

· 临床研究 ·

血清瘦素与绝经后 2 型糖尿病女性患者骨密度的相关性研究

张磊* 杨艳 曹旭 包明晶 李蓬秋

四川省医学科学院 四川省人民医院内分泌科, 四川 成都 610072

中图分类号: R285. 6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1320-04

摘要: **目的** 探索血清瘦素与绝经后 2 型糖尿病患者骨密度的相关性。**方法** 共纳入 98 名 2 型糖尿病女性进行分析,通过双能 X 线骨密度仪对受试者髋部 BMD 进行检查,并测定 T 评分,按照骨密度检测结果分为骨质疏松组(PMOPW)以及非骨质疏松组(PMW)。对照组按照 BMI 与骨质疏松症受试者匹配。通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定检测血清瘦素水平。**结果** 两组血清瘦素和 BMD 值差异均有统计学意义(瘦素, $(18.23 \pm 8.56) \text{ ng/mL}$ vs $(22.44 \pm 9.56) \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$) 和 (BMD, (-0.74 ± 0.13) vs (-3.127 ± 0.55) , $P < 0.05$)。在 PMOPW 中,血清瘦素和 BMD 与体重、BMI、腰围、臀围显著相关。多元线性逐步回归分析显示 PMW 和 PMOPW 的体重和 BMI 是 BMD 的独立预测因子。未发现血清瘦素水平是两组 BMD 的预测因子。**结论** 体重和 BMI 对 2 型糖尿病患者 BMD 影响显著,但是未发现血清瘦素与 PMW 和 PMOPW 的 BMD 有关。

关键词: 骨密度; BMI; 骨质疏松症; 血清瘦素

Correlation between serum leptin and bone mineral density in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Lei*, YANG Yan, CAO Xu, BAO Mingjing, LI Pengqiu

Department of Endocrinology, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan People's Hospital, Chengdu 610072, China

* Corresponding author; ZHANG Lei, Email: 3324734602@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the correlation between serum leptin and bone mineral density (BMD) in postmenopausal patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 98 women with type 2 diabetes were enrolled in the study. The hip BMD was examined using dual-energy X-ray absorptiometry, and the T-score was determined. The patients were divided into osteoporosis group (PMOPW) and the non-osteoporosis group (PMW) according to BMD test result. The subjects in control group were matched with osteoporosis subjects according to BMI. Serum leptin levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Serum leptin ($18.23 \pm 8.56 \text{ ng/mL}$ versus $22.44 \pm 9.56 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$) and BMD values (-0.74 ± 0.13 versus -3.127 ± 0.55 , $P < 0.05$) were significantly different between the two groups, respectively. In PMOPW, serum leptin and BMD were significantly correlated with weight, BMI, waist circumference, and hip circumference. Multivariate linear stepwise regression analysis showed that weight and BMI in PMW and PMOPW were independent predictors of BMD. Serum leptin level was not found to be the predictor of BMD in both groups. **Conclusion** This study shows that body weight and BMI have significant effects on BMD in patients with type 2 diabetes, but serum leptin is not associated with BMD in PMW and PMOPW.

Key words: BMD; BMI; osteoporosis; serum leptin

瘦素是脂肪因子家族的重要成员,有助于调节食物摄入、能量稳态、生殖、代谢、免疫功能、骨生理、组织重塑、神经内分泌功能等作用;特别指出的是瘦素在控制体重和调节骨密度方面发挥着重要作

用^[1]。瘦素可以通过抑制骨髓间充质干细胞(BMSC)产生破骨细胞,同时刺激它们分化成成骨细胞,对骨骼有直接作用^[2]。培养的人成骨细胞的增殖也受到瘦素的刺激,可以增加 BMSC 表达胶原蛋白-I、骨钙蛋白和碱性磷酸酶和基质矿化^[3]。日前大都研究都是关于血清瘦素与骨密度(BMD)之间相关性^[4],但是瘦素对糖尿病合并骨质疏松症患

* 通信作者: 张磊, Email: 3324734602@qq.com

者的影响目前研究有限,因此,本研究旨在了解瘦素在中国汉族绝经前2型糖尿病患者(PMW)和绝经后2型糖尿病合并骨质疏松患者(PMOPW)的差异并进一步探索其与BMD相关性。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

本研究选取98名新诊断的未经治疗的绝经后2型糖尿病合并骨质疏松症患者($T\text{-Score} < -2.5$)参加了研究,并且有98名BMI匹配的绝经前2型糖尿病女性(有规律的月经, $T\text{-Score} > -1$)作为对照组。根据世界卫生组织(WHO)标准,即“女性的BMD测量值低于年轻均值的2.5标准差(SD)为骨质疏松症”。本研究中的所有受试者都是中国汉族人群。医院收集了所有样本,所有受试者都有月经初潮、绝经、任何疾病和骨折史的详细资料。测量所有受试者的身高、体重、腰围和臀围。如果他们患有心脏病(心肌梗塞)、糖尿病、癫痫、恶性肿瘤、骨软化症、甲状腺和胃肠道疾病者,则被排除在外。接受药物如皮质类固醇、雌激素治疗、雄激素、选择性雌激素受体调节剂、降钙素、PTH、钙、维生素D和双膦酸盐者也被排除在外。

两组患者早晨(禁食12~14 h)采集血样,离心后,所有样品均储存在 -70°C 的冰箱中直到检测。血清瘦素水平通过酶联免疫吸附测定法(ELISA, Axis-Shield Diagnostics Limited, Dundee, United Kingdom)进行测量,试剂盒的灵敏度为 0.1 ng/mL ,测定内和测定间变异系数分别为4.3%和5.8%。通过钙比色测定法(Fluitest CaCPC Analytic on Biotechnologies AG, Germany)测定血清钙水平。血钙测定内和测定间变异系数为1.59%和2.56%。检测下限为 0.01 mmol/L (0.04 mg/dL)。使用DXA(GE Medical Systems; Lunar Prodigy Bone Densitometer)测定腰椎($L_1\text{-}L_4$)和右侧股骨颈区域BMD,所有BMD结果均以 g/cm^2 表示。

1.2 统计学处理

所有数据均使用SPSS 16.0进行分析。使用Pearson相关系数估计瘦素与BMD的关系以及人体测量学数据的关系。年龄、体重和腰围可能与血清瘦素和BMD水平有关,因此,将这三者作为协变量,计算部分相关性以探讨BMD与瘦素等参数的相关性。独立 t 检验用于比较PMW和PMOPW中瘦素和BMD以及其他参数的水平。在进行逐步多元回归分析时,将BMD和体重作为因变因素,并将BMI

和腰围和臀围作为协变量输入,以找出这些变量对BMD的影响。通过协变量与因变量的 R^2 平方表示模型的有效性。对于所有研究结果, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

PMW和PMOPW的基线特征如表1所示。两组的血清瘦素和BMD值比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。然而,年龄、体重、身高、BMI、腰围和臀围、血清钙和初潮年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2显示了瘦素和BMD与PMW中其他变量的相关性。血清瘦素和BMD与体重、BMI、腰围、臀围显著相关。在调整年龄、体重和腰围后,BMI和血清瘦素与BMD的相关性丧失($P > 0.05$),而BMI和血清瘦素与臀围仍然存在显著的相关性($P < 0.05$)。然而,在调整几个变量之前和之后没有观察到血清瘦素和BMD之间的相关性。表2还显示了瘦素和BMD与PMOPW中的其他变量的相关性。血清瘦素和BMD与体重、BMI、腰围、臀围显著相关($P < 0.05$)。调整年龄、体重和腰围后,BMI与血清瘦素和BMD的相关性丧失($P > 0.05$),且与臀围的相关性并不显著。然而,在调整几个变量之前和之后也没有观察到血清瘦素和BMD之间的相关性。

表3显示了使用多元线性逐步回归分析,确定BMD的显著和独立预测因子的参数。BMD的独立预测因子是PMW和PMOPW的体重和BMI,分别解释了PMW的变异率为5.6%和7.3%,PMOPW的变异率分别为4.3%和6.2%。回归分析模型中包括几个独立变量,包括BMI、体重、腰围和臀围。

表1 PMW和PMOPW中基本参数的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of basic parameters in PMW and PMOPW ($\bar{x} \pm s$)

项目	PMW (n=98)	PMOPW (n=98)
年龄/岁	57.8 $\pm$ 4.7	58.2 $\pm$ 3.4
高度/m	1.54 $\pm$ 0.05	1.53 $\pm$ 0.07
重量/kg	66.84 $\pm$ 13.78	67.06 $\pm$ 12.77
BMI/(kg/m^2)	28.87 $\pm$ 5.88	28.77 $\pm$ 5.58
腰围/cm	39.0 $\pm$ 4.3	39.0 $\pm$ 4.3
臀围/cm	41.3 $\pm$ 4.9	41.5 $\pm$ 4.8
腰围比	0.95 $\pm$ 0.08	0.94 $\pm$ 0.06
瘦素水平/(ng/mL)	18.23 $\pm$ 8.56	22.44 $\pm$ 9.56*
T 值	-0.74 $\pm$ 0.13	-3.127 $\pm$ 0.55*
钙水平/(mg/dL)	8.66 $\pm$ 0.73	8.75 $\pm$ 0.74
初潮年龄/岁	11.8 $\pm$ 1.2	11.7 $\pm$ 1.2

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 瘦素和 BMD 与 PMW 和 PMOPW 中其他变量的相关性 [$r(P$ 值)]Table 2 Correlation of leptin and BMD with other variables in PMW and PMOPW [$r(P)$]

项目	PMW				PMOPW			
	瘦素		BMD		瘦素		BMD	
	未校正	已校正	未校正	已校正	未校正	已校正	未校正	已校正
年龄	-0.03(0.37)		-0.09(0.20)		0.09(0.18)		-0.01(0.46)	
身高	0.03(0.39)	0.03(0.37)	0.03(0.37)	0.11(0.14)	0.08(0.25)	0.07(0.23)	-0.06(0.67)	-0.17(0.05)
体重	0.42(<0.01)		-0.21(0.02)		0.54(<0.01)		0.22(0.02)	
BMI	0.40(<0.01)	-0.06(0.26)	-0.25(0.01)	-0.15(0.06)	0.51(<0.01)	-0.09(0.18)	0.27(0.01)	0.16(0.06)
腰围	0.60(<0.01)		-0.10(0.16)		0.60(<0.01)		0.18(0.04)	
臀围	0.45(<0.01)	0.49(<0.01)	-0.19(0.03)	-0.06(0.25)	0.57(<0.01)	0.10(0.15)	0.15(0.09)	-0.17(0.06)
腰围臀围比	0.15(0.06)	-0.05(0.32)	0.16(0.05)	0.09(0.19)	0.01(0.42)	-0.17(0.05)	0.04(0.39)	0.20(0.04)
血钙	0.02(0.43)	-0.05(0.30)	-0.03(0.36)	0.01(0.45)	0.01(0.49)	-0.09(0.17)	0.16(0.09)	0.10(0.20)
LMP	-0.03(0.36)	0.04(0.34)	-0.13(0.10)	-0.12(0.12)	0.05(0.32)	-0.05(0.33)	0.08(0.26)	0.16(0.08)
初潮年龄	-0.09(0.18)	-0.06(0.27)	0.01(0.46)	-0.01(0.45)	0.07(0.26)	0.21(0.02)	-0.01(0.48)	-0.04(0.37)
瘦素	1.00		0.11(0.46)	0.07(0.23)	1	1	0.07(0.28)	-0.08(0.25)
T 值	0.01(0.46)	0.07(0.24)	1.00	1.00	0.06(0.27)	-0.07(0.23)		1

表 3 多变量线性逐步分析显示 PMW 和 PMOPW 中 BMD 的独立预测因子

Table 3 Multivariate linear stepwise analysis showing independent predictors of BMD in PMW and PMOPW

项目	PMW 组			PMOPW 组		
	β 系数	R^2	P 值	β 系数	R^2	P 值
体重	0.238	0.056	0.019	-0.210	0.043	0.02
BMI	0.272	0.073	0.006	-0.243	0.062	0.01

3 讨论

脂肪组织通过许多细胞因子直接与骨相互作用,如脂联素、瘦素和肿瘤坏死因子- α ,它们是脂肪衍生物。还有其他脂肪相关的激素,它们显著影响骨代谢,如维生素 D、雌激素和雄激素。此外,甲状旁腺素、降钙素、钙、体力活动和年龄增加也会影响骨代谢^[5]。因此,骨形成与骨重吸收的最终平衡受多种因素的活性和个体对骨质疏松症和骨关节炎改变的遗传易感性的影响^[5]。在目前的研究中,血清瘦素水平并未发现是 PMW 和 PMOPW 两组 BMD 的预测因子。只有体重和 BMI 是两组 BMD 的独立预测因子。本研究中瘦素和骨密度的联系与一些研究结果一致^[6],但与其他研究不相符^[6]。与我们的结果相似,另一项研究报道了股骨颈和全髋关节的体重和 BMI 与 BMD 之间的显著相关性,以及年龄与股骨颈 BMD 之间的显著负相关,并且在该研究中,体重和 BMI 被发现是 BMD 重要的预测因子^[7]。本研究中发现和其他研究不一样的结果可能和我们的选择患者有关,本研究中患者均患有糖尿病,而瘦素与糖尿病之间关系也较为复杂。

大量研究报道了体重增加和/或 BMI 与 BMD

之间的正相关,甚至是对骨质疏松症和骨折的屏蔽效果^[8]。这可以解释为,体重/BMI 升高会对骨骼造成较重的机械负荷,从而导致骨重塑增加以抵抗这种负荷^[8]。在这方面,很少有其他机制可能有助于增加雌激素合成,提高胰岛素分泌和增加血清瘦素水平^[8]。相反,很少有其他研究显示肥胖与 BMD 呈负相关,并提出可能是由于促炎骨细胞因子的分泌刺激骨吸收,降低脂联素水平和增加甲状旁腺素水平^[8]。有研究^[9]已经证明,增加 BMI 是防止过度骨质流失的保护因素,并且 BMI 增加与骨量丢失率降低相关。一项针对土耳其绝经后妇女的研究^[10]报道称,脂肪量和体重是 BMD 的重要预测指标。最近,有研究^[11]已经证实瘦素不是肥胖和非肥胖骨质疏松症以及非骨质疏松症女性 BMD 的预测因子。但是本研究中的患者合并糖尿病,因此会影响瘦素对 BMI 的影响。

本研究观察到两组血清瘦素和 BMI 呈显著正相关。这些与其他几项研究一致^[12]。关于瘦素和 BMD 之间关系的本研究结果与其他几项研究一致,在骨质疏松或非骨质疏松症患者中也发现瘦素与 BMD 无相关性^[13]。这些差异的原因可能是瘦素既可以全身分泌,也可以集中分泌。它的全身效应导致 BMD 增强,而其中作用导致 BMD 降低。净效应将是超控或中和,取决于哪个驱动中心或外周更强,导致与 BMD 的负相关,正相关或无关^[13]。BMI 被认为是骨强度和骨密度的预测因子之一。研究表明,脂肪细胞和成骨细胞的共同基质细胞起源可能是骨组织和脂肪组织之间可能的联系^[13];体重在确定骨质疏松症中起着至关重要的作用^[13]。在目前

的研究中,受试者的平均 BMI 处于肥胖前类别。本研究发现体重和 BMI 与 BMD 之间存在显著相关性。

本研究结果表明,与绝经后肥胖有关的总 BMD 降低或增加,由于体重增加,BMI 与骨量之间存在负相关^[13]。先前发表的研究结果表明,血清瘦素与骨密度的关联模糊,有人认为这些矛盾的结果可能是由于研究中的不同种族,不同的饮食习惯,缺乏体力活动和其他一些因素。本研究未发现瘦素在本研究中是 BMD 的预测因子,但它与体重直接相关,而 BMI 也与 BMD 有关。因此瘦素似乎与 BMD 没有直接关系,但可以假设它可能通过其他一些机制或因素与 BMD 相互作用。

我们的研究存在一些局限性,例如这是一项横断面研究。没有将血糖控制情况纳入详细病史,因此血糖对本研究影响不能排除;总的来说,目前的结果表明,体重和 BMI 对 2 型糖尿病女性的 BMD 影响明显,而血清瘦素与汉族女性 PMW 和 PMOPW 的 BMD 无关。建议进一步研究以探讨血清瘦素和 2 型糖尿病女性 BMD 的关系。

【参 考 文 献】

- [1] Ding X, Saxena N, Lin S, et al. The roles of leptin and adiponectin: A novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(6):1655-1669.
 - [2] 李琪,陈先丹,牟芝群,等.绝经后 2 型糖尿病患者血清 25 (OH)D、Leptin 与骨代谢的相关性[J].中国骨质疏松杂志, 2018,24(12):1612-1616.
 - [3] Fujita Y, Yanagida H, Mimori T, et al. Prevention of fasting-mediated bone marrow atrophy by leptin administration [J]. *Cell Immunol*, 2012, 273(1): 52-58.
 - [4] Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, et al. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women [J]. *J Bone Miner Res*, 2004,19(4): 546-551.
 - [5] 程萌,许良智.瘦素与绝经后骨代谢的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(7):929-933.
 - [6] Tariq S, Baig M, Tariq S, et al. Association of serum leptin with bone mineral density in postmenopausal osteoporotic females[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(4):287-291.
 - [7] Zhong N, Wu XP, Xu ZR, et al. Relationship of serum leptin with age, body weight, body mass index, and bone mineral density in healthy mainland Chinese women [J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 351(1): 161-168.
 - [8] Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk [J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2014,11(1): 9-14.
 - [9] Rafat Murad, Zahra Shezad, Saara Ahmed, et al. Serum tumour necrosis factor alpha in osteopenic and osteoporotic postmenopausal females: A cross-sectional study in Pakistan[J]. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68(3):428-431.
 - [10] 代永亮,赵圆,刘文亚,等.老年女性腰椎骨密度与年龄及椎旁骨质成分相关性分析[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(6):597-601.
 - [11] Dóvontas A, Bolayirli IM, Incir S, et al. Interrelationships between obesity and bone markers in post-menopausal women with either obesity or osteoporosis [J]. *Eu Geriatr Med*, 2015, 6(1): 15-20.
 - [12] Baig M, Rehman R, Tariq S, et al. Serum leptin levels in polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and hormonal profile in pakistani females [J]. *Int J Endocrinol*, 2014,2014: 132908.
 - [13] Tariq S, Baig M, Tariq S, et al. Association of serum leptin with bone mineral density in postmenopausal osteoporotic females [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017,33(4): 287-291.
- (收稿日期:2019-08-30;修回日期:2019-12-02)
-
- (上接第 1319 页)
- [7] Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease [J]. *J Gastroenterol*, 2007,42(2): 101-119.
 - [8] Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, et al. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency-systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018,16(8):1220-1228.
 - [9] Fusaro M, Noale M, Viola V, et al. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: Vitamin K Italian (VIKI) dialysis study [J]. *J Bone Miner Res*, 2012,27(11): 2271-2278.
 - [10] Skipworth JRA, Chapman MH, Johnson G, et al. Bone mineral density in patients with chronic pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2012,12(3): e11-e11.
 - [11] Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(2): 219-228.
 - [12] Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pancreatol*, 2016,16(6): 988-994.
 - [13] Conway SP. Vitamin K in cystic fibrosis [J]. *J R Soc Med*, 2004,97(Suppl 44): 48-51.
 - [14] Sudeep K, Chacko A, Thomas N, et al. Predictors of osteodystrophy in patients with chronic nonalcoholic pancreatitis with or without diabetes [J]. *Endocr Pract*, 2011, 17(6): 897-905.
 - [15] Pietrzak A, Kazmierska J, Cholewinski W. Sequential 18F-FDG PET/CT imaging parameters for differentiating benign from malignant lymph nodes in head and neck carcinoma [J]. *Hell J Nucl Med*, 2017,20 Suppl: 80-92.
 - [16] Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men [J]. *Lancet*, 2002,359(9320): 1841-1850.
- (收稿日期:2019-08-25;修回日期:2019-11-10)