

· 临床研究 ·

血清胃饥饿素水平与绝经后骨质疏松症合并代谢综合征患者骨密度相关性研究

郑坤杰^{*} 刘晴晴 耿建林 张雪坤

衡水市人民医院内分泌科,河北 衡水 053000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 03-0401-04

摘要: **目的** 探索胃饥饿素与绝经后骨质疏松症合并代谢综合征患者骨密度相关性。**方法** 本研究纳入我院初诊未经治疗的绝经后骨质疏松症患者(T评分<-2.5)参加了研究,共纳入320位绝经后骨质疏松症女性受试者,其中绝经后骨质疏松症合并代谢综合征78位,绝经后骨质疏松症女性不合并代谢综合征242位。采用酶联免疫吸附法测定血清胃饥饿素和骨代谢指标水平。采用双能X线骨密度仪测量各研究对象腰椎(L₁-L₄)和股骨颈的骨密度。变量间的相关分析采用Pearson相关分析。**结果** 绝经后骨质疏松症组(OP)和绝经后骨质疏松症合并代谢综合征组(OPMS)的身高、体重、BMI、血糖、腰椎(L₁-L₄)、三酰甘油、血糖、总胆固醇、股骨颈骨密度、I型胶原氨基端延长肽和β-I型胶原羧基端肽和胃饥饿素水平比较,差异有统计学意义(P均<0.05)。根据Spearman相关分析显示,血清胃饥饿素水平与腰椎和股骨颈BMD呈负相关;和P1NP和β-CTX水平呈正相关,但与三酰甘油、血糖和总胆固醇不相关。**结论** 血清胃饥饿素水平升高可能是绝经后骨质疏松症合并代谢综合征患者骨密度降低的潜在危险因素。

关键词: 绝经后骨质疏松症;尿戊糖素;骨代谢指标;骨密度;代谢综合征

Correlation between ghrelin and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic patients with metabolic syndrome

ZHENG Kunjie^{*}, LIU Qingqing, GENG Jianlin, ZHANG Xuekun

Department of Endocrinology, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China

* Corresponding author; ZHENG Kunjie, Email: 2076509256@qq.com

Abstract: Objective To explore the relationship between ghrelin and bone mineral density (BMD) in patients with postmenopausal osteoporosis complicated with metabolic syndrome. **Methods** The study included untreated postmenopausal osteoporosis patients (T score <-2.5) who were newly diagnosed in our hospital. A total of 320 female postmenopausal osteoporotic subjects were included. There were 78 patients with metabolic syndrome, and 242 women without metabolic syndrome. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the levels of serum ghrelin and bone metabolism indexes. The BMD of the lumbar spine (L1-L4) and femoral neck of each research subject was measured with dual-energy X-ray bone absorptiometry. Pearson correlation analysis was used for correlation analysis between the variables. **Results** The height, weight, BMI, blood glucose, lumbar spine (L1-L4), triglycerides, blood glucose, total cholesterol, femoral neck BMD, type I collagen amino terminal elongation peptide and β-I type collagen carboxy terminal peptide, and ghrelin levels between postmenopausal osteoporosis group (OP) and postmenopausal osteoporosis combined with metabolic syndrome group (OPMS) were significantly different (P<0.05). According to Spearman correlation analysis, serum ghrelin levels were negatively correlated with BMD. P1NP was positively correlated with β-CTX level, but was not correlated with triglycerides, blood glucose, and total cholesterol. **Conclusion** The increase of serum ghrelin level may be a potential risk factor for postmenopausal osteoporosis complicated with metabolic syndrome. **Key words:** postmenopausal osteoporosis; urinary pentosaccharide; bone metabolic index; bone mineral density; metabolic syndrome

基金项目: 河北省卫生健康委医学科学研究课题(20171214)

* 通信作者: 郑坤杰, Email: 2076509256@qq.com

代谢综合征是一种高胰岛素血症,脂质异常,高血压和腹部肥胖,糖尿病和心血管疾病风险增加的疾病^[1]。近年来代谢综合征患病率持续上升,尤其

是中年女性,其患病率高达 27.8%^[2]。骨质疏松症由于骨量减少和微观结构改变而导致骨强度降低,这增加了骨折的风险并增加死亡的风险,对老年人群健康有着重大的影响^[3]。代谢综合征和骨质疏松症具有不同的特征,但具有相似性,随着年龄的增加,疾病恶化,心血管疾病和骨折等疾病的后果严重,而且骨细胞和脂肪细胞均为间充质干细胞分化而来^[4]。骨密度(BMD)受基因和环境因素的影响,50%~80%来源于遗传因素,30%~50%来源于环境因素,同时肥胖和代谢综合征也是遗传和环境因素相互作用的复杂疾病^[5]。胃饥饿素(ghrelin)虽然不属于脂肪因子,但由于它是内源性瘦素拮抗剂,具有促食欲的特性,因此引起了学者的极大兴趣。有证据表明它具有多效性,包括食欲增加、胃肠动力增强、葡萄糖代谢调节和抗炎作用^[6-7]。除了它在肥胖和胰岛素抵抗中的作用,胃饥饿素在骨代谢中的作用也被提出。尽管已经广泛探索了BMD和体重及脂肪因子的相关性,但是胃饥饿素和绝经后代谢综合征患者BMD的研究有限。本研究的目的是研究血清胃饥饿素与绝经后骨质疏松症合并代谢综合征患者骨密度相关性。

1 材料和方法

1.1 研究设计和一般临床资料

纳入我院初诊未经治疗的绝经后骨质疏松症患者(T评分<-2.5,按照2017年中华医学会骨质疏松症诊断标准)参加研究。排除标准:服用抗骨质疏松的药物、出现心血管并发症、慢性肾病和视网膜疾病、中风、心肌梗死等疾病的患者。所有参与者在隔夜禁食后采集血液样本,随后进行离心获得血清样本,并在-20℃下储存备用。血清胃饥饿素通过RIA(Ghrelin Human RIA Kit RK-031-30, Phoenix PharmPharmaceuticals Inc., Belmont CA)进行评估,最低检出限为0.1~0.6 ng/mL,批内变异系数为5%。检测受试者的体重和身高,计算BMI。同时检测腰围(在直立状态下,肋骨的下端和骨盆的髂嵴之间保持水平区域的周长),血液样本放入柠檬酸钠抗凝管中。通过自动生化分析仪(Olympus, Tokyo Japan)测量所有患者空腹血浆葡萄糖、总胆固醇和三酰甘油的水平。使用罗氏商业试剂盒通过电化学发光免疫法(Cobas e601自动免疫分析仪,罗氏,德国)检测骨转换标志物I型胶原氨基端延长肽(Procollagen type I aminoterminal propeptide, P1NP)和β-I型胶原羧基端肽(cross-linked C-

terminal telopeptide of type I collagen, β-CTX)。使用QDR 4500型号的Hologic DXA双能X线检测仪测量腰椎(L1-4)和左股骨颈骨密度。

代谢综合征诊断标准:①超重和(或)肥胖 BMI ≥ 25 kg/m²;②空腹血糖 FPG ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL)和(或)2 h PG ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL),和(或)已确诊糖尿病并治疗者;③收缩压/舒张压 ≥ 140/90 mmHg,和(或)已确诊高血压并治疗者;④空腹血三酰甘油 ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL),和(或)空腹血 HDL-C < 1.0 mmol/L (39 mg/dL)。具备以上4项组成成分中的3项或全部者可确诊为代谢综合征。

1.2 统计学处理

数据统计分析采用SPSS 21.0软件。连续变量表示为均数±标准差,定性变量结果使用百分比表示。采用单样本Kolmogorov-Smirnov检验确定连续变量的分布。采用t检验比较正态分布的连续变量。对两组以上连续变量进行单因素方差分析比较;使用卡方检验对分类变量进行检验。采用Pearson相关分析分析胃饥饿素水平与骨密度之间的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入320位绝经后骨质疏松症女性受试者,其中绝经后骨质疏松症合并代谢综合征78位,绝经后骨质疏松症女性不合并代谢综合征242位;如表1所示,绝经后骨质疏松症组(OP)和绝经后骨质疏松症合并代谢综合征组(OPMS)的身高、体重、BMI、血糖、腰椎(L₁-L₄)和股骨颈骨密度、I型胶原氨基端延长肽和β-I型胶原羧基端肽和胃饥饿素水平比较,差异有统计学意义(P 均<0.05)。骨代谢指标P1NP(骨形成指标)和β-CTX(骨吸收指标)水平显示,OPMS组骨转换较OP组显著增加($P < 0.05$);OP明显大于OPMS组患者年龄($P < 0.05$);在两组受试者中,OPMS组胃饥饿素水平明显低于OP组($P < 0.05$)。此外,OPMS受试者体重和身高均高于OP受试者。在不同的亚组中,OP组女性中其血糖水平更低($P < 0.05$)。然而,OPMS组和OP组之间观察到总胆固醇和三酰甘油差异存在统计学意义($P < 0.05$)。

进一步探索胃饥饿素与绝经后骨质疏松症患者代谢参数的相关性,在矫正年龄和BMI后,使用Spearman相关分析后发现血清胃饥饿素水平与骨密度呈负相关;和骨形成指标P1NP和骨吸收指标

β -CTX 水平呈正相关,但与三酰甘油、血糖和总胆固醇未发现相关性(见表 2)。

表 1 研究对象的基本特征($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Basic characteristics of the study subjects($\bar{x}\pm s$)

项目	OP	OPMS	P 值
年龄/岁	59.5 $\pm$ 5.3	53.5 $\pm$ 4.1	0.011
身高/cm	157.5 $\pm$ 8.1	162.6 $\pm$ 8.2	0.001
体重/kg	64.55 $\pm$ 8.55	74.45 $\pm$ 9.12	<0.001
BMI/(kg/m ²)	23.37 $\pm$ 2.54	25.86 $\pm$ 2.69	<0.001
腰椎(L ₁ -L ₄)BMD/(g/cm ²)	0.80 $\pm$ 0.10	0.80 $\pm$ 0.11	<0.001
股骨颈 BMD/(g/cm ²)	0.67 $\pm$ 0.08	0.66 $\pm$ 0.07	<0.001
P1NP/(ng/mL)	48.55 $\pm$ 10.23	32.25 $\pm$ 10.65	0.012
β -CTX/(ng/mL)	0.41 $\pm$ 0.12	0.29 $\pm$ 0.14	0.002
总胆固醇/(mmol/L)	4.28 $\pm$ 0.35	3.82 $\pm$ 0.43	0.005
三酰甘油/(mmol/L)	1.98 $\pm$ 0.65	1.54 $\pm$ 0.45	0.015
血糖/(mmol/L)	8.87 $\pm$ 1.08	5.12 $\pm$ 0.29	0.014
胃饥饿素/(pg/mL)	335.00 $\pm$ 45.98	236.40 $\pm$ 33.65	0.001

表 2 绝经后骨质疏松症合并代谢综合征患者胃饥饿素与代谢参数的相关性

Table 2 Correlation between ghrelin and metabolic parameters in patients with postmenopausal osteoporosis complicated with metabolic syndrome

项目	r 值	P 值
腰椎 BMD	-0.354	0.004
股骨颈 BMD	-0.235	0.001
P1NP	0.354	0.021
β -CTX	0.178	0.005
总胆固醇	0.263	0.107
三酰甘油	0.334	0.076
血糖	0.084	0.064

3 讨论

肥胖和骨质疏松症是重要的公共卫生问题,在发达国家发病率不断上升。肥胖最初被认为对骨骼有保护作用,因为许多研究证实了体重和所有部位骨骼的骨密度(BMD)之间呈正相关^[8]。然而,体重与骨折风险之间的关联更为复杂^[9]。为了解释体重与 BMD 的相关性,已经提出了几种理论,肥胖者骨骼的机械负荷增加,胰岛素抵抗导致的胰岛素水平增加,脂肪组织中雌激素芳构化程度增加,性激素结合球蛋白(SHBG)水平降低^[8]。由于脂肪因子的发现,脂肪组织不再被认为只是一个脂肪库,而是一个复杂的内分泌器官,参与调节许多代谢过程。胃饥饿素是一种类脂肪因子,具有增加食欲、增强胃肠动力、调节葡萄糖代谢和抗炎作用^[6-7]。关于胃饥饿素在骨代谢中的作用,大多数实验数据支持对成骨细胞增殖和分化的刺激作用^[10],但尚不清楚胃饥饿素对绝经后妇女代谢综合征患者骨密度的影响。

本研究发现骨质疏松症患者胃饥饿素更高,进一步研究表明胃饥饿素和绝经后妇女代谢综合征患者骨密度呈负相关性。

身体脂肪和 BMD 之间的关系是复杂的,并且已经报道了研究表明涉及体脂肪与 BMD 增加或减少的矛盾结果。绝经后妇女代谢综合征出现 BMD 减少的原因被认为是由体重增加介导的。这伴随着绝经后妇女由于雌激素缺乏导致的腹部肥胖和体重增加,并且随着施加于骨骼的物理负荷上升,骨形成的速度缓慢增加,抵消了由代谢综合征引起的 BMD 的减少^[11]。在本研究中,获得了类似的结果,在绝经后代谢综合征患者不同骨密度组的体重有明显不同。然而,前瞻性研究^[12]表明骨量随着体脂肪量的增加而减少。在国内的一项大型研究^[13]中,体脂肪量与骨量呈负相关。在绝经后妇女中,BMD 与瘦体重和脂肪量之间的关系与 BMD 呈正相关,脂肪量影响更为显著^[14]。

在本研究中,血清胃饥饿素水平和骨形成指标 P1NP 及骨吸收指标 β -CTX 水平呈正相关。在其他研究^[15-16]中,已经报道了代谢综合征、腹部肥胖,胰岛素抵抗,炎症反应和 BMD 之间呈负相关。炎症反应介导的代谢综合征和 BMD 之间密切相关,促进细胞因子产生的脂肪细胞和骨重塑的细胞共同起源于骨髓间充质干细胞的分化,并且在脂肪细胞的方向上继续进行,破骨细胞激活骨转换并且导致 BMD 降低^[15],而代谢综合征导致的轻度炎症会增加骨吸收并导致骨质流失的进展。有研究表明代谢综合征患者血清高灵敏度 C-反应蛋白的水平上升和 BMD 下降之间的显著相关性^[17]。在 BMD 和慢性炎症性疾病(2 型糖尿病)的关系的研究中发现高血糖会降低骨形成和抑制成骨细胞;同时通过刺激破骨细胞活性来增强骨吸收,导致 BMD 降低,骨折风险增加^[18]。

当然本研究有其局限性,第一,横断面研究,仅限于胃饥饿素和绝经后代谢综合征出现骨质疏松症之间的研究;第二是不能确定之间的因果关系,绝经后女性患者难以代表整个点;第三,由于骨质疏松症影响因素较多,如女性激素的分泌、钙和甲状旁腺素,维生素 D 等指标对 BMD 的直接影响,最终影响研究结果。

总的来说,本研究表明胃饥饿素水平升高是绝经后妇女合并代谢综合征出现骨质疏松症的独立危险因素。

【参考文献】

[1] 董志伟,刘秋霞,耿的玉,等. 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[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(12): 1769-1772.
- [2] 尹肖寒, 张宁, 杨芳, 等. 绝经后骨质疏松症及其合并代谢综合征的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(10): 1414-1418, 1424.
- [3] 徐义佳, 高焱, 刘功稳. 骨质疏松性髌部骨折的治疗和管理策略[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5): 585-589.
- [4] 冯刚, 肖登, 王翠婷, 等. 血清脂肪因子-CTRP3 水平与绝经后妇女骨密度相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(6): 789-792.
- [5] 倪利华, 宋凯云, 朱冬冬, 等. 高糖诱导内皮-脂肪细胞转分化的机制探讨[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5): 611-616.
- [6] Tack J, Depoortere I, Bisschops R, et al. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans [J]. Gut, 2006, 55(3): 327-333.
- [7] Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, et al. Ghrelin is present in pancreatic δ cells of humans and rats and stimulates insulin secretion [J]. Diabetes, 2002, 51(1): 124-129.
- [8] IR R. Relationships between fat and bone [J]. Osteoporos Int, 2008, 19(5): 595-606.
- [9] Mpalaris V, Anagnostis P, Goulis DG, et al. Complex association between body weight and fracture risk in postmenopausal women [J]. Obes Rev, 2015, 16(3): 225-233.
- [10] Maccarinelli G, Sibilia V, Torsello A, et al. Ghrelin regulates proliferation and differentiation of osteoblastic cells [J]. J Endocrinol, 2005, 184(1): 249-256.
- [11] Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, et al. Association between metabolic syndrome and bone loss at various skeletal sites in postmenopausal women: a 3-year retrospective longitudinal study [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(8): 2243-2252.
- [12] Blum M, Harris SS, Must A, et al. Leptin, body composition and bone mineral density in premenopausal women [J]. Calcif Tissue Int, 2003, 73(1): 27-32.
- [13] Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, et al. Relationship of obesity with osteoporosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(5): 1640-1646.
- [14] Lai TQ, Nguyen ND, Ho-Pham LT, et al. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2010, 11(1): 59.
- [15] Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone [J]. Bone, 2002, 31(5): 547-555.
- [16] Koh JM, Khang YH, Jung CH, et al. Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2005, 16(10): 1263-1271.
- [17] Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology [J]. Physiol Rev, 2017, 97(1): 135-187.
- [18] Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms [J]. World J Diabetes, 2011, 2(3): 41-48.

(收稿日期: 2020-04-24; 修回日期: 2020-06-04)

(上接第 400 页)

- [8] Lipton Allan, Smith Matthew R, Ellis Georgiana K, et al. Treatment-induced bone loss and fractures in cancer patients undergoing hormone ablation therapy: efficacy and safety of denosumab [J]. Clin Med Insights Oncol, 2012, 6: 287-303.
- [9] Body Jean-Jacques. Increased fracture rate in women with breast cancer: a review of the hidden risk [J]. BMC Cancer, 2011, 11: 384.
- [10] Gralow Julie R. Bone density in breast cancer: when to intervene? [J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 3194-3197.
- [11] Peyman, Matti S Aapro, Jean-Jacques Body, et al. Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG [J]. J Bone Oncol, 2017, 7: 1-12.
- [12] Cai Siqing, Yu Haiming, Li Yizhong, et al. Bone mineral density measurement combined with vertebral fracture assessment increases diagnosis of osteoporosis in postmenopausal women [J]. Skeletal Radiol, 2020, 49: 273-280.
- [13] Hsieh Evelyn, Wang Qin, Zhang Renzhi, et al. Vertebral fractures among breast cancer survivors in China: a cross-sectional study of prevalence and health services gaps [J]. BMC Cancer, 2018, 18: 104.
- [14] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南 (2018) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1541-1567.

(收稿日期: 2020-04-21; 修回日期: 2020-07-17)