

论著·临床研究

骨钙素与 2 型糖尿病血糖血脂的相关性分析*

徐凤霞, 有 军, 胡小霞, 王海明, 陈飒利, 宋 惠[△]

(上海市浦东新区公利医院检验科, 上海 200135)

摘 要:目的 了解 2 型糖尿病(T2DM)患者骨钙素(OC)水平的变化,并探讨其与糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、甲状腺球蛋白(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽(FCP)等水平的关系。**方法** 收集 108 例 T2DM 患者为 T2DM 组,92 例健康体检者为健康对照组,取受试者空腹静脉血,分离血清后用化学发光法检测 OC 水平;同时检测研究对象 HbA1c、FBG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FINS、FCP;并用 Pearson 相关及 Logistic 回归分析 OC 与其他指标的关系。**结果** T2DM 患者血清中 OC 低于健康对照组,[(14.98±10.16)ng/mL vs. (18.20±6.67)ng/mL, $P<0.05$];T2DM 患者中 OC 与 HbA1c、FBG 存在明显的负相关关系($P<0.01$),与 HDL-C 呈显著正相关关系($P<0.01$);Logistic 回归分析显示 HbA1c 是血清 OC 的独立影响因素($P<0.01$)。**结论** T2DM 患者外周血 OC 水平明显降低,OC 水平与血糖血脂密切相关,对 T2DM 的预防评估有一定的作用。

关键词: 2 型糖尿病; 骨钙素; 糖脂代谢

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.10.024

中图法分类号:R587.1

文章编号:1673-4130(2018)10-1245-03

文献标识码:A

Correlation between osteocalcin and blood glucose and blood lipid in type 2 diabetes mellitus*

XU Fengxia, YOU Jun, HU Xiaoxia, WANG Haiming, CHEN Sali, SONG Hui[△]

(Department of Clinical Laboratory Gongli Hospital Pudong New Area, Shanghai 200135, China)

Abstract: Objective To understand the changes in the level of osteocalcin(OC) in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) and discuss the correlation between the changes and glycated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), thyroid globulin (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL C), low density lipoprotein (LDL C), fasting insulin (FINS), and fasting C peptide (FCP) and so on. **Methods** 108 cases of T2DM patients were collected from group T2DM and 92 healthy subjects as healthy control group. Fasting venous blood was taken from the subjects and serum levels of OC were detected by chemiluminescence. HbA1c, FBG, TG, TC, HDL-C, LDL-C, FINS and FCP levels were detected, and Pearson correlation and logistic regression were used to analyze the relationship between OC and other indicators. **Results** The level of OC in the T2DM group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant [(14.98±10.16) ng/mL vs. (18.20±6.67) ng/mL, $P<0.05$]. There was a significant negative correlation between OC and HbA1c and FBG in T2DM patients ($P<0.01$), and a significant positive correlation with HDL C ($P<0.01$); Logistic regression analysis showed that HbA1c was an independent influence factor of serum OC ($P<0.01$). **Conclusion** The level of OC in peripheral blood of T2DM patients was significantly decreased. OC level was closely related to blood glucose and blood lipids, and it had a certain effect on the prevention and evaluation of T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus; osteocalcin; glucose and lipid metabolism

糖尿病是世界范围内的公共健康问题,其发病率逐年上升,据世界卫生组织统计预测到 2030 年糖尿病的发病率将达到 4.4%^[1]。2 型糖尿病(T2DM)是糖尿病的重要亚型,发病机制尚不明确,胰岛素抵抗与胰岛 β 细胞功能缺陷是其基本病理生理改变。研究表明,免疫和炎症反应参与了 T2DM 的发生^[2]。骨

钙素(OC)是由成骨细胞特异性合成分泌的小分子蛋白^[3],长期以来,OC 被认为是经典的骨形成指标。有研究发现,OC 本身可以影响血糖、血脂的代谢^[4]。本研究通过检测 T2DM 人群空腹血清 OC 水平,了解 T2DM 患者体内 OC 水平变化及其与体内空腹血糖、胰岛素等血生化指标的关系和意义,探讨了 OC 在

* 基金项目:浦东新区卫生系统重点学科群建设资助项目(PWzxq2017-15)。

作者简介:徐凤霞,女,主管技师,主要从事遗传性疾病的分子诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:30167240@qq.com。

本文引用格式:徐凤霞,有军,胡小霞,等.骨钙素与 2 型糖尿病血糖血脂的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(10):1245-1247.

T2DM 患者中的可能作用和影响因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 健康对照组:收集上海市浦东新区公利医院 2016 年 1—8 月健康体检人群,纳入者各项生理指标正常,共 92 例,其中男 38 例,女 54 例,平均(61.17±12.9)岁。T2DM 组:来自上海市浦东新区公利医院 2016 年 1—8 月明确诊断为 T2DM 的住院或门诊患者,患者符合 1999 年 WHO 制订的 T2DM 诊断标准,共 108 例,其中男 50 例,女 58 例,平均(63.98±10.3)岁。所有患者在入选前至少 3 个月未使用过胰岛素制剂、调脂药、阿司匹林、维生素 D、钙剂和抗氧化剂等药物。两组在性别、年龄上差异均无统计学意义($P>0.05$)。所有入选对象排除肥胖、高血压、冠心病,肝、肾和甲状腺疾病、肿瘤及感染性疾病等。本研究得到上海市浦东新区公利医院伦理委员会批准,所有参与者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 Cobas 601 全自动电化学发光免疫分析仪(瑞士,罗氏),C16000 全自动生化分析仪(美国,雅培),HLC-723 G8 全自动糖化血红蛋白分析仪(日本,TOSOH),Autolumo A2000 全自动化学发光测定仪(中国,安图)。

1.2.2 试剂 OC:罗氏原装配套 OC 试剂盒;空腹血糖(FBG)、甲状腺球蛋白(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C):日本积水试剂;糖化血红蛋白(HbA1c):日本 TOSOH 原装试剂;空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽(FCP):安图原装试剂。

1.3 方法 取研究对象空腹静脉血 4 mL,经离心后采用夹心法检测 OC、FINS、FCP,用己糖激酶法检测 FPG,用酶法检测 TC、TG,用直接法检测 HDL-C、LDL-C;取 3 mL 全血用高效液相色谱法检测

HbA1c。

1.4 统计学处理 使用 SPSS16.0 软件对各项指标进行统计学分析。两组间的比较采用单因素方差分析(独立样本 t 检验),各种临床资料和 OC 水平采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,性别构成比比较用 χ^2 检验;OC 与其他指标的相关性采用 Pearson 相关分析和 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 组与健康对照组 OC 水平及其他临床指标比较 与健康对照组相比 T2DM 组 OC 检测值降低,两者比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。T2DM 组患者 FPG、HbA1c、FINS、FCP 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 1。

2.2 相关及回归分析结果 Pearson 相关分析显示,OC 水平与 HbA1c、FBG 呈明显负相关关系($P<0.01$),与 HDL-C 呈显著正相关关系($P<0.01$),与其他指标的相关性不明显($P>0.05$),见表 2。

表 1 T2DM 组和健康对照组各项临床指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	T2DM 组	健康对照组	t	P
OC(ng/mL)	14.98±10.16	18.2±6.67	-2.56	0.011
HbA1c(%)	9.31±2.27	5.83±0.59	11.26	0.000
FBG(mmL/L)	9.28±2.99	5.32±0.99	9.7	0.000
TC(mmol/L)	5.16±0.95	4.7±1.17	-2.52	0.013
TG(mmol/L)	1.64±1.41	1.43±0.95	0.99	0.32
HDL-C(mmol/L)	1.18±0.34	1.47±0.33	-5.057	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.91±1.01	3.14±0.86	-1.43	0.155
FINS (pmol/L)	91.93±35.96	42.53±23.5	8.04	0.006
C-肽(ng/mL)	2.42±0.86	1.94±0.58	2.98	0.004
年龄(y)	63.93±10.3	61.17±12.92	1.17	0.089

表 2 OC 与各因素的相关关系分析结果

统计学指标	HbA1c	FBG	TC	TG	HDL-C	LDL-C	FINS	CP
r	-0.317	-0.285	0.107	-0.101	0.232	0.056	-0.192	0.140
p	0.000	0.000	0.183	0.283	0.003	0.483	0.094	0.217

以 OC 作为因变量,HbA1c、FBG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FINS、FCP 作为自变量,Logistic 回归分析显示 HbA1c 是血清 OC 的独立负性预测因子($OC=25.55-1.12HbA1c$),其中 $F=7.93,P=0.006$ 。

3 讨论

T2DM 的主要病因是由于胰岛素抵抗与胰岛 β 细胞功能退化,OC 为特异性的成骨细胞因子,对物质的代谢有重要的调控作用,血清 OC 水平与糖尿病患者的血糖水平、脂肪量明显相关。在维生素 K 和二氧化碳依赖性羧化酶作用下,OC 分子中 3 个谷氨酸残基被羧化为羧基谷氨酸,含未羧化谷氨酸残基的

OC 为羧化不全 OC。羧化不全 OC 可以通过诱导脂联素、胰岛素及细胞周期蛋白 D1 表达等提高胰岛素产量,促进组织对胰岛素的敏感性及脂肪的积累^[5]。而羧基化 OC 则通过诱导脂联素在脂肪细胞中的表达,提高胰岛素的敏感度,增强胰岛 β 细胞的功能^[6]。同时胰岛素对 OC 活性存在正反馈调节,成骨细胞上表达的胰岛素受体,可以通过两条途径对 OC 活性进行调节:(1)胰岛素通过成骨细胞,抑制 Twist(为 OC 合成的重要转录因子 Runx2 的抑制因子)的表达,进而促进骨钙素的合成^[7];(2)胰岛素通过抑制转录因子 FoxO1 活性,减少护骨素的合成,促进破骨细胞产

生,增加骨基质酸度,有利于非羧化 OC 生成,增强 OC 的活性^[8]。

大量横断面研究显示血清 OC 与糖代谢指标存在负相关关系,这种负相关也存在于 OC 水平与 HbA1c 之间^[9-11]。且在不同状态下(包括性别、年龄、体质指数、种族以及是否绝经等),OC 与糖代谢指标之间的变化趋势都不大受影响^[12]。OC 水平越高, β 细胞功能越好,且这种相关性可存在于不同糖耐量状态下及不同性别的人群中^[13-14]。本研究结果显示 T2DM 患者血清中 OC 水平明显低于健康对照组,OC 与 FBG、HbA1c 呈明显负相关关系,且 HbA1c 是 OC 的独立影响因素。这说明 OC 与一段时期内血糖浓度存在相关性,是一种长期保护糖脂代谢的物质,而不是短暂性分泌的因子^[15]。本研究没有发现 OC 与 FINS 和 FCP 的关系,这可能与病程或地区差异有关。

OC 作为激素可以调节脂肪代谢^[4]。最近研究发现,血清 OC 水平与糖尿病患者脂肪量明显相关,提示 OC 是血脂代谢的重要参与因子^[16]。LEE 等^[4] 研究认为,OC 本身可以引起血脂的变化,能阻止脂肪的累积,且 OC 与 TG 呈负相关关系;而本研究结果显示 OC 与 HDL-C 成明显正相关关系,与以前研究一致^[17]。这可能与 T2DM 患者胰岛素抵抗增加而引起肝脂酶活性增加,从而使 HDL-C 下降、TG 升高有关,并随糖尿病病程延长而更显著。而马小羽等^[15] 研究未发现 OC 与血脂存在关联。各研究结果的差异可能与种族差异、样本选择、病程等偏倚有关。

综上所述,本研究结果表明 T2DM 患者中 OC 水平明显降低;且 OC 水平与糖代谢、脂代谢十分密切。临床上应重视对 T2DM 患者进行 OC 监测,必要时尽早给予补充,以早期预防或延缓糖尿病并发症的出现。由于本研究样本量有限,且只来自上海地区,其结果并不能代表其他地区的 OC 状况,日后需要加大样本量并深入研究 T2DM 与骨标志物的关系,进一步从基因的角度阐述 T2DM 发病机制,为 T2DM 的诊断及治疗提供科学依据。

参考文献

- [1] 黄赞鸿,张惜铃,陈义杰,等.联合检测 Cys-c、Hcy 和 RBP 在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J].实用医学杂志,2017,33(2):292-295.
- [2] 侯清涛,李舍予,吕霞飞,等.维生素 D 受体基因多态性与 2 型糖尿病易患性的 Meta 分析[J].中国全科医学,2014(27):3225-3231.
- [3] JUNG C,OU Y C,YEUNG F,et al. Osteocalcin is incompletely spliced in non-osseous tissues[J]. Gene,2001,271(2):143-150.
- [4] LEE N K,SOWA H,HINOI E,et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. Cell,2007,

- 130(3):456.
- [5] SHI Y,YADAV V K,SUDA N et al. Dissociation of the neuronal regulation of bone mass and energy metabolism by leptin in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(51):20529-20533.
- [6] Hwang Y C,Jeong I K,AHN K J, et al. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle-aged male subjects[J]. Diabetes Metab Res Rev,2009,25(8):768-772.
- [7] FFLZELE K,RIDDLE R C,DIGIROLAMO D J,et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition[J]. Cell,2010,142(2):309-319.
- [8] FERRON M,WEI J,YOSHIZAWA T,et al. Insulin Signaling in Osteoblasts Integrates Bone Remodeling and Energy Metabolism[J]. Cell,2010,142(2):296-308.
- [9] KINDBLOM J M,OHLSSON C,LJUNGGREN Ö,et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men[J]. J Bone Miner Res,2010,25(12):785-791.
- [10] KANAZAWA I,YAMAGUCHI T,YAMAUCHI M,et al. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus[J]. Osteoporos Int,2011,22(5):1643-1644.
- [11] IKI M,TAMAKI J,FUJITA Y,et al. Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study[J]. Osteoporosis int,2012,23(2):761-770.
- [12] 刘冬梅,刘建民. 骨钙素对糖代谢的调控作用[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2015(2):97-102.
- [13] BAO Y Q,ZHOU M,ZHOU J,et al. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2011,38(1):50-54.
- [14] BAO Y,ZHOU M,LU Z,et al. Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2011,75(2):196-201.
- [15] 马小羽,洪虹,吕秀娟,等. 2 型糖尿病患者中骨钙素与糖脂代谢之间的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(9):749-751.
- [16] 段玉敏,王宾,王尚农. 2 型糖尿病患者血糖、动脉粥样硬化指标与血清骨钙素水平的相关性[J]. 山东医药,2010,50(25):68-69.
- [17] 张海军,闫晓光,卜宁宁,等. 2 型糖尿病患者骨钙素与血糖、血脂关系的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2014,35(9):1255-1257.