 570000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 02-0189-04

摘要: **目的** 探索绝经后非骨质疏松症和骨质疏松症女性患者高半胱氨酸、维生素 D、维生素 B₁₂ 和骨密度 (bone mineral density, BMD) 之间的关系。**方法** 选取 2017 年 8~12 月在我院就诊的 138 名女性作为研究对象,根据骨密度将绝经后女性分为骨质疏松组 ($n=58$) 和非骨质疏松组 ($n=80$)。记录两组患者的体质指数 (body mass index, BMI)、年龄、腰围等一般资料,检测腰椎 L₁₋₄ 前后位、左侧股骨近端的 BMD,测定血清同型半胱氨酸、维生素 B₁₂、维生素 D、碱性磷酸酶、钙、磷水平。分析两组患者不同指标的差异以及高半胱氨酸、维生素 D、维生素 B₁₂ 和 BMD 之间的相关性。**结果** 两组患者的年龄、BMI、腰围、同型半胱氨酸、维生素 D、维生素 B₁₂、腰椎 L₁₋₄ 和左股骨颈骨密度比较差异有统计学意义 (P 均 <0.05); Rho 相关性和回归分析表明,同型半胱氨酸与维生素 D 和 B₁₂ 在绝经后非骨质疏松症和同型半胱氨酸与维生素 B₁₂ 在绝经后骨质疏松症女性中呈显著负相关。**结论** 高水平同型半胱氨酸可以通过绝经后非骨质疏松症患者维生素 D 水平和绝经后骨质疏松症女性维生素 B₁₂ 水平预测。

关键词: 骨密度;同型半胱氨酸;骨质疏松;维生素 B₁₂;维生素 D

Relationship between vitamin D, vitamin B₁₂ and homocysteine levels and bone mineral density in postmenopausal women

CHEN Chan*

Haikou Fourth People's Hospital, Haikou 570000, China

* Corresponding author; Chen C, Email: 2477551545@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the relationship between homocysteine, vitamin D and vitamin B₁₂ levels and BMD in postmenopausal women with osteoporosis and without osteoporosis. **Methods** A total of 138 women from our hospital were enrolled from August 2017 to December 2017. According to bone density, postmenopausal women were divided into two groups, osteoporosis group (OP, $n=58$) and non-osteoporosis group (NOP, $n=80$). General clinical data such as body mass index (BMI), age, and waist circumference were recorded in the two groups. BMD of lumbar spine L1-4 anteroposterior and left femur was measured. Serum levels of homocysteine, vitamin D, vitamin B12, alkaline phosphatase, calcium and phosphorus were measured. The differences of indicators in the two groups of patients and the correlation between homocysteine, vitamin D, vitamin B12 and BMD were analyzed. **Results** The result showed a statistically significant difference in age, BMI, waist circumference, homocysteine, vitamin D, vitamin B12, and lumbar L1-4 and left femoral neck bone density between the two groups (all $P<0.05$). Rho correlation and regression analyses showed that homocysteine was significantly negatively correlated with vitamin D and B12 in postmenopausal women with no osteoporosis, and significantly negatively correlated with vitamin B12 in postmenopausal women with osteoporosis. **Conclusion** Serum homocysteine levels were predicted by vitamin D in postmenopausal non-osteoporotic women and by vitamin B12 in postmenopausal osteoporotic women.

Key words: bone mineral density; homocysteine; osteoporosis; vitamin B12; vitamin D

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是骨骼的一种疾

病,它降低了骨骼的强度、质量和结构,从而减少了骨量,导致骨折风险增加^[1]。由于人口迅速增长以及老年人比例不断上升,骨质疏松症已成为严重影

* 通信作者: 陈婵, Email: 2477551545@qq.com

响两性,尤其成为日益严重影响女性健康的公共卫生问题。据国际骨质疏松基金会报道,骨质疏松症的全球患病率正在急剧上升,特别是在 50 岁以上女性^[2]。据估计,全世界有近 10 亿人患有维生素 D 缺乏或不足。维生素 D 缺乏是骨质疏松症的一个众所周知的风险因素。这种阳光维生素的缺乏或不足是全球性的流行病^[3]。绝经后妇女可能会出现这种维生素缺乏症,可能是因为随着年龄的增长,人体失去激活维生素 D 的能力,导致骨质疏松症的过早发展^[4]。有研究已经报道,将近半数的骨量减少或骨质疏松症女性的维生素 D 水平不足^[5]。高同型半胱氨酸血症已被列为骨质疏松症的一个新的危险因素^[6],高同型半胱氨酸血症(特别是绝经后女性)增加骨质疏松症和骨折的风险归因于其对骨骼的氧化作用,从而降低其质量并通过增加破骨细胞活性来增加骨吸收。高同型半胱氨酸水平的其他致病作用可能包括通过抑制赖氨酰氧化酶而损伤胶原形成,这对于使骨基质稳定是重要的^[7]。在绝经后的土耳其女性中,高同型半胱氨酸与骨密度(bone mineral density, BMD)呈负相关^[8]。同样,在高同型半胱氨酸和维生素 B₁₂水平降低的妇女中也观察到骨质疏松症的患病率增加^[9]。骨质疏松症和骨量减少的患病率很高,并且与可改变的危险因素如维生素 D 缺乏、维生素 B₁₂和高同型半胱氨酸血症相关。可以避免这些危险因素以降低流行疾病骨质疏松症的风险,并且还可以减少绝经后妇女骨质疏松性骨折引起的沉重的经济负担。由于高同型半胱氨酸、维生素 D 和维生素 B₁₂是骨质疏松症发生的重要危险因素,且与其相关的发现并不一致^[2]。因此,本研究的目的是为了发现绝经后非骨质疏松症和骨质疏松症女性中高半胱氨酸、维生素 D、维生素 B₁₂和 BMD 之间的关系。

1 材料和方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 8~12 月在我院就诊且合并腰背部疼痛需要检测骨密度的汉族患者作为研究对象。在详细资料后,本研究纳入了年龄在 50~70 岁和绝经 5 年以上的 235 例绝经后女性患者,骨密度正常或者患有骨质疏松症。排除标准:患有肝病、肾脏疾病、皮肤和结缔组织疾病、甲状腺和甲状旁腺功能异常;过早绝经或服用双膦酸盐等抗骨质疏松症药物、维生素 D、维生素 B₁₂、激素替代疗法或类固醇药物。最终纳入 138 例女性。记录患者的体重、身高;体质

量指数(body mass index, BMI)的计算方法是将体重(kg)除以身高的平方值(以米为单位)。骨密度采用美国 GE 公司 Lunar iDXA 双能 X 线骨密度仪,测量腰椎 L₁₋₄前后位、左侧股骨近端的 BMD。根据 T 评分值将绝经后女性分为骨质疏松症组(OP 组)、非骨质疏松症组(NOP 组),OP 组:T 评分高于-1.0 或更高($n=58$),NOP 组:T 评分低于-2.5 或更低($n=80$)。

1.2 血清指标检测

使用肘静脉采集 5 mL 空腹血样,分离血清后以-40℃等分储存。通过德国 DIA source Immunoassays S.A.制造的 25(OH)D 总 ELISA 试剂盒测定血清 25(OH)D 水平,其间测系数为 4.9%;通过同型半胱氨酸酶免疫测定法(EIA)测定血清同型半胱氨酸的水平,总运行精度为 10%;血清维生素 B₁₂水平是由 Diagnostic Automation/Cortez diagnostics, Inc. CA 制造的维生素 B₁₂ ELISA 试剂盒测定。采用自动化 EIA 分析仪(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA),批内系数为 4.8%。血清碱性磷酸酶和钙水平使用由 Analyticon Biotechnologies AG 分别制造的 Fluitest ALP DGKC 试剂盒和 Fluitest Ca-CPC 试剂盒通过比色法来测定;使用英国 Randox 有限公司生产的 Randox 无机磷(phos)试剂盒,通过比色法测定血清磷的水平,批间系数为 4.3%。

1.3 统计学分析

所有统计数据均使用 SPSS 19.0 软件进行分析。使用 Mann-Whitney U 检验两组之间的比较,并且通过 Spearman 的 Rho 相关性检查指标的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

入选患者的一般资料和生化检测结果见表 1。研究结果显示两组间年龄、BMI、腰围、同型半胱氨酸、维生素 D、维生素 B₁₂、腰椎 L₁₋₄和左股骨颈骨密度比较差异有统计学意义(P 均 <0.05);绝经年龄、身高、体重、碱性磷酸酶和血磷、钙水平两组间差异无统计学意义(P 均 >0.05)。研究发现,维生素 D 缺乏症(<10 ng/mL)占 37.5%,不足占(10~30 ng/mL)52.5%,只有 6.7%的绝经后非骨质疏松症女性维生素 D 水平在正常范围(>30 ng/mL)。

同型半胱氨酸水平与维生素 D($r=-0.067, P=0.002$)(图 1)和维生素 B₁₂($r=-0.052, P=0.001$)显著负相关(图 2),但同型半胱氨酸与 BMD 未发现

显著的相关性($r=0.527, P=0.479$)。在绝经后骨质疏松女性中,同型半胱氨酸与维生素 B₁₂($\rho=-0.033, P<0.001$)具有显著负相关(图 2),而与维生素 D($\rho=0.187, P=0.087$)和 BMD($\rho=-0.024, P=0.845$)不具有相关性。

为了观察关联的强度,在逐步多元回归分析中使用维生素 D、维生素 B₁₂、碱性磷酸酶、钙和磷来预测研究组中的血清同型半胱氨酸水平。在绝经后非骨质疏松女性中,模型具有统计学显著性,

$F(1,49)=7.672, P<0.05$, 占同型半胱氨酸方差的约 10%($R^2=0.119$, 调整 $R^2=0.096$)。血清同型半胱氨酸水平可以预测较低水平的维生素 D。在绝经后骨质疏松女性中,模型具有统计学意义 [$F(1, 104)=6.431, P<0.05$], 约占同型半胱氨酸方差的 6%($R^2=0.052$, 调整 $R^2=0.042$)。血清同型半胱氨酸水平主要通过绝经后非骨质疏松症中较低水平的维生素 D 预测,而绝经后骨质疏松女性中则通过较低水平的维生素 B₁₂来预测。

表 1 两组间一般特征和血清生化参数比较

Table 1 Comparison of general characteristics and serum biochemical parameters between the two groups

组别	年龄/ 岁	绝经 年龄/ 岁	身高/ cm	体重/ kg	BMI/ (kg/m ²)	腰围/ cm	同型 半胱氨酸/ (μmol/L)	维生素 D/ (ng/mL)	维生素 B ₁₂ / (pg/mL)	碱性磷 酸酶/ (单位/L)	钙/ (mg/dL)	磷/ (mmol/L)	腰椎 (L ₁₋₄)骨 密度/ (g/cm ²)	左股 骨颈 骨密度/ (g/cm ²)
NOP 组	50.46 (50~58)	46.00 (42~50)	156.00 (153~ 167)	60.12 (55.25~ 65.96)	31.23 (24.56~ 34.34)	96.78 (91~ 103.34)	9.67 (7.51~ 14.37)	12.45 (8.34~ 16.11)	287.54 (187.25~ 385.54)	214.00 (176.00~ 225.00)	9.5 (8.87~ 10.12)	1.89 (1.36~ 2.11)	1.14 (1.05~ 1.34)	0.94 (0.89~ 1.02)
OP 组	60.00 (54~63)	47.00 (43~51)	157.00 (150~ 169)	59.00 (54.34~ 65.45)	27.23 (24.33~ 34.43)	0.91 (0.86~ 0.99)	14.34 (9.98~ 17.98)	10.46 (6.45~ 14.34)	242.26 (92.67~ 278.54)	235.00 (184.00~ 265.34)	10.07 (9.53~ 10.46)	1.97 (1.44~ 2.13)	0.81 (0.67~ 1.87)	0.62 (0.55~ 0.67)
P 值	<0.001	0.781	0.694	0.388	0.012	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	0.659	0.654	0.433	<0.001	<0.001

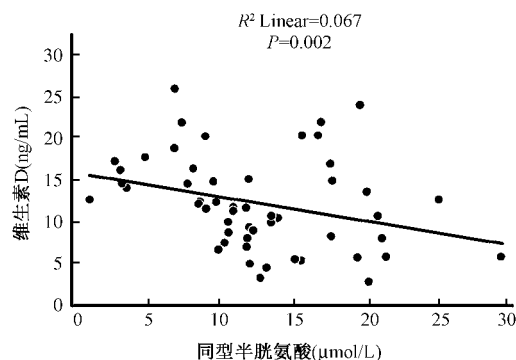


图 1 NOP 组血清同型半胱氨酸水平与维生素 D 水平存在负相关关系

Fig.1 Scatter plot showing significant negative correlation between serum levels of homocysteine and vitamin D in postmenopausal non-osteoporotic females

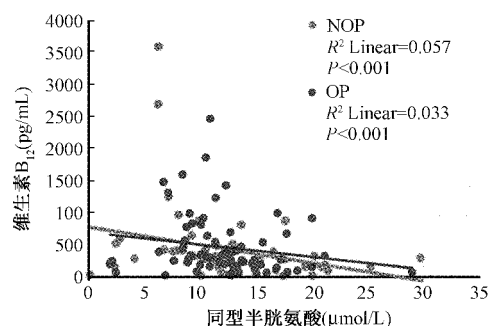


图 2 NOP 和 OP 组女性中血清同型半胱氨酸和血清维生素 B₁₂之间呈显著负相关关系

Fig.2 Scatter plot showing significant negative correlation between serum homocysteine and serum vitamin B12 in NOP and OP females

3 讨论

骨代谢是一个多因素的过程,取决于环境、遗传和荷尔蒙因素,这也取决于一个人的营养和生活方式^[10]。本研究中,维生素 D 和同型半胱氨酸水平在绝经后非骨质疏松症女性中存在显著的负相关关系,但在骨质疏松女性中并未发现,这和国外的研究结果相似^[11]。对鼠前成骨细胞的体外研究表明,维生素 D 直接参与调节同型半胱氨酸代谢中的重要

酶合成^[12],以此来降低同型半胱氨酸的水平^[13]。同样有学者在人体中的纵向老化研究也证明了同型半胱氨酸和维生素 D 之间的这种反比关系^[11]。因此,维生素 D 血清水平的降低可能导致同型半胱氨酸水平升高,这可能导致绝经后非骨质疏松症妇女同型半胱氨酸代谢的紊乱而导致骨质量影响。本研究纳入的患者维生素 D 水平都较低,这可能和患者的生活习惯密切相关。这种维生素 D 的缺乏归因于许多因素,如饮食摄入不足、缺少户外劳动、日光

照射不足等。

在绝经后的非骨质疏松症和骨质疏松症女性中,另一个重要的发现是同型半胱氨酸与维生素 B₁₂ 呈显著的负相关关系。这表明在这两组中维生素 B₁₂ 的低水平导致同型半胱氨酸水平升高。这是一个非常有趣的发现,因为通过给这些女性患者补充维生素 B₁₂ 可以防止同型半胱氨酸水平升高导致对骨密度和强度的有害影响。本研究与另一项研究相吻合,该研究也报道了同型半胱氨酸与维生素 B₁₂ 之间的负相关关系^[14]。

在本研究中,也观察到同型半胱氨酸与 BMD 的相关性,但是无法建立任何显著的相关性,这和部分学者研究结果相似^[15-16]。同样,有学者在一项研究中发现,通过给予维生素 B 补充剂来降低同型半胱氨酸水平并不会对 BMD 产生影响,且对骨形成或再吸收的生物标志物影响不明显^[17]。高同型半胱氨酸血症已被确定为骨质疏松性骨折的危险因素,这是因为高水平的同型半胱氨酸损害胶原蛋白交联的形成影响骨量。但是,胶原交联解剖学上的局部变化可能会影响骨强度,但这与矿物特性无关,这意味着即使存在受影响的胶原蛋白交联形成,BMD 也可以是正常的^[18]。同样,也无法发现其他研究中所见的维生素 D 与骨密度的任何显著相关性。但最近一项对 33 名老年人随机临床试验的荟萃分析显示,与安慰剂或不治疗相比,补充钙、维生素 D 或二者均与髌部骨折风险无显著差异^[19]。这些发现非常重要,因为它可以阻止在老年人群中不必要地使用维生素 D 补充剂。

本研究探讨了绝经后女性同型半胱氨酸、维生素 D、维生素 B₁₂ 与 BMD 的关系。然而,本研究也存在一些局限性,选取的患者均为本院就诊患者,有区域性特点。

综上,同型半胱氨酸与维生素 D 和 B₁₂ 在绝经后非骨质疏松症女性和仅在骨质疏松女性中维生素 B₁₂ 存在负相关关系,而同型半胱氨酸和维生素 D 与 BMD 无相关联系。因此,应该通过改变饮食和生活方式来改善骨骼的强度,而不是仅仅依靠补充剂。

【参 考 文 献】

- [1] Modi A, Sajjan S, Insinga R, et al. Frequency of discontinuation of injectable osteoporosis therapies in US patients over 2 years [J]. *Osteoporos Int*, 2017,28(4): 1355-1363.
- [2] Tariq S, Tariq S, Lone KP. Interplay of vitamin D, vitamin B₁₂, homocysteine and bone mineral density in postmenopausal females [J]. *Health Care Women Int*, 2018,27:1-10.
- [3] Holick MF. Vitamin D deficiency-NEJM [J]. *New England*

- Journal of Medicine*, 2007,357(3):266-281.
- [4] Jukic AM, Steiner AZ, Baird DD. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and ovarian reserve in premenopausal women [J]. *Menopause*, 2015,22(3): 312-316.
- [5] Camacho PM, Dayal AS, Diaz JL, et al. Prevalence of secondary causes of bone loss among breast cancer patients with osteopenia and osteoporosis[J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(33): 5380.
- [6] Tariq S, Tariq S, Alam SS, et al. Effect of ibandronate therapy on serum homocysteine and leptin in postmenopausal osteoporotic females[J]. *Osteoporos Int*, 2015,26(3):1187-1192.
- [7] Thaler R, Agsten M, Spitzer S, et al. Homocysteine suppresses the expression of the collagen cross-linker lysyl oxidase involving IL-6, Fli1, and epigenetic DNA methylation[J]. *J Biol Chem*, 2011,286(7): 5578.
- [8] Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, et al. The association between homocysteine (hcy) and serum natural antioxidants in elderly bone mineral densitometry (BMD) [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012,55(3): 739-743.
- [9] Ouzif Z, Oumghar K, Sbai K, et al. Relation of plasma total homocysteine, folate and vitamin B12 levels to bone mineral density in Moroccan healthy postmenopausal women [J]. *Rheumatology International*, 2012,32(1): 123-128.
- [10] Sanfeliú-Gimeno G, Hurtado I, Reig-Molla B, et al. Vertebral fracture risk factors in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain. A population-based cross-sectional study [J]. *Bone*, 2013,52(1): 393-399.
- [11] Amer M, Qayyum R. The relationship between 25-hydroxyvitamin D and homocysteine in asymptomatic adults [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014,99(2): 633-638.
- [12] Kriebitzsch C, Verlinden L, Eelen G, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 influences cellular homocysteine levels in murine preosteoblastic MC3T3-E1 cells by direct regulation of cystathionine β-synthase[J]. *J Bone Miner Res*, 2011,26(12): 2991-3000.
- [13] Baig M, Tariq S, Tariq S. Homocysteine and leptin in the pathogenesis of osteoporosis-evidences, conflicts and expectations [M]. *InTech Publisher*, 2015: 37-59.
- [14] Katre P, Bhat D, Lubree H, et al. Vitamin B12 and folic acid supplementation and plasma total homocysteine concentrations in pregnant Indian women with low B12 and high folate status [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2010,19(3): 335-343.
- [15] Mclean RR, Hannan MT. B vitamins, homocysteine, and bone disease: Epidemiology and pathophysiology [J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2007,5(3): 112-119.
- [16] Périer MA, Gineys E, Munoz F, et al. Homocysteine and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study [J]. *Osteoporos Int*, 2007,18(10): 1329-1336.
- [17] Green TJ, McMahon JA, Skeaff CM, et al. Lowering homocysteine with B vitamins has no effect on biomarkers of bone turnover in older persons: a 2-y randomized controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007,85(2): 460-464.
- [18] Paschalis EP, Tatakis DN, Robins S, et al. Lathyrism-induced alterations in collagen cross-links influence the mechanical properties of bone material without affecting the mineral [J]. *Bone*, 2011,49(6): 1232-1241.
- [19] Zhao JG, Zeng XT, Wang J, et al. Association between calcium or Vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2017,318(24): 2466.

(收稿日期: 2018-04-03;修回日期: 2018-04-30)