

· 论著 ·

不同骨量状态下初诊2型糖尿病患者外周血中PPAR- γ mRNA表达水平及意义

王信[#] 樊思桐[#] 肖雪 阳琰^{*} 李琪 王哲 罗丽娅 朱玉玉

遵义医科大学附属医院, 贵州 遵义 563000

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 04-0425-06

摘要: **目的** 检测不同骨量状态下初诊2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血清中骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、25 羟维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] 水平及外周血单核细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR γ) mRNA 表达, 探讨它们在 T2DM 合并骨质疏松(osteoporosis, OP)发生发展过程中的作用及意义。**方法** 收集 2017 年 2 月至 2018 年 1 月于我院内分泌科和骨科住院的 T2DM 患者 135 例, 根据骨量分为三组: T2DM 骨量正常组(A 组, 45 例)、T2DM 骨量减少组(B 组, 45 例)、T2DM 骨质疏松组(C 组, 45 例), 收集同期我院体检中心年龄、性别相匹配的健康体检者为正常对照组(NC 组, 45 例)。通过实时荧光定量 PCR (real time PCR) 法检测外周血 PPAR- γ mRNA 的表达。Pearson 相关分析 T2DM 合并 OP 患者 PPAR- γ mRNA 水平与各指标的相关性; Logistic 回归分析 T2DM 患者骨量的影响因素。**结果** A 组与 B 组相比, 25(OH)D、PINP、HDL-C 水平明显升高, 而 PPAR- γ mRNA、OPG、 β -CTX、HbA1c、HOMA-IR 明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。外周血中 PPAR- γ mRNA 表达与 25(OH)D、PINP、HDL-C 呈负相关, 与 β -CTX、HbA1c、HOMA-IR、OPG 水平呈正相关。Logistic 回归分析示, PPAR- γ mRNA、 β -CTX、HbA1c、OPG 是 T2DM 患者合并骨质疏松的独立危险因素。**结论** 外周血中 PPAR- γ mRNA 表达升高及血清 25(OH)D 的降低, 可能共同参与了糖尿病及骨质疏松的发生发展。

关键词: 2 型糖尿病; 骨量; 过氧化物酶体增殖物激活受体 PPAR γ ; 25 羟维生素 D

Expression and significance of PPAR- γ mRNA in peripheral blood of newly diagnosed type 2 diabetic patients with different levels of bone mass

WANG Xin[#], FAN Sitong[#], XIAO Xue, YANG Yan^{*}, LI Qi, WANG Zhe, LUO Liya, ZHU Yuyu

First Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563099, China

* Corresponding author; YANG Yan, Email: 2006yangyan80@163.com

[#]: Co-first author

Abstract: Objective Detecting serum Osteoprotegerin (OPG) and 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D] levels and peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR- γ) mRNA expression in newly diagnosed T2DM patients with different levels of bone mass, in order to explore their role and significance in the development of osteoporosis associated with T2DM. **Methods** 135 cases of T2DM admitted to the Department of Endocrinology and Orthopedic Surgery of our hospital from February 2017 to January 2018 were included in this analysis, and categorized into three groups according to the bone mass: T2DM with normal bone mass group (group A 45 cases), T2DM with osteopenia group (group B 45 cases) and T2DM with osteoporosis group (group C 45 cases). At the same period, data were collected from age and gender matched healthy individuals who attended physical examination at our hospital's physical examination center as normal control group (group NC 45 cases). Real Time PCR was used to detect the expression of PPAR- γ mRNA in peripheral blood. Correlation of PPAR- γ mRNA level and other indexes in T2DM patients combined with OP was examined using Pearson correlation analysis. Logistic regression analysis was used to study the influential factors of bone mass in T2DM patients. **Results** Compared with group B, group A had significantly higher levels of 25(OH)D, PINP and HDL-C, and

基金项目: 国家自然科学基金(81460168, 37160266); 贵州省科学技术基金[黔科合 J 字 LKZ(2013)19 号]; 遵义医学院新苗培养及创新探索专项后补助课题[黔科合平台人才(2017)5733-043]; 遵义市联合基金[遵义科合社字(2018)63]

* 通信作者: 阳琰, Email: 2006yangyan80@163.com

[#]: 王信和樊思桐对本文的贡献相同, 并列第一作者

significant lower levels of PPAR- γ mRNA, OPG, β -CTX, HbA1c and HOMA-IR, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression of PPAR- γ mRNA in peripheral blood negatively correlated with 25(OH)D, PINP and HDL-C; and positively correlated with β -CTX, HbA1c, HOMA-IR and OPG. Logistic regression showed that PPAR- γ mRNA, β -CTX, HbA1c and OPG were independent risk factors for newly diagnosed type 2 diabetic patients with osteoporosis. **Conclusion** The increased expression of PPAR- γ mRNA in peripheral blood and decreased serum 25(OH)D levels may involve in the development of diabetes and osteoporosis.

Key words: type 2 diabetes mellitus; bone mass states; peroxisome proliferator activated receptor gamma; 25-hydroxyvitamin D

糖尿病(diabetes mellitus, DM)常伴有多种并发症,其中糖尿病合并骨质疏松症(osteoporosis, OP)是糖尿病在骨骼系统中最严重的并发症^[1]。外周血单核细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR γ)是OP的遗传易感基因之一^[2]。PPAR γ 是细胞核受体超家族的一员,被激活后可增加胰岛素敏感性、促进脂肪细胞分化,在胰岛素抵抗、糖尿病、动脉粥样硬化等代谢性疾病的发生、发展及治疗中扮演重要角色^[3]。PPAR- γ mRNA的表达可抑制前成骨细胞向成骨细胞分化及成熟^[4]。骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的主要作用是影响骨代谢,抑制破骨细胞分化、活化成熟及促进其凋亡^[5]。维生素D(vitamin D, Vit D)与糖、骨代谢均有密切联系,其主要功能是维持正常的血钙磷水平,促进正常骨骼矿化^[6]。25(OH)D是维生素D的活性代谢产物之一,为评估维生素D常用观察指标^[7]。不同骨量状态下2型糖尿病患者外周血中PPAR- γ mRNA表达与血清中25(OH)D、OPG的关系如何,目前国内外未见相关研究报道。因此,本研究拟通过比较健康对照者与T2DM合并不同骨量患者外周血中PPAR- γ mRNA表达水平,旨在探讨25(OH)D、PPAR- γ mRNA调控糖、脂代谢及骨量的可能机制,可能为临床早期联合防治糖尿病、骨质疏松提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取2017年2月至2018年1月于我院骨科和内分泌科住院的新确诊2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者135例(绝经1年以上的女性及年龄 ≥ 60 岁的男性),根据骨密度分为三组:T2DM骨量正常组(A组,45例)、T2DM骨量减少组(B组,45例)、T2DM骨质疏松组(C组,45例),收集同期我院体检中心年龄、性别相匹配的健康体检者作为正常对照组(NC组,45例)。健康体检者均骨密度正常且经口服葡萄糖耐量试验证实糖耐量正常。T2DM患者

均符合1999年WHO糖尿病诊断标准。取得所有受试者的知情同意并通过伦理委员会批准。纳入标准:①绝经1年以上女性及年龄 ≥ 60 岁的男性,符合初诊T2DM患者的标准;②无严重器质性疾病及糖尿病急、慢性并发症,肝肾功正常;③正常对照组无糖尿病及骨质疏松等家族遗传病史;④无烟酒史。排除标准:①既往患有严重的心、肝、肾等脏器疾病及其他内分泌疾病者;②近一个月内使用过影响糖、脂、骨代谢的药物;③受检前2周有明确感染史;④患有类风湿性关节炎、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、性腺、骨肿瘤、垂体等影响骨代谢疾病及骨折者;⑤近半年内曾使用影响骨代谢的药物(性激素、双膦酸盐、糖皮质激素、大剂量钙剂等),曾服用或注射过维生素D制剂的患者;⑥有吸烟史或长期大量饮酒史。

骨质疏松症的诊断标准,参照2017中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会的原发性骨质疏松症诊疗指南诊断标准^[8]。根据DXA测量结果,骨密度值低于同性别、同种族健康成人的骨峰值1个标准差及以内属正常;降低1~2.5个标准差为骨量低下(或低骨量);降低等于和超过2.5个标准差为骨质疏松;骨密度降低程度符合骨质疏松诊断标准,同时伴有一处或多处脆性骨折为严重骨质疏松。骨密度通常用T值(T-Score)表示, $T \text{ 值} = (\text{实测值} - \text{同种族同性别正值常青年人峰值骨密度}) / \text{同种族同性别正值常青年人峰值骨密度的标准差}$ 。基于DXA测量的中轴骨(腰椎1~4、股骨颈或全髌)骨密度或桡骨远端1/3骨密度对骨质疏松症的诊断标准是 $T \text{ 值} \leq -2.5$ 。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的收集:记录各组受试人员年龄、性别,所有研究对象由专人测量身高、体重、臀围、腰围,计算体质质量指数(body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高²(m²),均录入数据库。

1.2.2 一般血生化及糖代谢指标的检测:研究对象试验前禁食12 h,禁饮8 h,抽取空腹静脉血,静置1 h后,3 000 r/min离心10 min分离血清,标记后-80℃低温冰箱保存。real time PCR检测PPAR- γ mRNA

的表达。采用电化学发光法(德国罗氏诊断配套试剂)测定空腹胰岛素(fasting plasma insulin, FINS)、 β -胶原降解产物(beta collagenous degradation products, β -CTX)、I-型胶原氨基端延长肽(type I-collagen amino end lengthening peptide, PINP)、25(OH)D; Olympus(AU2700)全自动分析仪检测血脂;己糖激酶法(贝克曼库特实验系统有限公司)测定 FPG; 高压液相色谱法测定 HbA1c(美国伯乐 D-10 配套试剂), 计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = $FPG \times FINS / 22.5$ 。

1.2.3 骨密度测定: 采用法国 MEDILINK 公司生产的 Medix 90 DMS 测定腰椎(L₁₋₄)正位、左右股骨近端包括股骨颈(neck)、大转子(trochanter)及 Ward 三角区的骨密度(bone mineral density, BMD), 单位以 g/cm^2 表示。

表 1 各基因引物序列(荧光定量 PCR 测定)

Table 1 Specific primers used for Real-time PCR

引物名称	引物序列(5'-3')
PPAR- γ	F: CCCTGGCAA AGCATTTGTAT R: ACTGGCACCCTTGAAAAATG
GAPDH	F: TGAACCGCAAGCTCACTCG R: TCCACCACCTGTTGCTGGA

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析, 符合正态分布及接近正态分布的计量资料均采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用方差分析; 基线不齐采用协方差进行处理; 两变量间的比较采用线相关性分析, 各变量间采用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料及临床生化指标的比较

各组间的年龄、病程、性别、BMI、Ward 三角区及全髋骨密度水平相比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); A 组与 B 组比较, 25(OH)D、PINP、HDL-C 水平明显升高, 而 OPG、 β -CTX、HbA1c、HOMA-IR 明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), FPG、LDL-C、TC、TG、FINS 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); A 组与 C 组比较, 25(OH)D、PINP、HDL-C 水平明显升高, 而 OPG、 β -CTX、HbA1c、HOMA-IR 明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 FPG、LDL-C、TC、TG、FINS 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); A 组与 NC 组比较, OPG、FPG、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、TG、TC、 β -CTX、FINS 水平明显升高, 而 25(OH)D、HDL-C、PINP 明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); B 组与 C 组比较, 25(OH)D、PINP、HDL-C 水平明显升高, 而 OPG、 β -CTX、HbA1c、HOMA-IR 明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 FPG、LDL-C、TC、TG、FINS 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); B 组与 NC 组比较, OPG、FPG、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、TG、TC、 β -CTX、FINS 水平明显升高, 而 25(OH)D、HDL-C、PINP 明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); C 组与 NC 组比较, OPG、FPG、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、TG、TC、 β -CTX、FINS 水平明显升高, 而 25(OH)D、HDL-C、PINP 明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2、图 1、图 2。

表 2 各组一般资料及临床生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of general characteristics and biochemical indicators among the four groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/(M/F)	年龄/岁	BMI/(kg/m^2)	HbA1c/%	FPG/(mmol/L)	PINP/(ng/mL)	OPG/(ng/L)
NC	45(25/20)	64.46 $\pm$ 3.38	22.48 $\pm$ 2.28	5.37 $\pm$ 0.32	5.36 $\pm$ 0.74	57.95 $\pm$ 13.24	148.37 $\pm$ 20.42
A	45(20/25)	63.48 $\pm$ 2.84	23.94 $\pm$ 2.26	8.97 $\pm$ 1.90*	11.14 $\pm$ 1.98*	27.46 $\pm$ 10.57*	190.23 $\pm$ 28.34*
B	45(21/24)	64.09 $\pm$ 4.37	23.76 $\pm$ 2.06	10.45 $\pm$ 2.04*#	11.16 $\pm$ 2.02*	13.36 $\pm$ 6.91*#	220.64 $\pm$ 24.56*#
C	45(23/22)	65.95 $\pm$ 5.03	24.02 $\pm$ 2.13	13.65 $\pm$ 2.15*# Δ	11.20 $\pm$ 2.18*	4.92 $\pm$ 3.25*# Δ	270.94 $\pm$ 27.84*# Δ
组别	β -CTX/(ng/mL)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	HOMA-IR	25(OH)D/(ng/mL)
NC	0.19 $\pm$ 0.09	4.74 $\pm$ 0.37	1.22 $\pm$ 0.41	2.21 $\pm$ 0.37	1.24 $\pm$ 0.21	1.18 $\pm$ 0.12	35.64 $\pm$ 2.63
A	0.57 $\pm$ 0.13*	7.07 $\pm$ 1.22*	3.03 $\pm$ 1.33*	3.53 $\pm$ 0.85*	0.78 $\pm$ 0.28*	2.35 $\pm$ 0.23*	26.73 $\pm$ 5.47*
B	0.80 $\pm$ 0.27*#	7.21 $\pm$ 1.24*	3.15 $\pm$ 1.29*	3.61 $\pm$ 0.83*	0.49 $\pm$ 0.25*#	3.53 $\pm$ 0.25*#	13.37 $\pm$ 4.37*#
C	0.99 $\pm$ 0.36*# Δ	7.16 $\pm$ 1.18*	3.09 $\pm$ 1.27*	3.73 $\pm$ 0.38*	0.28 $\pm$ 0.23*# Δ	4.04 $\pm$ 0.28*# Δ	7.25 $\pm$ 4.95*# Δ
组别	FIns(μ U/mL)						
NC	9.16 $\pm$ 1.73						
A	11.41 $\pm$ 2.25*						
B	11.36 $\pm$ 2.22*						
C	11.35 $\pm$ 2.19*						

注: 与 NC 组相比, * $P < 0.05$; 与 A 组相比, # $P < 0.05$; 与 B 组相比, $\Delta P < 0.05$ 。

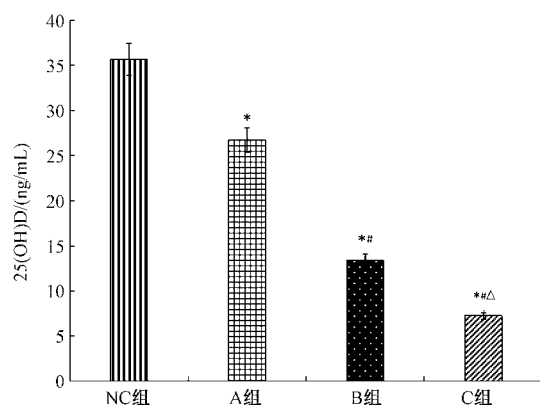


图1 四组受试者血清 25(OH)D 水平的比较

Fig.1 Comparison of serum levels of 25 (OH) D among the four groups

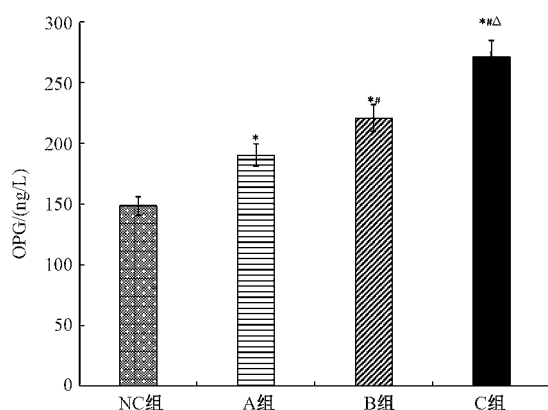


图2 四组受试者血清 OPG 水平的比较

Fig.2 Comparison of serum OPG levels in the four groups of subjects

2.2 Real time PCR 检测 PPAR-γ mRNA 的表达

A 组与 B 组比较,外周血中 PPAR-γ mRNA 表达明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);A 组与 C 组比较,外周血中 PPAR-γ mRNA 表达明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);A 组与 NC 组比较,外周血中 PPAR-γ mRNA 表达明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组与 C 组比较,外周血中 PPAR-γ mRNA 表达明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组与 NC 组比较,外周血中 PPAR-γ mRNA 表达明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);C 组与 NC 组比较,外周血中 PPAR-γ mRNA 表达明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3、图 3。

表3 各组中 PPAR-γ mRNA 的表达($\bar{x}\pm s$)

Table 3 The expression of PPAR-γ mRNA ($\bar{x}\pm s$)

组别	NC 组	A 组	B 组	C 组
PPAR-γ mRNA	1.35±0.21	3.94±1.35*	5.36±1.65**	7.01±1.75**Δ

注:与 NC 组相比,* $P<0.05$;与 A 组相比,** $P<0.05$;与 B 组相比,Δ $P<0.05$ 。

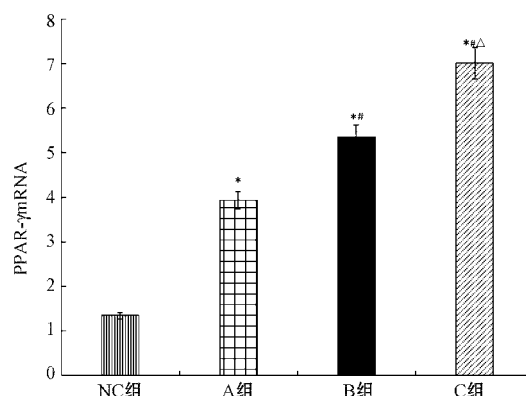


图3 四组受试者外周血中 PPAR-γ mRNA 表达水平的比较

Fig.3 Comparison of expression levels of PPAR-γ mRNA in peripheral blood of the four groups of subjects

2.3 各组间骨密度比较

A 组与 B 组比较, L_{1-4} 腰椎骨密度、左侧股骨颈骨密度明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),Ward 三角区及全髌骨密度差异无统计学意义($P>0.05$);A 组与 C 组比较, L_{1-4} 腰椎骨密度、左侧股骨颈骨密度明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),Ward 三角区及全髌骨密度差异无统计学意义($P>0.05$);A 组与 NC 组比较, L_{1-4} 腰椎骨密度、左侧股骨颈骨密度明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),Ward 三角区及全髌骨密度差异无统计学意义($P>0.05$);B 组与 C 组比较, L_{1-4} 腰椎骨密度、左侧股骨颈骨密度明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),Ward 三角区及全髌骨密度差异无统计学意义($P>0.05$);B 组与 NC 组比较, L_{1-4} 腰椎骨密度、左侧股骨颈骨密度明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),Ward 三角区及全髌骨密度差异无统计学意义($P>0.05$);C 组与 NC 组比较, L_{1-4} 腰椎骨密度、左侧股骨颈骨密度明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),Ward 三角区及全髌骨密度差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表4 各组间骨密度比较(g/cm^2)

Table 4 Comparison of bone mineral density between groups (g/cm^2)

组别	L_{1-4} 腰椎	左侧股骨颈	Ward 三角区	全髌
NC	1.30±0.18	1.01±0.11	0.70±0.14	0.74±0.12
A	1.14±0.14*	0.93±0.10*	0.63±0.12*	0.79±0.21*
B	0.87±0.09**	0.77±0.09**	0.69±0.08*	0.77±0.17*
C	0.66±0.05**Δ	0.52±0.07**Δ	0.65±0.09*	0.78±0.20*

注:与 NC 组相比,* $P<0.05$;与 A 组相比,** $P<0.05$;与 B 组相比,Δ $P<0.05$ 。

2.4 Pearson 相关分析结果

外周血中 PPAR- γ mRNA 水平与年龄、FPG、TC、TG、LDL-C、FIns 的相关性无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 25(OH)D、PINP、HDL-C 呈负相关(相关系数 r 分别为 -0.536、-0.366、-0.492, $P < 0.05$), 见表 2; 与 β -CTX、HbA1c、HOMA-IR、OPG 表达呈正相关(相关系数 r 分别为 0.392、0.482、0.501、0.428, $P < 0.05$), 见表 5。

表 5 外周血 PPAR- γ mRNA 水平与临床生化指标的相关性分析(r)

Table 5 Correlative analysis of peripheral blood PPAR- γ mRNA level and clinical biochemical indexes (r)

项目	PPAR- γ mRNA	
	r	P 值
25(OH)D	-0.536	0.041
PINP	-0.366	0.025
HDL-C	-0.492	0.049
OPG	0.428	0.026
β -CTX	0.392	0.015
HbA1c	0.482	0.038
HOMA-IR	0.501	0.012

2.5 T2DM 合并骨质疏松危险因素的 Logistic 回归分析

以 T2DM 患者是否合并骨质疏松为因变量, 以年龄、FPG、TC、TG、LDL-C、HDL-C、25(OH)D、PPAR- γ mRNA、PINP、 β -CTX、HbA1c、HOMA-IR、OPG 指标作为自变量, 纳入四组行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 25(OH)D、PINP、HDL-C 是 T2DM 患者合并骨质疏松的独立保护因素, PPAR- γ mRNA、 β -CTX、HbA1c、OPG 是 T2DM 患者合并骨质疏松的独立危险因素(见表 6)。

表 6 T2DM 患者合并 OP 危险因素的 Logistic 回归分析

Table 6 Logistic regression analysis of risk factors associated with OP in T2DM patients

变量	回归系数	Wald χ^2 值	P 值	OR (95% CI)
HbA1c/%	-7.051	22.147	0.029	4.304(3.582, 10.372)
PPAR- γ mRNA	6.367	2.352	0.017	5.238(2.174, 9.234)
β -CTX/(μ g/L)	2.625	6.346	0.045	3.134(2.018, 5.134)
OPG/(ng/L)	3.463	1.342	0.037	2.436(1.353, 4.358)
25(OH)D/(ng/mL)	-1.168	4.467	0.024	0.377(0.121, 0.798)
PINP/(μ g/L)	-0.236	2.223	0.018	0.134(0.044, 0.891)
HDL-C/(mmol/L)	-0.353	3.456	0.046	0.662(0.002, 0.934)

3 讨论

骨质疏松症是一种以骨量低下, 骨微结构破坏, 导致脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨

病^[9]。研究^[10]发现, 骨质疏松与糖尿病的关系密切。近年有研究^[11-12]报道, PPAR- γ mRNA 表达与糖尿病、OP 密切相关, 然而在不同骨量状态下 2 型糖尿病患者外周血中表达如何, 目前国内外未见相关研究报道。因此, 本研究拟通过比较健康对照者与 T2DM 合并不同骨量患者外周血中 PPAR- γ mRNA 表达水平, 探讨 OPG、25(OH)D、PPAR- γ mRNA 调控糖、脂代谢及骨量的可能机制。

PPAR γ 是细胞核受体超家族的一员, PPAR γ 可促进骨髓间充质基质细胞向脂肪细胞分化^[13]。本研究结果显示, T2DM 患者外周血 PPAR- γ mRNA 的表达比正常对照组显著升高, 并且随着骨密度的变化, 骨量正常 $\rightarrow$ 骨量减少 $\rightarrow$ 骨质疏松患者外周血 PPAR- γ mRNA 的表达逐渐增加。研究^[14]表明, PPAR- γ mRNA 的表达可促进骨髓内脂肪细胞数目不断增多、体积增大, 使骨髓腔内微环境发生改变, 从而引起骨髓脂质代谢紊乱, 骨髓间充质基质细胞向成骨细胞的分化减少, 破骨细胞的形成及活化增多, 成骨、破骨细胞偶联失调, 最终导致骨质疏松。因此, 高水平的 PPAR- γ mRNA 表达参与了骨髓间充质细胞向脂肪细胞转化的过程, 加快了骨质疏松的进程。OPG 的主要作用是影响骨代谢, 抑制破骨细胞的发生分化、活化成熟及促进其凋亡^[15]。研究发现, 48~65 岁女性的血清水平明显升高, 显示绝经女性体内水平高于未绝经女性, 推测雌激素缺乏时破骨细胞功能活跃, 骨吸收增加, 骨量丢失加快, 刺激机体代偿性骨形成增加, 血清 OPG 相应增加^[16]。且近年糖尿病研究^[17]显示, 糖尿病患者血清中 OPG 水平显著增高, 然而具体机制尚未有统一论。 β -CTX、PINP 是反应骨转化的常用生化指标, 分别代表骨吸收和骨形成^[18]。此外, 高血糖、低 HDL-C、高血压及内皮损伤等因素均可影响 PPAR- γ mRNA 表达^[19]。本研究还发现, 血浆中 25(OH)D、PINP、HDL-C 水平与外周血 PPAR- γ mRNA 的表达呈负相关, β -CTX、HbA1c、HOMA-IR、OPG 与 PPAR- γ mRNA 表达呈正相关。随着骨量的下降, 血清中 25(OH)D、PINP、HDL-C 水平逐渐下降(NC 组>A 组>B 组>C 组), 而 PPAR- γ mRNA、 β -CTX、HbA1c、OPG 水平逐渐升高(NC 组<A 组<B 组<C 组)。说明高血糖状态、脂代谢紊乱、外周血中高水平的 PPAR- γ mRNA 表达及低水平的 25(OH)D 更容易诱发 OP。因此, 推测血清维生素 D 水平降低、OPG 升高及外周血中 PPAR- γ mRNA 表达增加可作为预测 T2DM 合并 OP 发生的危险因素。

综上所述,T2DM合并骨质疏松患者往往合并脂代谢紊乱,并且随着骨密度的减少,血清中25(OH)D水平逐渐降低,外周血中PPAR- γ mRNA的表达逐渐增加。提示血清中25(OH)D的降低,可能通过上调外周血中PPAR- γ mRNA表达,从而导致糖、脂、骨的代谢紊乱,参与糖尿病、骨质疏松的发生发展。因此,T2DM患者加强血糖控制的同时,关注血清25(OH)D及外周血PPAR- γ mRNA表达水平,可能对防治糖尿病、OP有一定的作用,但其具体机制有待进一步研究探索。

【参 考 文 献】

- [1] Li XJ, Zhu Z, Han SL, et al. Bergapten exerts inhibitory effects on diabetes-related osteoporosis via the regulation of the PI3K/AKT, JNK/MAPK and NF- κ B signaling pathways in osteoprotegerin knockout mice [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(6):1661-1672.
- [2] Wang J, Wang G, Gong L, et al. Isoporsalen regulates PPAR γ /WNT to inhibit oxidative stress in osteoporosis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):1125-1131.
- [3] Leonardini A, Laviola L, Perrini S, et al. Cross-Talk between PPAR γ and Insulin Signaling and Modulation of Insulin Sensitivity [J]. *Ppar Res*, 2009, 2009: 818945.
- [4] Brun J, Berthou F, Trajkovski M, et al. Bone Regulates Browning and Energy Metabolism Through Mature Osteoblast/Osteocyte PPAR γ Expression [J]. *Diabetes*, 2017, 66(10): 2541-2554.
- [5] Mamolini E, Cervellati C, Greco P, et al. VDR, RANKL and OPG polymorphisms as possible predisposing cofactors of postmenopausal osteoporosis: explorative study in Italian population [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017:1-5.
- [6] Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1):365-408.
- [7] Karamali M, Ashrafi M, Razavi M, et al. The Effects of Calcium, Vitamins D and K co-Supplementation on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Vitamin D-Deficient Women with Polycystic Ovary Syndrome [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125(5):316-321.
- [8] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017) [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5):413-443.
- [9] Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis [J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(16):1532-1543.
- [10] Sharma B, Singh H, Chodhary P, et al. Osteoporosis in Otherwise Healthy Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective Gender Based Comparative Study [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(4):535-539.
- [11] Khan MAH, Kolb L, Skibba M, et al. A novel dual PPAR- γ agonist/sEH inhibitor treats diabetic complications in a rat model of type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10):2235-2246.
- [12] Ninomiya H, Hirata A, Kozawa J, et al. Treatment of Mitochondrial Diabetes with a Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR)- γ Agonist [J]. *Intern Med*, 2016, 55(9):1143-1147.
- [13] Liu H, Xiong Y, Zhu X, et al. Icaritin improves osteoporosis, inhibits the expression of PPAR γ , C/EBP α , FABP4 mRNA, N1CD and jagged1 proteins, and increases Notch2 mRNA in ovariectomized rats [J]. *Exp Therap Med*, 2017, 13(4): 1360-1368.
- [14] Mae W, Tork O M, Rashed L A, et al. Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Cardiomyopathy: Effect of Mesenchymal Stem Cell with PPAR- γ Agonist or Exendin-4 [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 126(1):27-38.
- [15] Harper EM, Forde H, Davenport C, et al. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL [J]. *Vascular Pharmacol*, 2016(82):30-40.
- [16] Mashavi M, Menaged M, Shargorodsky M. Circulating osteoprotegerin in postmenopausal osteoporotic women; marker of impaired glucose regulation or impaired bone metabolism [J]. *Menopause*, 2017, 24(11):1264-1268.
- [17] Wen B, Zhao L, Zhao H, et al. Liraglutide exerts a bone-protective effect in ovariectomized rats with streptozotocin-induced diabetes by inhibiting osteoclastogenesis [J]. *Exp Therap Med*, 2018, 15(6):5077-5083.
- [18] Li XJ, Zhu Z, Han SL, et al. Bergapten exerts inhibitory effects on diabetes-related osteoporosis via the regulation of the PI3K/AKT, JNK/MAPK and NF- κ B signaling pathways in osteoprotegerin knockout mice [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(6):1661-1672.
- [19] Yu Y, Xue BJ, Wei SG, et al. Activation of central PPAR- β attenuates angiotensin II-induced hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 66(2):403-411.

(收稿日期:2018-5-16;修回日期:2018-06-22)