

· 论 著 ·

脂肪肝患者 25-羟维生素 D 与骨密度和代谢综合征相关性研究

董志伟 刘秋霞* 耿的玉 柳丽娟

青岛市海慈医疗集团关节外科, 山东 青岛 266000

中图分类号: R44 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 12-1769-04

摘要: **目的** 通过分析维生素 D 水平对脂肪肝患者代谢综合征 (MetS) 的影响, 为 MetS 和低骨密度 (BMD) 的治疗提供基础数据。**方法** 通过肥胖指数和血液指标分析了 150 名诊断为脂肪肝的成年人的 MetS 比率和血清 25-羟基维生素 D [25(OH)D] 水平。收集了有关人口统计学因素, 营养摄入量, 生活习惯的数据以及髋部和腰椎 (L₁-L₄) 骨密度。**结果** 所有受试者的平均 25(OH)D 水平为 14 ng/mL, 不足和缺乏率分别为 36.0% 和 31.3%。MetS 的比例为 38.0%, MetS 组的平均 25(OH)D 水平为 12.1 ng/mL。MetS 组低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油和血糖均高于正常组, 男性腰围明显高于正常组。血清 25(OH)D 下降, 骨密度下降。MetS 患者骨密度明显低于非 MetS 患者 ($P < 0.05$)。结果表明, 维生素 D 水平越低, MetS 风险越高, 骨密度越低。**结论** 血清 25(OH)D 水平可能是脂肪肝患者 MetS 和低骨密度的危险因素。

关键词: 脂肪肝; 代谢综合征; 骨质疏松症; 骨密度; 维生素 D 缺乏症

Correlation between 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density and metabolic syndrome in patients with fatty liver

DONG Zhiwei, LIU Qiuxia*, GENG Deyu, LIU Lijuan

Department of Joint Surgery, Qingdao Haici Medical Group, Qingdao 266000, Shandong, China

* Corresponding author; LIU Qiuxia, Email: 3538654821@qq.com

Abstract: Objective To provide basic data for the management of metabolic syndrome (MetS) and bone mineral density (BMD) by analyzing the effect of vitamin D levels on MetS in patients with fatty liver. **Methods** We analyzed the MetS ratio and serum 25-hydroxy-vitamin D (25[OH]D) concentration in 150 adults diagnosed with fatty liver by using obesity index and blood profiles. We collected data of demographic factors, nutrient intake, lifestyle habits, and BMD of the hip and lumbar spine (L₁-L₄). **Results** The mean 25(OH)D concentration of all subjects was 14 ng/mL. The insufficiency and deficiency rates were 36.0% and 31.3%. The proportion of MetS was 38.0% and the mean 25(OH)D level in MetS group was 12.1 ng/mL. Low-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, and blood glucose were higher in the MetS group than in the normal group. The waist circumference of the male was significantly higher than that in the normal group. Serum 25(OH)D and BMD decreased. BMD in MetS patients was significantly lower than that in non-MetS patients ($P < 0.05$). The result showed that the lower the vitamin D concentration, the higher the risk of MetS and low BMD. **Conclusion** These result suggest that serum 25(OH)D levels may be a risk factor for MetS and low BMD in patients with fatty liver.

Key words: fatty liver; metabolic syndrome; osteoporosis; bone mineral density; vitamin D deficiency

代谢综合征 (MetS) 是指血压升高, 高血糖和异常水平的其他代谢标志物, 这些标志物共同增加了心血管疾病和糖尿病等慢性疾病的风险^[1-2]。有研究表明膳食因素, 如高胆固醇和高脂肪含量的饮食

习惯会诱导 MetS 的发生, 而饮食中加入牛奶, 水果和蔬菜可以预防 MetS^[3]。此外, 维生素 D 缺乏症最近被认为是一个重要的影响因素, 同时对骨代谢影响显著, 并且正在成为全球营养问题。维生素 D 最佳的生物标志物是血清 25-羟基维生素 D [25(OH)D], 它反映钙和骨骼的代谢状态, 与骨量降低、体脂肪量、血糖控制、脂质代谢和血压密切相关^[4-5]。以

* 通信作者: 刘秋霞, Email: 3538654821@qq.com

往的研究表明,血清 25(OH)D 水平越高, MetS 的风险越低^[6]。此外,超重和肥胖者血清 25(OH)D 水平和胰岛素抵抗呈负相关性,且这类情况对骨密度影响显著^[4]。然而,一项针对老年人的研究显示,血清 25(OH)D 水平与 MetS 无关,这种关系仍存在争议^[5]。在代谢综合征相关疾病中,仅有非酒精性脂肪肝被认为是 MetS 的强烈的预测因子;据报道,肝脏中累积的脂肪量是 MetS 的相关危险因素,且脂肪肝患者 MetS 发生率是非脂肪肝患者的 4 倍以上^[7]。已经在不同年龄组和疾病组中研究了维生素 D 和 MetS 之间的关系。然而,国内的脂肪肝患者缺乏维生素 D 研究,很少进行维生素 D 水平与 MetS 和骨质疏松症之间关系的研究。这项回顾性研究的目的是调查维生素 D 状态对非酒精性脂肪肝中 MetS 和骨质疏松症风险的影响。

1 材料和方法

1.1 研究设计

本研究选取 2017 年 3 月至 2018 年 6 月在青岛市海慈医疗集团通过超声检查诊断为单纯脂肪肝和非酒精性脂肪肝的患者作为研究对象。排除标准:肝炎抗原阳性的患者,每周消耗酒精超过 40 g,有继发感染,正在接受骨质疏松症治疗,诊断为慢性疾病,如糖尿病、高血压和高脂血症,或患有严重的疾病如癌症、极度消瘦的患者,同时排除那些拒绝调查和没有资格的患者。本研究最终共纳入 150 患者作为研究对象;参与者充分了解本研究的目的、必要性和方法。本研究获得了我院伦理审查委员会关于整体研究设计和进展的批准。

1.2 受试者一般特征的测量

收集并记录所有受试者的年龄和性别,并检查钙和维生素 D 补充情况。日前吸烟者是指吸烟超过 6 个月的参与者。定期的身体活动指的是经常进行步行,骑自行车或游泳锻炼,每周超过 3 次,30 min/次。精确测量受试者的身高和体重,分别使用 m 和 kg 表示,并计算体质指数(BMI)。使用卷尺在受试者直立状态下通过肋骨的最低的部位和骨盆髂嵴的中间部分之间测量腰围。使用血压计测量收缩压和舒张压。使用自动分析仪(automatic analyzer Hitachi 747, Japan)测量禁食 12 h 后收集的血液样品,并测定总胆固醇,低密度脂蛋白胆固醇(LDL),高密度脂蛋白胆固醇(HDL),三酰甘油和空腹血糖(FBG)水平。使用腹部肥胖(男性, ≥ 90 cm;女性, ≥ 80 cm)的标准诊断 MetS^[8]。使用双能 X 射线骨密度仪(GE Lunar

Prodigy; USA)在参与者的腰椎(L₁-L₄)和右侧股骨颈(FN)上测量 BMD。为了评估维生素 D 状态,使用化学发光免疫测定法(Liaison, DiaSorin, Italy)测量血清 25(OH)D₃,并且在研究者同意时收集血液以准确分析维生素 D,我们根据发表的文献将维生素 D 检测结果分为三组^[9]。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 19.0 软件进行所有统计学分析。数据报告为平均值 $\pm$ 标准差或数字和百分比。 χ^2 和 Kruskal-Wallis 检验用于确定 3 组之间的统计学差异。独立 *t* 检验用于确定各种临床参数比较。使用多项 Logistic 回归计算优势比(OR)以估计 25(OH)D 与各种影响因子之间的关联。在调整协变量后得出调整后的 OR,使用系数的幂运算比例变化和 95%置信区间(CI)。当 $P < 0.05$ 时,被认为差异有统计学意义。

2 结果

150 名受试者的平均血清 25(OH)D 水平为 14 ng/mL;根据先前研究的标准^[10]第 1 组 49 位(≥ 20 ng/mL),第 2 组为 54 位[(12~19) ng/mL],第 3 组 47 位(<12 ng/mL)。平均年龄为 56.8 岁,男女比例为 48:52。平均 BMI 为 (25.5 ± 0.6) kg/m²,3 组平均 BMI > 25 kg/m²。男性的平均腰围为 (89.9 ± 1.7) cm,女性为 (79.5 ± 1.5) cm。随着男性血清 25(OH)D 水平的降低,腰围增加,而腰椎和髋部骨密度在降低。当考虑血脂状态时,平均总胆固醇,LDL 和 HDL 胆固醇和三酰甘油结果在正常范围内。平均 FBG 水平为 (106.6 ± 8.8) mg/dL,高于 MetS 标准(100 mg/dL)。日前平均吸烟率和常规运动率分别为 21.6%和 30.8%,低血清 25(OH)D 水平组的常规运动率较低。然而,基线特征数据显示基于血清 25(OH)D 水平没有显著差异(表 1)。

当根据 MetS 标准对所有受试者进行分类时,包括 38.0%($n = 57$)的 MetS 组。当比较两组之间的 25(OH)D 水平时, MetS 和正常组分别具有 (12.2 ± 4.8) ng/mL 和 (18.5 ± 6.5) ng/mL。在一般因素中,两组的常规运动率有显著差异,而 MetS 组腰椎和髋部骨密度显著低于非 MetS 组($P < 0.05$)。MetS 组的运动率(20.6%)低于正常组(30.6%)。代谢谱显示, MetS 组的男性腰围和 LDL 胆固醇,三酰甘油和 FBG 水平显著高于正常组(表 2)。

MetS 的患病率与 25(OH)D 的血清水平呈负相关。与第 1 组相比,第 2 组和第 3 组中的 MetS 的 OR

分别增加至 1.68 (95% *CI*, 1.14~3.84) 和 2.55 (95% *CI*, 1.22~4.34)。在调整年龄、性别、当前吸烟和体力活动后的模型 2 中,第 2 组和第 3 组的 MetS 的 *OR* 值分别增加至 1.44 (95% *CI*, 0.84~2.26) 和 2.05 (95% *CI*, 1.13~3.55)。在基于模型 2 调整代谢谱和骨密度后, MetS 的 *OR* 为 1.09 (95% *CI*, 0.83~1.95) 和 1.49 (95% *CI*, 0.99~2.83) (表 3)。

表 1 脂肪肝患者的血清 25(OH)D 水平的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of serum 25(OH)D concentration in patients with fatty liver

项目	第一组	第二组	第三组
年龄/岁	52.0±4.0	60.4±2.1	54.0±2.7
男/女/%	46.3 / 53.7	56.2 / 43.8	44.2 / 55.8
补钙/%	11.0	9.6	10.7
维生素 D 补充剂/%	6.1	5.7	4.2
当前吸烟率/%	18.8	23.1	22.9
经常体力活动/%	33.1	28.0	25.6
体质量指数/(kg/m ²)	25.7±1.3	24.8±0.6	26.1±0.7
腰围/(cm)			
男性	88.9±2.9	90.4±1.8	92.7±4.9
女性	82.6±5.3	78.1±2.2	79.5±3.1
总胆固醇/(mg/dL)	190.7±18.6	208.5±17.0	210.3±10.0
LDL 胆固醇/(mg/dL)	118.6±17.8	130.6±16.5	126.9±19.9
HDL 胆固醇/(mg/dL)	49.6±5.0	46.7±2.5	49.2±6.6
三酰甘油/(mg/dL)	133.9±25.1	140.9±31.4	160.2±36.5
空腹血糖/(mg/dL)	103.8±9.8	106.2±7.0	109.8±5.8
收缩压/(mmHg)	121.5±8.0	126.9±6.8	121.9±7.7
舒张压/(mmHg)	82.5±2.9	81.9±3.8	83.4±5.9
股骨颈/(g/cm ²)	0.78±0.12	0.71±0.10	0.63±0.11
腰椎(L ₁₋₄)/(g/cm ²)	0.91±0.18	0.86±0.14	0.78±0.10

3 讨论

本研究旨在调查脂肪肝患者的 MetS 和骨质疏松症发病率以及基于维生素 D 水平的 MetS 和骨质疏松症风险差异。首先,脂肪肝患者的平均血清 25(OH)D 水平极低(14 ng/mL)。当血液 25(OH)D 水平<12 ng/mL 时,表示维生素 D 缺乏;水平 12~20 ng/mL 为维生素 D 不足;>20 ng/mL 为维生素 D 足够^[10]。考虑到这些标准值,40.6%和 30.4%的研究

表 2 脂肪肝患者的代谢综合征的基线特征

Table 2 Baseline characteristics of metabolic syndrome in patients with fatty liver

项目	代谢综合征患者	非代谢综合征患者	<i>P</i> 值
25-羟基维生素 D/(ng/mL)	12.2±4.8	18.5±6.5	<0.001
年龄/岁	55.0±6.3	57.3±3.0	0.619
男/女/%	62.3 / 37.7	59.0 / 41.0	0.362
补钙/%	9.8	11.1	0.219
维生素 D 补充剂/%	5.7	6.0	0.605
当前吸烟率/%	24.1	20.3	0.170
经常体力活动/%	20.3	30.4	0.041
体质量指数/(kg/m ²)	26.2±1.7	24.3±0.8	0.517
腰围/cm			
男性	93.7±2.0	85.7±3.0	0.001
女性	82.6±4.3	80.1±2.6	0.206
总胆固醇/(mg/dL)	209.3±22.0	204.7±17.2	0.114
LDL 胆固醇/(mg/dL)	130.8±11.5	112.3±5.1	<0.001
HDL 胆固醇/(mg/dL)	50.2±4.4	49.0±6.7	0.770
三酰甘油/(mg/dL)	155.2±20.7	121.5±19.4	<0.001
空腹血糖/(mg/dL)	109.2±10.6	98.8±8.8	0.023
收缩压/(mmHg)	123.5±4.0	121.4±2.5	0.416
舒张压/(mmHg)	78.5±2.9	80.6±1.0	0.413
股骨颈/(g/cm ²)	0.60±0.12	0.68±0.15	<0.001
腰椎(L ₁₋₄)/(g/cm ²)	0.73±0.14	0.81±0.17	0.013

对象血清 25(OH)D 水平不足和缺乏,这反映维生素 D 状态的脆弱性。脂肪肝患者中 MetS 的比例为 38.0%,其次脂肪肝合并 MetS 患者中骨密度较不合并 MetS 更低。在国内,尚未研究脂肪肝患者骨密度和 MetS 与维生素 D 状态之间的关系。因此,比较准确的结果是困难的。

非酒精性脂肪肝与 MetS 有关,风险因素是腹部肥胖、高血糖、高血压和血脂异常^[11]。此外,与正常组相比, MetS 在脂肪肝疾病中的 *OR* 显著增加至 3.43,且骨密度更低^[12]。在这项研究中, MetS 组的常规体力活动率较低,男性腰围较高, LDL 胆固醇,三酰甘油和 FBG 水平较高,而这些因素也会影响骨代谢,因此出现骨密度降低的情况。Vlaic 等^[13]报道,98%的非酒精性脂肪肝患者有胰岛素抵抗,87%

表 3 多变量回归分析脂肪肝患者中 25(OH)D 水平与代谢综合征患病率

Table 3 Multivariate-regression analysis of metabolic syndrome according to 25(OH)D concentrations in patients with fatty liver

项目	第一组	第二组	第三组	<i>P</i> 值
代谢综合征 未调整患病率/%	29.5	38.8	46.9	0.002
模型 1:未经调整 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	参考 (1.00)	1.68 (1.14~3.84)	2.55 (1.22~4.34)	0.002
模型 2:根据年龄,性别,当前吸烟和定期体育活动进行调整 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	参考 (1.00)	1.44 (0.84~2.26)	2.05 (1.13~3.55)	0.010
模型 3:基于模型 2 进一步调整代谢谱和骨密度 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	参考 (1.00)	1.09 (0.83~1.95)	1.49 (0.99~2.83)	0.043

患有 MetS。这种差异可能是因为实际的关联率被认为与西方人的肥胖率高于亚洲人有关。最重要的是,大多数患有脂肪肝的患者具有高风险的 MetS 并且具有更程度的肥胖。因此,需要集中管理。考虑到许多因素,随着维生素 D 水平的降低, MetS 和骨质疏松症的风险显著增加。

亚洲成年人糖尿病患者的低维生素 D 水平与 MetS 风险增加有关,肥胖个体的维生素 D 水平与胰岛素抵抗和 MetS 高度相关^[14]。胰岛素抵抗是 MetS 的主要机制。这是因为维生素 D 通过促进胰岛素受体的表达或从钙的流入开始的细胞内胰岛素反应来降低胰岛素抵抗^[15]。然而,一些研究并不直接相关;因此,需要进一步研究。当然目前的研究已经证实 MetS 和骨密度密切相关^[16],而骨密度与 HDL-C 的水平呈负相关,与 BMI 呈正相关,与 Hb 呈正相关,这些因素也会影响到维生素 D 的水平 and MetS 发生率。

这项研究有一些局限性。首先,这项研究是基于少数受试者的回顾性设计。由于它可能导致选择偏差,因此没有足够的部分来概括结果。其次,没有考虑饮食摄入分析的结果。我们认为,正常对照组而不是脂肪肝患者之间需要进行更全面的比较。然而,我们可以通过分析脂肪肝患者的各种代谢指标来提供基础数据。因此,应及早发现脂肪肝患者,以预防慢性疾病,并改善患者骨关联性低维生素 D 水平导致 MetS 和骨密度降低的风险增加。

【参 考 文 献】

- [1] Goodman CA, Hornberger TA, Robling AG. Bone and skeletal muscle: Key players in mechanotransduction and potential overlapping mechanisms [J]. Bone, 2015,80: 24-36.
- [2] Bijlsma AY, Meskers MC, Molendijk M, et al. Diagnostic measures for sarcopenia and bone mineral density [J]. Osteoporos Int, 2013,24(10): 2681-2691.
- [3] Genaro PS, Pereira GAP, Pinheiro MM, et al. Influence of body composition on bone mass in postmenopausal osteoporotic women [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2010,51(3): 295-298.
- [4] Ho-Pham LT, Nguyen UD, Nguyen TV. Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: a meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014,99(1): 30-38.
- [5] Miyakoshi N, Hongo M, Mizutani Y, et al. Prevalence of sarcopenia in Japanese women with osteopenia and osteoporosis [J]. J Bone Miner Metab, 2013,31(5): 556-561.
- [6] Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, et al. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method [J]. Am J Clin Nutr, 2002,76(2): 378-383.
- [7] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People [J]. Age & Ageing, 2010,39(4): 412.
- [8] Lang T, Leblanc A, Evans H, et al. Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight [J]. J Bone Miner Res, 2010,19(6): 1006-1012.
- [9] Di MM, Di MR, Manca M, et al. Handgrip strength is an independent predictor of distal radius bone mineral density in postmenopausal women [J]. Clin Rheumatol, 2000,19(6): 473-476.
- [10] Hollis B. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2009,44(6): S163-S164.
- [11] Kim D, Touro A, Kim WR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome [J]. Clin Liver Dis, 2018, 22(1): 133.
- [12] Rao PK, Merath K, Drigalenko E, et al. Proteomic characterization of high-density lipoprotein particles in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Clin Proteom, 2018, 15(1): 10.
- [13] Vlaic S, Conrad T, Tokarski-Schnelle C, et al. Module discoverer: identification of regulatory modules in protein-protein interaction networks [J]. Sci Rep, 2018,8(1): 433.
- [14] Ko SH, Ko SH, Ahn YB, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes [J]. J Korean Med Sci, 2014,29(7): 965.
- [15] Eshraghian A. Bone metabolism in non-alcoholic fatty liver disease: vitamin D status and bone mineral density [J]. Minerva Endocrinol, 2017,42(2): 164-172.
- [16] 单梓梅,陈园,周亚丽. 新疆维吾尔族老年男性代谢综合征人群与骨密度的相关性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(11): 1472-1475.

(收稿日期: 2018-11-09;修回日期: 2018-12-11)