

· 论著 ·

绝经后女性骨密度与维生素 D 和高密度脂蛋白水平相关性研究

杨红英 李虹* 刘璐 李晓丽

唐山市工人医院老年病科,河北唐山 063000

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 02-0193-05

摘要: **目的** 探索绝经后妇女血清维生素 D 水平与高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 和骨密度 (bone mineral density, BMD) 之间的关系。**方法** 2015 年 1 月至 2018 年 2 月在我院病房及门诊就诊的 244 名绝经后妇女参加了这项横断面研究,她们都没有服用骨质疏松药物,也没有患任何慢性疾病。采用双能 X 射线吸收测定法用于评估髋部、股骨颈和腰椎 (L₁₋₄) 的 BMD。每个人根据世界卫生组织骨质疏松症标准在至少一个骨骼区域进行分类。在数据收集结束时,测量所有参与者的血脂谱和维生素 D 水平。维生素 D 血清水平低于 30 ng/mL 被定义为维生素 D 缺乏或不足。**结果** 27.9% 的参与者表现出骨质疏松症。骨质疏松患者的 HDL 血清水平更高 ($P < 0.05$)。参与者的低密度脂蛋白、总甘油三酯和总胆固醇水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在未调整年龄、绝经年龄、肥胖和使用抗高血脂药物 (他汀类药物) 后, HDL 水平与腰椎 (L₁₋₄)、髋部和股骨颈的 BMD 值和 T 评分呈显著负相关 ($P < 0.05$)。在根据维生素 D 水平对参与者进行分类以及调整混杂因素之后,仅在维生素 D 缺乏或不足的参与者中观察到 HDL 水平与三部位的 BMD 值以及 T 评分之间呈显著负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 在维生素 D 缺乏的绝经后妇女中,血清 HDL 水平与骨骼状态呈负相关。

关键词: 骨密度;骨骼状况;高密度脂蛋白;骨质疏松;绝经后妇女;维生素 D

Relationship between bone mineral density and vitamin D and high density lipoprotein levels in postmenopausal women

YANG Hongying, LI Hong*, LIU Lu, LI Xiaoli

Department of Geriatrics, Tangshan Workers Hospital, Tangshan 063000, China

* Corresponding author: Li H, Email: 1729334070@qq.com

Abstract: **Objective** The aim of this study was to investigate the association between high-density lipoprotein (HDL) and bone mineral density (BMD) taking into account serum vitamin D levels in postmenopausal women. **Methods** From January 2015 to February 2018, a total of 244 postmenopausal women participated in this study; all of them were not taking osteoporosis medication and were not suffering from any chronic disorder. Dual-energy X-ray absorptiometry was used to assess BMD of the total hip, femoral neck and lumbar vertebrae (L_{1-L4}). Each person was categorized based on the World Health Organization osteoporosis criteria in at least one skeletal region. At the end of the data collection, lipid profiles and vitamin D levels were measured for all participants. Serum vitamin D levels less than 30 ng/mL were defined as vitamin D deficiency or insufficiency. **Results** 27.9% of all participants had osteoporosis. Osteoporotic participants tended to be older with higher HDL serum levels ($P < 0.05$). No significant difference was seen in low-density lipoprotein, total triglyceride and total cholesterol levels among participants ($P > 0.05$). In a univariate model, after adjusting for age, menopausal age, obesity, physical activity, and use of antihyperlipidemic drugs (statins), there were significant negative associations between HDL levels and BMD values and T-score in the three regions ($P < 0.05$). Interestingly, after classification of participants based on vitamin D levels and adjustment for confounding factors, the significant negative associations between HDL levels and BMD values and T-score in the three regions were only observed in participants with vitamin D deficiency or insufficiency ($P < 0.05$). **Conclusion** Our data show that in postmenopausal women with vitamin D deficiency, serum levels of HDL have negative correlation with bone mass.

* 通信作者: 李虹, Email: 1729334070@qq.com

Key words: bone mineral density; bone status; high-density lipoprotein; osteoporosis; postmenopausal women; vitamin D

骨质疏松症被认为是绝经后妇女的主要公共卫生问题,导致骨质疏松性骨折后的发病率和死亡率明显增加^[1]。由于雌激素水平降低导致更年期后 5~7 年内女性骨质快速流失,因此有效的预防策略显得非常必要^[2]。为了预防骨质疏松症,重要的是要识别和避免与骨质流失有关的因素。已知影响骨密度的几个因素,特别是饮食、遗传学、生活方式^[3]以及其他疾病如糖尿病、心血管疾病和炎症疾病。观察性研究已经表明,高脂血症可能是骨质疏松症的潜在风险^[4-5],尽管血脂水平与骨密度(bone mineral density, BMD)之间存在相互矛盾的结果^[5],尤其是高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)^[6]。虽然 HDL 与骨骼健康的关联性不一致,但血清 HDL 水平升高与心血管疾病和炎症疾病的保护有关^[4-5]。看起来这些不一致是由于抗高脂血症(他汀类药物)、肥胖、绝经年龄和常见的营养不足导致。有新的证据支持维生素 D 对骨骼健康有益^[7]。低水平的维生素 D 与多种危害骨骼健康的疾病有关,包括 1 型和 2 型糖尿病、心血管疾病、多种自身免疫性疾病^[8]和血脂异常^[9]。考虑维生素 D 对骨密度与血脂重要的影响,本研究旨在评估 HDL 和 BMD 之间的关联,考虑血清维生素 D 水平并控制影响因素,包括年龄、绝经年龄、服用他汀类药物和肥胖。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

本研究选取 2015 年 1 月至 2018 年 2 月在我院病房及门诊就诊的绝经后妇女为研究对象。排除标准:患有慢性内分泌系统疾病如甲状腺疾病或糖尿病;急性或慢性内科疾病如心脏、肝脏和肾脏疾病;使用甾体药物(泼尼松龙、地塞米松和倍他米松);在过去 6 个月内使用激素疗法(hormone therapy, HT);或在过去 2 年中使用抗骨质疏松药物(雷洛昔芬和双膦酸盐);有吸烟史或饮酒史的女性也被排除在外。因此,共有 244 名绝经后妇女纳入本研究。

记录所有参与女性的一般临床资料,包括年龄、绝经年龄以及服用维生素 D 和他汀类药物的使用情况。参与者的人体测量采用标准的人体测量技术进行,体质量指数(body mass index, BMI)以体重(kg)除以身高(m)平方,肥胖定义为 BMI 等于或超过 30 kg/m²。使用 Lunar DPXMD 双能 X 线密度吸

收仪(Lunar 7164, GE 和 Madison, WI)测定法评估 3 个骨部位:全髌、股骨颈和腰椎(L₁₋₄)的 BMD。BMD 测量的精确误差在腰部为 1%~1.5%,髌部为 2%~2.5%。根据世界卫生组织的骨质疏松症标准对所有参与者骨骼状态进行分类:骨质疏松症(T 评分≤-2.5),骨量减少(-2.5<T 评分<-1)和正常(T 评分≥-1)。所有参与者在从肘前静脉抽取血液样本前至少进行 10 h 过夜禁食。使用自动分析仪测量血清血糖(blood glucose, BG)、HDL、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、总胆固醇(total cholesterol, TC)和总甘油三酯(total triglyceride, TG),测定内变异率为 0.63%~1.23%,测定间变异率为 1.09%~1.8%。血清维生素 D 浓度[25(OH)D]通过电化学发光(ELECSYS 维生素 D 检测,德国 Roche)测量,具有中等精度:定量限-15 ng/mL;SD ≤0.85 ng/mL, >15 ng/mL;变异系数(CV%)≤5.7%和内部运行精度:定量限-15 ng/mL;SD ≤0.57 ng/mL, >15 ng/mL;CV%≤4.4%。总体而言,与高效液相色谱法相比,罗氏诊断方法报告的一致性率为 84%。使用 30 ng/mL 的临界值来获得最佳的维生素状态;25(OH)D 定义为维生素 D 缺乏小于 30 ng/mL。所有血清均储存在-80℃中,并在实验室进行测试。

1.2 统计学分析

数据通过 SPSS 19.0 分析。由于包括空腹血清 TG、HDL 和维生素 D 水平在内的一些数据不具有正态分布,因此应用对数转换来校正其正态分布。应用方差分析和 post hoc 检验来检查骨质疏松症、骨量减少和正常骨密度妇女的血脂水平差异。使用 Pearson 相关性来确定血脂水平与维生素 D 和 BMD 值之间的相关性。使用单变量模型来确定 HDL 与每个区域的 BMD 的独立关联。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线来估计可预测骨质疏松症或骨质减少风险的 HDL 截断水平。数值变量表示为平均值±标准差和分类变量以百分比表示。反转数据表示为平均值±CV。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

共有 244 名绝经后女性参加了这项研究,平均年龄(57.45±7.57)岁。所有参与者的基线特征如

表 1 所示。两组女性的年龄、BMI、臀围 (hip circumference, HC)、HDL 和服用维生素 D 情况比较差异有统计学差异 ($P < 0.05$)。

在所有参与者中, HDL 水平与腰椎 BMD 值和 T 评分, 股骨颈 BMD 值和 T 评分以及髌部 BMD 值和 T 评分呈负相关 ($P < 0.05$)。HDL/LDL 比值的数据分析显示, 骨密度与髌关节 T 分数, 股骨颈 BMD 和腰椎 T 分之间呈显著负相关 ($P < 0.05$)。此外, LDL 与腰椎 BMD 值之间仅有显著负相关。本研究发现 TG 和 TC 与任何地区的 BMD 值和 T 评分之间没有相关性 ($P > 0.05$)。在调整年龄、绝经年龄、肥胖、是否服用血脂异常药物和身体活动后的单因素模型中, 分析显示, HDL 水平与不同部位 BMD 值及其 T 值之间存在显著负相关 ($P < 0.05$)。

为了评估维生素 D 水平与 BMD 和 HDL 水平相关的作用, 根据 25(OH)D 最佳水平 (30 ng/mL) 将所有参与者分为两组。在血清维生素 D 水平正常的参与者中, 即使调整了混杂因素, 本研究发

HDL 血清水平与骨骼状态之间没有显著相关性 ($P > 0.05$)。值得注意的是, 在维生素 D 水平低于 30 ng/mL 的参与者中, HDL 水平和 BMD 值与 3 个部位骨骼的 T 评分呈负相关 ($P < 0.05$) (表 2)。

在维生素 D 水平低于 30 ng/mL 的参与者中, 骨质疏松和骨质减少组的 HDL 水平高于参照组 ($P = 0.007$) (图 1A), 而维生素 D 水平正常的参与者未发现差异 (图 1B) ($P > 0.05$)。据维生素 D 水平低于 30 ng/mL 的妇女的水平分类, 曲线下面积等于 65% ($P = 0.003$)。研究显示, $HDL \geq 46.5$ mg/dL 是骨质疏松症或骨量减少风险的更好预测指标 (敏感性为 70%, 特异性为 67%, 准确性为 66%) (图 1C)。基于维生素 D 分类, 曲线下面积对于具有最佳维生素 D 水平 (≥ 30 ng/mL) 的参与者而言并不显著 ($P > 0.05$)。HDL 水平 ≥ 46.5 mg/dL 是维生素 D < 30 ng/mL 绝经后妇女骨质疏松症或骨质减少的较好预测因子。

表 1 基于骨质疏松症分类的研究人群的特征

Table 1 Characteristics of the study population based on the classification of osteoporosis

分类	年龄 /岁	绝经 年龄/ 岁	BMI/ (kg/cm ²)	WC /cm	HC /cm	FBS/ (mg/dL)	LDL/ (mg/dL)	总胆 固醇 /(mg/dL)	TG/ (mg/dL)	HDL/ (mg/dL)	25(OH) D/ (ng/mL)	服用 维生素 D/ (n/%)	服用抗 血脂药/ (n/%)
正常 (n=54)	54.87± 5.87	48.45± 4.99	92.73± 9.97	29.56± 4.22	105.98± 7.56	96.05± 10.15	113.34± 25.78	207.54± 36.50	135.95± 0.63	44.45± 0.28	20.37± 1.59	24/44.4	10/18.5
骨量减少 (n=122)	56.86± 6.65	48.42± 4.27	28.98± 4.28	92.76± 11.18	105.54± 9.76	95.99± 10.23	115.345± 25.56	208.81± 37.67	134.65± 0.62	47.34± 0.32	19.95± 1.67	63/51.6	22/18.0
骨质疏松症 (n=68)	61.21± 7.08	49.01± 4.06	27.02± 4.22	90.06± 10.07	100.64± 8.65	93.68± 10.21	114.76± 24.87	208.15± 36.46	133.23± 0.61	46.01± 0.28	20.25± 1.76	49/72.1	9/13.2
总数 (n=244)	57.45± 7.57	48.45± 4.23	28.46± 4.48	92.17± 10.34	104.21± 9.34	95.56± 10.12	114.33± 26.34	209.98± 35.56	134.05± 0.65	46.43± 0.24	20.34± 1.65	234/54.9	40/16.4
P 值	0.000	0.430	0.000	0.110	0.000	0.090	0.170	0.260	0.890	0.007	0.480	0.001	0.760

表 2 维生素 D 分类中高密度脂蛋白与骨密度的相关性

Table 2 Correlation between high density lipoprotein and bone mineral density based on vitamin D status classification

类别	维生素 D > 30 ng/mL		维生素 D ≤ 30 ng/mL	
	R ^a	P	R ^a	P
髌部 BMD	-0.128	0.134	-0.202	0.001
髌部 T 值	-0.082	0.348	-0.161	0.011
股骨颈 BMD	-0.163	0.074	-0.274	<0.001
股骨颈 T 值	-0.052	0.565	-0.165	0.009
腰椎 ₁₋₄ BMD	-0.123	0.166	-0.257	<0.001
腰椎 ₁₋₄ T 值	-0.068	0.384	-0.234	<0.001

注: R^a: Pearson 相关性。

3 讨论

一些研究已经解决了血清水平对骨骼状态的作

用, 虽然没有强有力的证据来解释 HDL-胆固醇水平与骨骼状态负相关的机制。本研究提供的证据可以解释绝经后妇女的这种负相关性。本研究中, 血清 HDL 水平与 3 个特定区域骨骼: 腰椎、髌部和股骨颈的 BMD 值呈负相关。本研究结果与之前一些研究显示绝经后骨量减少或骨质疏松症女性患者 HDL 水平较高有关^[10-11]。根据绝经情况, 许多研究报道绝经后妇女 HDL 水平与骨骼状态之间存在正相关关系^[12], 也有研究并未发现任何关联^[13]。没有明确的理由来解释这种差异。这可能是由于研究设计和潜在的研究人群。有研究讨论了这种差异, 不同的种族、种族和遗传背景都会影响血清 HDL 和 BMD 水平^[14]。此外, 这种差异可能是由不同的荷

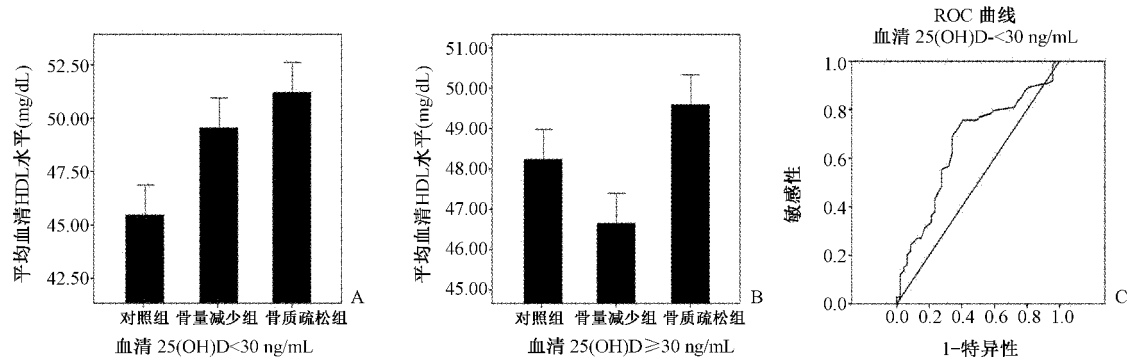


图1 维生素D水平与HDL的相关性。A:维生素D<30 ng/mL的女性;B:维生素D≥30 ng/mL的女性,该图显示骨质疏松组之间HDL血清水平和BMD之间存在显著负相关($P=0.0001$);C:维生素D切点低于30 ng/mL的妇女HDL的临界值和骨质疏松或骨质减少。曲线下面积等于65%, $P=0.003$

Fig.1 The correlation of vitamin D levels and HDL. A: Women with vitamin D < 30 ng/mL; B: Women with vitamin D (≥ 30 ng/mL) showed a significant negative correlation between serum HDL level and BMD in osteoporosis group ($P=0.0001$); C: The critical value of HDL and osteoporosis or osteopenia in women with vitamin D cut point lower than 30 ng/mL. The area under the curve is 65%, $P=0.003$

尔蒙状态引起的。最近的证据表明HT与绝经后妇女的BMD和HDL水平有关^[15]。有些研究评估了HT在BMD和HDL水平之间关联中的改变作用。在控制HT之后,他们报告了不一致的结果:仅在具有潜在HT的绝经后妇女中呈负相关并且HDL水平与不依赖于HT的BMD之间没有关联^[16]。但是在本研究中,所有参与者都没有使用HT。

也许,表观遗传修饰是可以解释这种具有挑战性的相关性的另一个原因。新出现的证据表明,BMD和HDL水平都受遗传和环境因素的影响,这些因素之间的相互作用可以通过表观遗传修饰来解释。审查生化机制可能有助于解释脂质轮廓对骨骼状态的作用表明维生素D是这种关联的中介者。遗传研究估计超过0.5%的人类基因组含有维生素D反应元素。维生素D直接或由于表观遗传贡献,控制目标基因的基因表达和功能^[17]。来自以前的横断面研究的证据表明,血清高密度脂蛋白与25(OH)₂D水平之间存在高度显著正相关。根据22项横断面研究,Jorde等^[9]报道了维生素D与HDL之间呈正相关。然而,在临床试验研究中,一项荟萃分析研究显示HDL与补充维生素D之间没有意义的关系。本研究结果表明,25(OH)D与血清甘油三酯呈负相关,只与使用他汀类药物的女性血清高密度脂蛋白呈正相关。这些不受潜在风险因素的影响。在控制血脂异常的吸毒者之后,25(OH)D与TG之间仅有显著负相关。

临床研究提到,低于30 ng/mL维生素D的临

界点与代谢综合征组分如血脂异常和高血压的风险密切相关^[18]。根据本研究结果,HDL水平和BMD值与3个骨骼区域的T评分之间仅在维生素D水平低于30 ng/mL的参与者中呈显著负相关。本研究发现维生素D水平低于30 ng/mL的妇女HDL水平与骨骼状态之间存在负相关关系。可能的原因与维生素D对控制HDL水平的靶基因如Apo-A1基因表达和分泌的抑制作用有关,后者是HDL主要的Apo脂蛋白。其他机制可以解释维生素D在BMD和HDL之间的联系所起的作用,即HDL在间充质干细胞(marrow mesenchymal stem cells, MSCs)分化中的作用,这些细胞诱导骨细胞的代谢途径。因此,维生素D缺乏会导致HDL水平升高,从而影响MSCs和成骨细胞通路。本研究数据表明,在维生素D缺乏的女性中,骨质疏松症或骨质减少预测的HDL水平超过46 mg/dL的水平为67%,特异性为65%。尽管46.5 mg/dL具有更好的预测性,但其灵敏度、特异性和准确性仍然较低,临床上可能不足以预测骨质疏松症或骨质减少。

本研究存在一些局限性:首先,脂质与维生素D之间的所有相关性与骨质流失均较弱。然而,这项调查首先找到了解释在考虑维生素D缺乏时BMD和HDL发生矛盾的结果。其次,这个区别并没有扩展到所有年龄组和男性。这种关系只在绝经后妇女中进行评估,以减少混杂因素的影响。第三,在单个样品中测量25(OH)D血清水平。在一个时间点血液测量的维生素D水平可能不会反映一个人

真正的维生素 D 状态。最后,笔者暂时不能解释因果关系。设计更多的大规模研究和临床试验来评估血清维生素 D、脂质和骨密度之间的相互作用将有助于探究这种矛盾的复杂机制。

本研究显示绝经后妇女的 BMD 与 HDL 呈负相关。基于维生素 D 的最佳水平 ($\text{VitD} \geq 30 \text{ ng/mL}$), 仅在维生素 D 水平低于 30 ng/mL 的绝经后妇女中, 在 HDL 水平和 BMD (腰、髋、股骨颈) 之间的所有 3 个骨骼部位都发现负相关。然而, 这种关系与许多混杂因素混淆, 如遗传背景、种族、性别和饮食以及年龄、绝经年龄和荷尔蒙状况等。根据目前研究的关于这个问题的人体研究的设计和复杂性, 必须设计进一步的纵向研究来确认本研究结果并关注混杂因素。总的来说, 关注绝经后骨质疏松症患者的脂蛋白的健康显得非常重要。

【参 考 文 献】

- [1] Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2018 Oct 15. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- [2] Naidu JN, Narayan GAR, Deepthi SK. Study of biochemical bone turnover markers in postmenopausal women leading to osteoporosis [J]. *Ijabpt Com*, 2014(6): 301-305.
- [3] Zhu K, Prince RL. Lifestyle and osteoporosis [J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2015, 13(1): 52-59.
- [4] Sprini D, Rini GB, Di SL, et al. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease [J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2014, 11(2): 117-119.
- [5] Brownbill RA, Ilich JZ. Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women [J]. *Journal of Womens Health*, 2006, 15(3): 261.
- [6] D'Amelio P, Pescarmona CP, Gariboldi A, et al. High density lipoproteins (HDL) in women with postmenopausal osteoporosis: a preliminary study [J]. *Menopause*, 2001, 8(6): 429-432.
- [7] Hosseini-zhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective [J]. *Mayo Clinic Proceedings Mayo Clinic*, 2013, 88(7): 720-755.
- [8] Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(3): 362-371.
- [9] Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids [J]. *Progress in Lipid Research*, 2011, 50(4): 303-312.
- [10] Lidfeldt J, Holmdahl L, Samsioe G, et al. The influence of hormonal status and features of the metabolic syndrome on bone density: a population-based study of Swedish women aged 50 to 59 years. The women's health in the Lund area study [J]. *Metabolism Clinical & Experimental*, 2002, 51(2): 267-270.
- [11] Buizert PJ, Schoor NMV, Lips P, et al. Lipid levels: a link between cardiovascular disease and osteoporosis? [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(6): 1103-1109.
- [12] Jeong IK, Sun WC, Sang WK, et al. Lipid profiles and bone mineral density in pre- and postmenopausal women in Korea [J]. *Calcif Tissue Int*, 2010, 87(6): 507.
- [13] Poiana C, Radoi V, Carsote M, et al. New clues that may link osteoporosis to the circulating lipid profile [J]. *Bone Research*, 2013, 1(3): 260.
- [14] Ackert-Bicknell CL. HDL cholesterol and bone mineral density: Is there a genetic link? [J]. *Bone*, 2012, 50(2): 525-533.
- [15] Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Endocrine Reviews*, 2002, 23(4): 560.
- [16] Makovey J, Chen JS, Hayward C, et al. Association between serum cholesterol and bone mineral density [J]. *Bone*, 2009, 44(2): 208-213.
- [17] Hosseini-zhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2012, 15(6): 567-579.
- [18] Kovacs CS. Bone development in the fetus and neonate: Role of the calciotropic hormones [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2011, 9(4): 274-283.

(收稿日期: 2018-04-14; 修回日期: 2018-04-27)