

· 论 著 ·

骨钙素水平与超重、2 型糖尿病、高血压和 HDL-C 的关联分析

黄樱 袁琳* 赵东波

珠海市人民医院内分泌科, 广东 珠海 519000

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 10-1441-04

摘要: **目的** 探究骨钙素水平与肥胖、2 型糖尿病、高血压和高密度脂蛋白之间的相关性。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月于我院内分泌科确诊的 2 型糖尿病合并原发性高血压患者 82 例、体检中心体检结果超重且无高血压以及糖尿病史者 129 名、诊断为原发性高血压且血糖正常者 135 例作为研究对象, 收集所有研究对象的基本资料, 并采取空腹血检查其骨钙素水平、血糖水平、血浆脂质水平, 采用多重线性回归探究影响骨钙素水平的相关因素。**结果** 单因素简单线性回归结果表明, 骨钙素 (osteocalcin, OC) 与体质指数 (body mass index, BMI) 值、腰围、HbA1c 呈正相关, 而与收缩压、高密度脂蛋白 (HDL-C) 呈负相关; 多重线性回归结果表明, OC 水平与 BMI 值、HbA1c、收缩压、HDL-C 独立相关, 其中 OC 与 BMI 值和 HbA1c 呈正相关, 而与收缩压、HDL-C 呈负相关。**结论** 本研究表明超重和 2 型糖尿病与 OC 水平呈独立负相关, 收缩压和 HDL-C 与 OC 水平呈独立正相关。

关键词: 骨钙素; 超重; 2 型糖尿病; 高血压; 高密度脂蛋白

The independent relationship between osteocalcin levels and overweight, type 2 diabetes, hypertension and HDL cholesterol

HUANG Ying, YUAN Lin*, ZHAO Dongbo

Department of Endocrinology, Zhuhai People's Hospital, Zhuhai 519000, China

* Corresponding author: YUAN Lin, Email: y2017qwe@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between osteocalcin levels and obesity, hypertension, type 2 diabetes and HDL cholesterol. **Methods** From January 2015 to December 2017 in our hospital, 82 subjects affected by both hypertension and type 2 diabetes from the Endocrinology Department, 129 cases who were overweight but unaffected by hypertension or type 2 diabetes, and 135 subjects affected by hypertension but not type 2 diabetes from the Physical Examination Center were selected as subjects. The basic data of all subjects were collected, and fasting blood samples were collected to measure the level of the osteocalcin, blood glucose and plasma lipids levels. Multiple linear regression was used to explore factors associated with osteocalcin level. **Results** The result of univariate linear regression showed that OC was positively correlated with BMI, waist circumference and HbA1c, but negatively correlated with systolic blood pressure and HDL-C. Multiple linear regression result showed that OC level had independent positive association with BMI and HbA1c, and independent negative association with systolic blood pressure and HDL-C. **Conclusion** The result of this study indicate that overweight and type 2 diabetes are independently and negatively correlated with OC levels, and systolic blood pressure and HDL-C are independently and positively correlated with OC levels.

Key words: osteocalcin; overweight; type 2 diabetes; hypertension; HDL-cholesterol

骨钙素 (osteocalcin, OC) 是由成骨细胞合成与分泌的一种特异性非胶原蛋白^[1], 在成骨细胞分化及基质的矿化过程中发挥重要作用, 血清中骨钙素水平常被用作骨转换和骨形成的标志, 在许多研究

中, OC 常被用作药物对骨形成影响的有效标志物^[2]。研究发现, 在药物 (如特立帕肽) 治疗骨质疏松的过程中, OC 水平的升高与骨密度的增加具有良好的相关性^[3]。同时, OC 也涉及到钙离子的动态平衡, OC 以羧化的和羧化不全的两种形式存在。羧化不全 OC 充当促胰岛素分泌素, 增加胰岛素的

* 通信作者: 袁琳, Email: y2017qwe@163.com

量,促进组织对胰岛素的敏感性,是防止脂肪积累的保护因子,同时还是肝脏、肾脏、骨骼肌炎症的保护因子^[4]。

最近有流行病学研究以及临床试验研究证明^[5],人体内脂肪含量过高是骨质疏松以及脆性骨折的危险因素。事实上,脂肪组织分泌的几种炎性细胞因子如白细胞介素(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)对人体的骨骼组织、新陈代谢以及心血管均有不利影响。此外,其他脂肪因子如瘦素、抵抗素和脂联素参与骨代谢,由此构成了骨组织与脂肪组织之间的复杂关系。同时,人体内的脂肪组织和骨组织的相互作用通过若干骨源性分子,调节骨重建、脂肪生成、体重控制以及葡萄糖的体内平衡^[6]。

日前,很少有报道证明血清 OC 与血脂水平以及血压之间的关系。但有研究证明,平均每周坚持长达 2.5 h 以上的有氧运动,人体的 OC 水平会提高 9.8%。为了进一步探究血清 OC 与肥胖、血糖水平以及血压之间的关系,本文将同时从以上 3 个方面进行研究。

1 资料和方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象:选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月于我院内分泌科确诊的 2 型糖尿病合并原发性高血压患者 82 例,其中女性 29 例,男性 53 例,年龄 43~79 岁;我院体检中心的无高血压以及糖尿病史的超重者 129 例,其中女性 98 例,男性 31 例,年龄 18~70 岁;诊断为原发性高血压、血糖正常者 135 例,其中男性 79 例,女性 56 例,年龄 19~80 岁。

1.1.2 纳入标准:2 型糖尿病合并原发性高血压患者符合相应的诊断标准,该组患者下文简称为 2 型糖尿病组;超重者体质指数(body mass index, BMI)高于 24.0 kg/m²,无高血压以及糖尿病史,3 个月内没有使用任何药物(包括绝经前妇女口服避孕药以及绝经后妇女接受激素替代疗法);原发性高血压、血糖正常者符合原发性高血压诊断标准;成人(≥ 18 岁)在安静状态下,动脉收缩压 ≥ 140 mmHg(18.7 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg(12.0 kPa)。所有高血压患者(无论是否伴有 2 型糖尿病)均服用抗高压药物,种类不限,但是若服用利尿剂则要求必须是噻嗪类。高血压组中有 55 例患者服用噻嗪类药物,2 型糖尿病组患者中有 33 例服用噻嗪类药物。二甲双胍和 DPP-4 抑制剂是治疗糖尿病最常见的药物,2 型糖尿病患者中只有 7 例患者

使用长效胰岛素治疗。肥胖组患者和高血压组患者均来自我院的体检中心,本研究已通过我院伦理委员会认证批准。

1.1.3 2 型糖尿病的诊断依据:根据 2010 年美国糖尿病协会糖尿病诊断标准:满足以下任意条件可诊断为糖尿病:(1)糖化血红蛋白(HbA1c)大于或等于 6.5%;(2)空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)大于或等于 7.0 mmol/L(<126 mg/dL);(3)口服糖耐量试验时 2h 血糖(2 h OGTT)大于或等于 11.1 mmol/L(≥ 199.8 mg/dL);(4)对于伴有典型的高血糖或高血糖危象症状的患者,随机血糖大于或等于 11.1 mmol/L(≥ 199.8 mg/dL)。排除患有内分泌疾病(包括男性不育)、慢性炎症性疾病、继发性高血压、心绞痛、心肌梗死、先天性心脏病、中风、短暂性脑缺血发作的患者,以及服用甲状腺激素的患者和口服避孕药的女性患者。

1.2 评价指标

1.2.1 血生化指标:所有受试对象均隔夜空腹 12 h 以上,次日晨(8:00~9:00)采静脉血 3 mL,骨钙素采用电化学发光法测定,所用仪器为罗氏 COBAS6000,使用其配套的骨钙蛋白试剂盒,严格按照试剂说明书进行参数设置;FPG 采用葡萄糖氧化酶法,HbA1c 采用高压液相法,血浆脂质[甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白(HDL-C)和低密度脂蛋白(LDL-C)]采用自动比色法,所用仪器为日立 7180 全自动生化分析仪。

1.2.2 人体测量:测量受试者的身高(m)、体重(kg)、腰围(cm)(腰部最细的部位),并计算 BMI=体重(kg)/身高(m)²。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析,受试者年龄、BMI 值、腰围、骨钙素等基线计量资料采用方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义;采用 Pearson 相关分析探究影响 OC 水平的相关单因素;选择影响 OC 水平的显著相关因素进行多重线性回归,探究影响 OC 水平的独立相关因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

3 组患者在年龄、HDL-C 间差异无统计学意义,在其他资料指标以及血浆脂质指标结果以及血糖水平间差异均有统计学意义。肥胖组 OC 的平均值为(13.3 $\pm$ 6.9) ng/mL,高血压组 OC 的平均值为

(13.1±6.1) ng/mL, 2 型糖尿病组 OC 的平均值为 (11.2±5.7) ng/mL, 3 组间 OC 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 各组一般资料比较

Table 1 Comparison of basic data between groups

类别	肥胖组 ($n=129$)	高血压组 ($n=135$)	2 型糖尿病组 ($n=82$)	F 值	P 值
年龄/岁	60.6±7.6	59.8±7.2	61.7±6.9	0.74	0.177
BMI/(kg/m ²)	30.9±4.90	27.9±5.10	29.2±5.70	11.11	<0.001
腰围/cm	98±12	93±9	98±13	8.21	<0.001
收缩压/mmHg	126±14	147±14	145±18	73.73	<0.001
舒张压/mmHg	82±9	97±7	95±9	121.31	<0.001
空腹血糖/(mg/dL)	90±12	95±13	135±11	385.41	<0.001
HbA1c/%	5.3±0.3	5.4±0.4	6.9±0.6	416.2	<0.001
甘油三酯/(mg/dL)	97±49	115±53	121±45	7.09	0.001
胆固醇/(mg/dL)	193±40	191±38	159±30	24.86	<0.001
HDL-C/(mg/dL)	50±11	51±12	47±9	1.88	0.154
LDL-C/(mg/dL)	119±27	112±28	95±29	18.87	<0.001
骨钙素/(ng/mL)	13.3±6.9	13.1±6.1	11.2±5.7	3.16	0.044

2.2 影响 OC 的相关因素分析

2.2.1 影响 OC 的 Pearson 相关分析:以 OC 值为因变量,年龄、BMI 值、腰围等为自变量进行简单线性回归,表 2 视为每个自变量的检验结果。结果表明,BMI 值、腰围、收缩压、HbA1c 和 HDL-C 与 OC 水平相关性显著,差异有统计学意义 ($P<0.05$),其中 OC 与 BMI 值、腰围、HbA1c 呈正相关,而与收缩压、HDL-C 水平呈负相关。

表 2 影响 OC 的 Pearson 相关分析

Table 2 The results of Pearson correlation analysis

变量	与 OC 之间的相关系数	P 值
年龄/岁	0.0711	0.165
BMI/(kg/m ²)	-0.187	0.005
腰围/cm	-0.12	0.044
收缩压/mmHg	0.145	0.038
舒张压/mmHg	0.043	0.287
空腹血糖/(mg/dL)	-0.081	0.312
HbA1c/%	-0.163	0.009
甘油三酯/(mg/dL)	-0.12	0.543
胆固醇/(mg/dL)	0.063	0.447
HDL-C/(mg/dL)	0.182	0.018
LDL-C/(mg/dL)	0.035	0.087

2.2.2 影响 OC 水平的多因素回归分析:选择与 OC 水平显著相关的单因素进行多重线性回归分析,即以 OC 水平作为因变量,以 BMI 值、腰围、收缩压、HbA1c 和 HDL-C 作为自变量进行多重线性回归 ($F=9.23$, $P<0.001$, 校正 $R^2=0.08$)。结果如表 3 所示,BMI 值、收缩压、HbA1c 和 HDL-C 均是影响 OC 水平的独立相关因素。

表 3 OC 水平的多因素相关分析

Table 3 The results of multiple linear regression analysis

自变量	回归系数	标准误	决定系数	t 值	P 值
截距	12.5456				
BMI/(kg/m ²)	-0.1703	0.5715	-0.1351	-2.3920	0.0141
收缩压/(mmHg)	0.0757	0.0303	0.1305	2.2130	0.0272
HbA1c/%	-1.431	0.5753	-0.1653	-2.793	0.0079
HDL-C/(mg/dL)	-1.6532	0.0271	0.1813	3.0870	0.0019

3 讨论

越来越多的研究表明^[7-9],OC 通过刺激胰腺中胰岛素的表达、脂肪细胞中脂联素的表达以及增强胰岛素的敏感性来改善对血糖的不耐受,从而来调节机体的葡萄糖稳态。另一方面,胰岛素和脂联素能刺激成骨细胞中的 OC 表达,骨骼、胰腺和脂肪之间可能存在正反馈关系。有研究表明,羧化不全 OC 是控制葡萄糖代谢的活化形式^[8],但这一结论目前尚存在争论。本研究中共纳入 3 组研究对象,其中超重组和高血压组的 OC 平均水平无显著差异,且均显著高于 2 型糖尿病合并高血压组 OC 水平。2 型糖尿病合并高血压组与高血压组相比 OC 水平显著降低,与报道的结论一致。高血压与 OC 水平间的关系目前尚无研究明确证明^[10]。

根据此次收集的所有研究对象的数据资料,以 OC 水平为因变量,以 BMI、腰围、收缩压和舒张压水平、HbA1c、空腹血糖和血脂(甘油三酯,总胆固醇,高密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯)为自变量进行 Pearson 相关分析,探究 OC 值与各个自变量之间的相关性。结果表明,OC 与 BMI、腰围和 HbA1c 呈负相关,而与 HDL-C 和收缩压呈正相关。选择影响

OC 水平的显著相关因素纳入多重线性回归模型探究影响 OC 水平的独立相关因素。结果表明,BMI、HbA1c、HDL-C 和收缩压是影响 OC 水平的独立相关因素,其中,OC 与 BMI 和 HbA1c 呈负相关,而与 HDL-C 和收缩压呈正相关。这个结果表明,体重较重(脂肪含量高)、葡萄糖代谢受损的受试者的 OC 水平较低,收缩压水平较高、HDL-C 较高的受试者 OC 水平较高。

羧化 OC 能与骨基质的羟磷灰石中的钙离子紧密结合,促进骨矿化^[4]。破骨细胞对骨基质的重吸收与羧化 OC 的脱羧反应有关,因此,无论是骨形成还是对骨基质的重吸收,血清 OC 水平可以认为是骨重塑的标志^[11],反映了机体的骨密度。此次结果则表明,超重和 2 型糖尿病患者患骨质疏松的风险更高,而较高的收缩压水平和 HDL-C 水平对骨骼健康起到一定的保护作用。

本研究证明了 BMI 和 OC 之间的独立关系,BMI 与 OC 水平呈负相关,与最近的流行病学以及临床研究显示脂肪含量过高是骨质疏松和脆性骨折危险因素的研究结果一致^[5]。OC 水平与 HbA1c 呈负相关的结果,即较低的 OC 水平与更高的 HbA1c 水平相关,说明 OC 在糖代谢过程中发挥的保护作用。这个结果与一项横断面研究^[12]显示的低 OC 水平与糖尿病之间的关联性结果一致:与血糖水平较低者相比,D-葡萄糖浓度较高(>10 mmol/L)会增加成骨细胞凋亡,降低细胞活性和 OC 的表达。但这一结论目前仍存在争议,亚洲的一些研究^[13-14]表明,较低的血清 OC 水平是 2 型糖尿病的危险因素。而欧洲的一项研究^[15]表明,OC 水平与 2 型糖尿病患者的患病风险无关。

OC 和 HDL-C 之间的正相关性与一项关于 1290 名年龄在 40~78 岁的男性的流行病学研究结果一致^[16]。OC 与收缩压之间的正相关性说明高血压是抑制骨质疏松发展的保护因素。由于高血压患者使用降压药物,可能导致两者之间的相关性受到服用药物的影响。

总之,本研究显示超重和 2 型糖尿病会减轻 OC 水平,而较高的收缩压和 HDL-C 会使 OC 水平上升。而 OC 促进骨沉积,这些数据部分解释了超重和 2 型糖尿病是骨质疏松的危险因素,而较高的血压和 HDL-C 是其保护因素。

【参 考 文 献】

[1] 刘仲宇,叶瑜,戎利民.原发性骨质疏松症患者与对照人群血

清钙素水平比较的 Meta 分析[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(10):1280-1285.

- [2] Liu C, Wo J, Zhao Q, et al. Association between serum total osteocalcin level and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[J]. Horm Metab Res, 2015, 47(11): 813-819.
- [3] Kunutsor SK, Apekey TA, Laakkonen JA. Association of serum total osteocalcin with type 2 diabetes and intermediate metabolic phenotypes: systematic review and meta-analysis of observational evidence[J]. Eur J Epidemiol, 2015, 30(8): 599-614.
- [4] Fang H, Xu XY, Xu RZ, et al. Decreased serum undercarboxylated osteocalcin is associated with cognitive impairment in male patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2018, 32(1): 56-60.
- [5] Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, et al. Higher serum undercarboxylated osteocalcin and other bone turnover markers are associated with reduced diabetes risk and lower estradiol concentrations in older men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(1): 63-71.
- [6] Maser RE, Lenhard MJ, Sneider MB, et al. Osteoprotegerin is a better serum biomarker of coronary artery calcification than osteocalcin in type 2 diabetes[J]. Endocr Pract, 2015, 21(1): 14-22.
- [7] Onyenekwu CP, Azinge EC, Egbuagha EU, et al. Relationship between plasma osteocalcin, glycaemic control and components of metabolic syndrome in adult Nigerians with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr, 2017, 11(4): 281-286.
- [8] 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.
- [9] Zhuravlyova LV, Oliinyk MO. The role of osteocalcin in course of osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus[J]. Lik Sprava, 2015, 12(7-8): 65-69.
- [10] Sanchez-Enriquez S, Ballesteros-Gonzalez IT, Villafan-Bernal JR, et al. Serum levels of undercarboxylated osteocalcin are related to cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and healthy subjects[J]. World J Diabetes, 2017, 8(1): 11-17.
- [11] 王双,李军,李思源,等.骨钙素在 2 型糖尿病合并骨质疏松中意义的研究[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(4):469-472.
- [12] Chen Y, Zhao Q, Du G, et al. Association between serum osteocalcin and glucose/lipid metabolism in Chinese Han and Uygur populations with type 2 diabetes mellitus in Xinjiang: two cross-sectional studies[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 139.
- [13] Shu H, Chen K, Lu J. Significant inverse association between serum osteocalcin and incident type 2 diabetes in a middle-aged cohort[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(8):867-874.
- [14] Liu D, Guo X, Tong H, et al. Association between osteocalcin and glucose metabolism: a meta-analysis[J]. Osteoporos Int, 2015, 26:2823-2833.
- [15] Zwakenberg SR, Gundberg CM, Spijkerman AM, et al. Osteocalcin is not associated with the risk of type2 diabetes: findings from the EPICNL study[J]. PLoS One, 2015, 10(9):e0138693.
- [16] Hwang Y, Kang M, Cho I, et al. Association between the circulating total osteocalcin level and the development of cardiovascular disease in middle-aged men: a mean 8.7-year longitudinal follow-up study[J]. Atheroscler Thromb, 2015, 22: 136-143.

(收稿日期:2018-09-26;修回日期:2018-11-05)