

不同血糖代谢状态下老年骨质疏松患者骨钙素与脂联素及胰岛素抵抗的关系研究

内蒙古包钢医院 蔡志杰 董智慧 薛君*, 包头 014010

摘要 目的:分析不同血糖代谢状态下老年骨质疏松患者骨钙素与脂联素及胰岛素抵抗的关系。方法:选取骨质疏松患者320例,依据骨质疏松建议诊断标准和2010年美国糖尿病学会标准,将患者分为3组,A组为单纯骨质疏松患者(140例),B组为骨质疏松合并糖耐量受损患者(IGT)(110例),C组为骨质疏松合并糖尿病患者(70例),选择同期体检健康者60例作为健康对照组。比较4组总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1C)、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、人骨钙素(OC)、脂联素(APN)水平,用线性Pearson分析OC与糖脂代谢指标的相关性,多因素Logistic回归分析影响OC水平的危险因素。结果:与对照组、A组、B组比较,C组TC、TG、LDL-C、HbA1C、HOMA-IR水平明显升高,HDL-C、HOMA- β 、OC和APN水平明显降低(均 $P < 0.05$)。B组TC、LDL-C、HDL-C、HbA1C、HOMA-IR、HOMA- β 、OC和APN水平与对照组比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),与A组比较,HDL-C、HbA1C、HOMA-IR、HOMA- β 水平差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。A组TC、LDL-C、HOMA-IR、HOMA- β 、OC和APN水平与对照组比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);320例骨质疏松患者OC与体质指数(BMI)、收缩压(SBP)、TG、TC和HOMA- β 呈明显的负相关(均 $P < 0.05$),与APN和HOMA-IR呈明显正相关(均 $P < 0.05$);多因素Logistic回归分析显示,TG、APN、HOMA-IR和HOMA- β 与OC独立相关。结论:骨质疏松患者中,OC可能参与胰岛素抵抗,在糖脂代谢过程中起重要作用,参与糖尿病发生发展。

关键词 血糖代谢;骨质疏松;糖尿病;胰岛素抵抗;骨钙素

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20210113

早期高血糖表现为糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT),随着胰岛 β 细胞功能逐渐的衰退,慢慢发展成为2型糖尿病^[1]。研究表明脂联素(adiponectin, APN)具有增加胰岛素敏感性、抗动脉粥样硬化、抗炎等生理作用^[2]。胰岛素在人体血糖平衡调节过程中起着重要作用,胰岛素抵抗是2型糖尿病重要病理特征。胰岛素抵抗或者高胰岛素状态下,骨质疏松和血脂异常已普遍存在,骨质疏松和血脂异常反过来又会促进糖尿病病理发展进程^[3],因此分析骨钙素(OC)与脂联素(APN)、胰岛素抵抗的关系,能够为糖尿病发生提供临床信息。

资料与方法

一般资料 选取内蒙古包钢医院2016年1月~2019年6月住院患者320例(男190,女130),年龄(72.58 \pm 7.91)岁,纳入患者均符合中国人骨质疏松建议诊断标准^[4],即骨密度低于同性别人群峰值骨量2倍标准差以上为骨质疏松,骨密度大于同性别人群峰值骨量的1倍标准差为骨质正常。依据骨质疏松建议诊断标准和2010年美国糖尿病学会

标准^[5],将患者分为3组,其中A组140例,为单纯骨质疏松患者,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) < 6.1 mmol/L和口服糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)2h血糖(2hPG) < 7.8 mmol/L; B组110例,为骨质疏松合并IGT组,2hPG在7.8~11.1 mmol/L, FPG < 6.1 mmol/L; C组70例,为骨质疏松合并糖尿病患者, FPG \geq 7.0 mmol/L和/或2hPG \geq 11.1 mmol/L。同时选择60例同期体检健康者为健康对照组。

方法 所有参与者禁食12h后于次日清晨7:00~8:00平卧位休息至少30min后,取肘静脉血常规分离血清,用日立7180全自动分析仪测定FPG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C);美国D-10糖化血红蛋白A1C测定仪测定糖化血红蛋白(HbA1C)水平;采用电化学发光法(瑞士罗氏公司Roche E601)检测空腹血清胰岛素水平。稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-insulin resistance, HOMA-IR) = 空腹血糖水平(mmol/L) \times 空腹胰岛素水平(μ U/mL)/22.5, 稳态模型胰岛素分泌指数(HOMA- β) = 空腹胰岛

* 通信作者:薛君, E-mail: byxuejun@sina.com

素水平($\mu\text{U}/\text{mL}$) $\times 20/[\text{空腹血糖水平}(\text{mmol}/\text{L}) - 3.5]$ 。采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测 OC、APN 水平,试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用独立 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性采用 Pearson 线性分析,采用多元线性回归法分析影响 OC 水平的风险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一般资料 与对照组比较,A组、B组和C组的性别、年龄、体重指数、吸烟史、收缩压、舒张压等差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与对照组、A组、B组比较,C组 TC、TG、LDL-C、HbA1C 明显升高(均 $P < 0.05$),HDL-C、OC 和 APN 明显降低(均 $P < 0.05$)。与对照组比较,B组 TC、LDL-C、HDL-C、HbA1C、OC 和 APN 水平及 A 组 TC、LDL-C、OC 和 APN 水平,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与 A 组比较,B 组 HDL-C、HbA1C、OC 和 APN 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 4 组一般临床资料比较

组别	例	年龄(岁)	性别(例)		BMI(kg/m^2)	吸烟史(年)
			男	女		
对照组	60	71.21 \pm 7.98	44	16	25.16 \pm 2.17	8.39 \pm 1.28
A 组	140	71.79 \pm 8.09	91	49	25.24 \pm 2.23	9.27 \pm 1.34
B 组	110	70.95 \pm 7.02	59	51	25.14 \pm 2.05	10.02 \pm 1.45
C 组	70	72.19 \pm 7.25	40	30	25.47 \pm 2.14	8.09 \pm 1.52

组别	例	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
对照组	60	141 \pm 7	78 \pm 6	4.51 \pm 0.21	1.52 \pm 0.21
A 组	140	144 \pm 12	81 \pm 10	4.80 \pm 0.25*	1.58 \pm 0.28
B 组	110	147 \pm 13	83 \pm 9	4.92 \pm 0.32*	1.79 \pm 0.29
C 组	70	151 \pm 15	82 \pm 10	5.29 \pm 0.27** Δ	2.24 \pm 0.30** Δ

组别	例	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	HbA1C(%)	OC($\mu\text{g}/\text{L}$)	APN(ng/mL)
对照组	60	2.53 \pm 0.27	1.22 \pm 0.17	5.43 \pm 0.17	4.86 \pm 0.34	18.29 \pm 1.21
A 组	140	2.83 \pm 0.28*	1.18 \pm 0.20	5.47 \pm 0.18	3.92 \pm 0.29*	13.81 \pm 1.24*
B 组	110	2.85 \pm 0.30*	1.06 \pm 0.18**	5.64 \pm 0.19**	3.28 \pm 0.31**	9.24 \pm 1.22**
C 组	70	3.06 \pm 0.29** Δ	0.92 \pm 0.14** Δ	9.18 \pm 1.24** Δ	2.91 \pm 0.23** Δ	6.11 \pm 1.19** Δ

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 A 组比较,** $P < 0.05$;与 B 组比较, $\Delta P < 0.05$

胰岛功能和胰岛素抵抗指标 与对照组、A 组和 B 组比较,C 组 HOMA-IR 明显升高,而 HOMA- β 明显降低(均 $P < 0.05$),B 组 HOMA-IR 明显高于对照组和 A 组,HOMA- β 明显低于对照组和 A 组(均 $P < 0.05$),A 组 HOMA-IR 和 HOMA- β 与对照组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 4 组胰岛功能和胰岛素抵抗指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	HOMA-IR	HOMA- β
对照组	60	1.78 \pm 0.32	362.18 \pm 23.29
A 组	140	2.18 \pm 0.29*	309.86 \pm 24.37*
B 组	110	3.28 \pm 0.33**	216.28 \pm 23.21**
C 组	70	4.76 \pm 0.35** Δ	132.19 \pm 25.19** Δ

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 A 组比较,** $P < 0.05$;与 B 组比较, $\Delta P < 0.05$

骨钙素与各临床指标的关系 Pearson 相关性分析显示 OC 与 BMI、SBP、TG、TC 和 HOMA- β 呈明

显的负相关,与 APN 和 HOMA-IR 呈明显正相关(均 $P < 0.05$),见表 3。

骨质疏松患者骨钙素的影响因素 以骨质疏松患者骨钙素为因变量,以 BMI、SBP、TG、TC、HOMA- β 、APN 和 HOMA-IR 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 TG、APN、HOMA-IR 和 HOMA- β 与 OC 独立相关,见表 4。

讨论

糖尿病患者脂代谢紊乱表现为 TC、TG 和 LDL-C 升高及 HDL-C 降低,高水平的 HbA1C 和空腹血糖会进一步影响骨密度变化,数据显示长期高血糖状态会影响骨形成和骨吸收过程,从而导致骨质疏松^[6,7]。

骨骼组织是一个内分泌器官,在其代谢过程中,会分泌多种活性因子来调节机体代谢。研究证实

表3 骨钙素与各临床指标的关系

变量	r	P
年龄	-0.043	0.801
BMI	-0.498	0.000
糖尿病史	-0.131	0.057
高血压史	-0.122	0.088
吸烟史	-0.121	0.092
SBP	-0.453	0.000
DBP	0.146	0.857
TG	-0.541	0.014
TC	-0.578	0.013
LDL-C	-0.185	0.310
HDL-C	0.301	0.305
HbA1C	-0.189	0.148
APN	0.768	0.000
HOMA-IR	0.564	0.000
HOMA-β	-0.481	0.000

表4 骨质疏松患者骨钙素的影响因素

变量	未标准化系数		标准化	t	P
	β	标准误差	系数β		
常规	47.189	15.428		4.318	0.000
BMI(kg/m ²)	-0.019	0.098	-0.234	-0.245	0.059
SBP(mmHg)	-4.321	3.089	-0.168	-1.524	0.129
TG(mmol/L)	-4.945	3.708	-0.125	-1.245	0.004
TC(mmol/L)	-4.218	6.872	-0.182	-0.536	0.079
APN(ng/mL)	1.829	2.304	0.216	1.775	0.000
HOMA-IR	0.164	1.345	0.034	1.124	0.008
HOMA-β	-0.241	0.123	-0.314	-1.934	0.017

OC与多种糖脂代谢存在关联,且高血糖严重影响骨代谢,造成骨细胞功能不全,从而影响骨转换,进而导致成骨细胞分泌的OC减少^[8,9]。APN作为多肽类激素,不仅能够调节脂质代谢,还能对胰岛素抵抗和炎症反应产生影响,被认为是一种促胰岛素分泌剂,OC和APN的关系备受争议。本研究发现与对照组、A组和B组比较,C组OC和APN明显降低(均 $P < 0.05$),B组OC和APN明显低于对照组和A组(均 $P < 0.05$)。既往多项研究证实高血糖会促进OC形成,而在糖尿病患者中明显降低,当血糖控制后OC会明显升高^[10,11]。近期有学者研究发现OC反过来也对糖代谢有调节作用,在OC基因缺失的小鼠中血糖水平明显升高,胰岛素水平明显降低,胰岛素抵抗敏感性降低,小鼠发胖且不能耐受高糖^[12]。本研究显示OC与BMI、SBP、TG、TC和HOMA-β呈明显的负相关,与APN和HOMA-IR呈明显正相关(均 $P < 0.05$)。文献报道称OC不仅能够通过诱导APN在脂肪细胞的中表达来提高胰岛素敏感性,还能够促进胰岛β细胞增殖和调节β基因

表达来增加胰岛素分泌量,从而应对胰岛素相对不足^[13]。

本研究显示骨质疏松伴IGT患者和骨质疏松伴糖尿病患者OC水平低于正常组和单纯骨质疏松组,即随着糖代谢加重,OC水平明显下降,与既往研究报道结果一致^[14]。可能是因为成骨细胞表达胰岛素受体,高糖状态造成胰岛素分泌减少,成骨细胞数量减少,从而导致OC合成减少。研究显示OC能够诱导脂肪细胞分泌APN,APN与脂肪组织、肝脏以及骨骼肌等受体结合,从而促进脂肪组织和肝脏组织对脂肪的消耗,达到降低体重作用^[15]。本研究显示TG、APN、HOMA-IR和HOMA-β与OC独立相关,进一步证实OC可能通过影响胰岛素敏感性来调节糖脂代谢。

综上所述,骨质疏松患者中,OC可能参与胰岛素抵抗,在糖脂代谢过程中起着重要作用,参与了糖尿病发生发展,可作为糖尿病的预测指标。

参考文献

- Zhang X, Imperatore G, Thomas W, et al. Effect of lifestyle interventions on glucose regulation among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Res ClinPr, 2017, 12(5): 149-164.
- Thagaard IN, Krebs L, Holm JC, et al. Adiponectin and leptin as first trimester markers for gestational diabetes mellitus: a cohort study [J]. ClinChem Lab Med, 2017, 55(11): 1805-1812.
- 苏健, 向全永, 吕淑荣, 等. 成年人体质指数、腰围与高血压、糖尿病和血脂异常的关系 [J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(7): 696-700.
- 中国老年学学会骨质疏松委员会“骨质疏松诊断标准”学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 1-3.
- Mattar R. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2011, 1(Suppl 1): 62-69.
- 甘露, 张玉, 朱敏, 等. 老年骨质疏松性骨折临床特点及随访调查研究 [J]. 老年医学与保健, 2018, 24(2): 100-102.
- Ogata M, Iwasaki N, Ide R, et al. Role of vitamin D in energy and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus: a 6-month follow-up evaluation. [J]. J Diabetes Investig, 2017, 9(1): 211-222.
- Takashi Y, Koga M, Matsuzawa Y, et al. Undercarboxylated osteocalcin can predict insulin secretion ability in type 2 diabetes [J]. J Diabetes Invest, 2017, 8(4): 471-474.
- Vianna AGD, Lacerda CSD, Pechmann LM, et al. Vildagliptin has the same safety profile as a sulfonylurea on bone metabolism and bone mineral density in post-menopausal women with type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. Diabetol Metab Syndr, 2017, 9(1): 35.
- 孙胜花, 宋钦华, 刘海蔚, 等. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者临床特征分析 [J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(6): 444-446.
- 贺强, 漆正堂, 丁树哲. 骨骼肌的内分泌功能与运动代谢适应 [J]. 中国运动医学杂志, 2015, 34(2): 201-207.
- 李婷, 王安平, 母义明, 等. 脂联素对肝脏糖脂代谢调节作用的研究进展 [J]. 生物技术通讯, 2015, 26(5): 722-727.
- Maser RE, Lenhard MJ, Pohlrig RT, et al. Effect of parathyroidectomy on osteopontin and undercarboxylated osteocalcin in patients with primary hyperparathyroidism. [J]. Endocr Res, 2017, 43(1): 1.
- Bortolin RH, Neto FPF, Arcaro CA, et al. Anabolic effect of insulin therapy on the bone: osteoprotegerin and osteocalcin up - regulation in streptozotocin - induced diabetic rats [J]. Bas Clin Pharmacol Toxicol, 2017, 120(3): 227. (2019-11-20 收稿 2021-01-27 修回)