

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.010

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.010>

绝经后 2 型糖尿病患者骨转换标志物与糖化血红蛋白水平的相关性

张强, 王国娟, 司玮, 孙春萍, 刘皆, 胡国平, 吕芳, 马维青

(合肥市第一人民医院内分泌科, 合肥 230061)

[摘要] 目的: 探讨绝经后 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者骨转换标志物(bone turnover markers, BTMs)与糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平的关系, 分析高血糖对骨代谢的影响。方法: 选取 2016 年 1 至 12 月合肥市第一人民医院内分泌科收治的 59 例绝经后 T2DM 患者为研究对象, 根据 HbA1c 水平分为 A 组(HbA1c < 9.0%) 32 例和 B 组(HbA1c ≥ 9.0%) 27 例。比较两组间 I 型前胶原氨基端前肽(procollagen I N-terminal peptide, PINP)、I 型胶原蛋白 C 末端交联肽(type I collagen protein C-terminal crosslinking peptide, CTX)及相关资料的差异, 并对 BTMs 进行相关性分析。结果: B 组 PINP, CTX 水平均低于 A 组, 差异有统计学意义($P=0.022$, 0.020)。Pearson 相关性分析结果显示: PINP 与 HbA1c 呈负相关($r=-0.435$, $P=0.001$)。CTX 与 TC 呈负相关($r=-0.321$, $P=0.013$), 与 25-羟维生素 D(25 hydroxyvitamin D, 25-OHD)呈正相关($r=0.278$, $P=0.033$), 与 HbA1c 呈负相关($r=-0.390$, $P=0.002$)。分别以 PINP 及 CTX 为因变量, 以临床及生化指标为自变量, 进行多元线性回归, 只有 HbA1c 进入回归方程, 且 HbA1c 水平越高, PINP 及 CTX 值越低。结论: 绝经后 T2DM 患者随着 HbA1c 水平增高, 骨形成及骨吸收均减少, 整体骨转换水平降低。

[关键词] 2 型糖尿病; 绝经后; 糖化血红蛋白; 骨转换标志物

Correlation of bone turnover markers and glycosylated hemoglobin in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Qiang, WANG Guojuan, SI Wei, SUN Chunping, LIU Jie, HU Guoping, LÜ Fang, MA Weiqing

(Department of Endocrinology, First People's Hospital of Hefei, Hefei 230061, China)

Abstract **Objective:** To analyze the correlation of bone turnover markers (BTMs) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 59 postmenopausal women with T2DM were divided into group A (HbA1c < 9.0%, $n=32$) and group B (HbA1c ≥ 9.0%, $n=27$)

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-13

通信作者 (Corresponding author): 马维青, Email: maweiqingzr@126.com

基金项目 (Foundation item): 安徽省公益性研究联动计划 (15011d04065)。This work was supported by Anhui Provincial Public Welfare Research Linkage Plan, China (15011d04065).

according to glycosylated hemoglobin level. The differences of procollagen I N-terminal peptide (PINP) and type 1 collagen protein C-terminal crosslinking peptide (CTX) between the two groups were compared, and the correlation analysis of bone turnover markers was carried out. **Results:** PINP and CTX in group A were lower than those in group B, the difference was statistically significant ($P=0.022, 0.020$). Correlation analysis showed that PINP was negatively correlated with HbA1c ($r=-0.435, P=0.001$). CTX was negatively correlated with TC ($r=-0.321, P=0.013$), positively correlated with 25 hydroxyvitamin D (25-OHD) ($r=0.278, P=0.033$), and negatively correlated with HbA1c ($r=-0.390, P=0.002$). Multivariate stepwise regression analysis showed that PINP and CTX were all affected by HbA1c. **Conclusion:** With the increase of HbA1c level, postmenopausal women with T2DM decreased bone formation and bone absorption, and decreased overall bone turnover. By actively controlling blood glucose, it helps maintain bone turnover balance and improves bone quality, thereby reducing the risk of fracture.

Keywords type 2 diabetes mellitus; postmenopausal; glycosylated hemoglobin; bone turnover markers

随着我国社会经济发展及人口老龄化, 糖尿病患病率逐年增加, 流行病学调查^[1]显示我国成人中约有1.1亿糖尿病患者。糖尿病患者骨质疏松的发病率明显高于非糖尿病患者^[2]。传统的双能X线骨密度测定仅能反映骨量的变化, 不能完全代表骨质量。通过检测骨转换标志物(bone turnover markers, BTMs)能够了解骨代谢的状态, 评估骨折风险^[3]。绝经后的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者具有骨质疏松的多重危险因素, 是骨质疏松防治的重点人群。本研究选取绝经后T2DM患者, 根据HbA1c水平进行分组, 分析高血糖对骨形成标志物I型前胶原氨基端前肽(procollagen I N-terminal peptide, PINP)及骨吸收标志物I型胶原蛋白C末端交联肽(type I collagen protein C-terminal crosslinking peptide, CTX)的影响, 探讨BTMs在绝经后T2DM患者骨质疏松防治中的意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2016年1至12月在合肥市第一人民医院内分泌科住院的59例绝经后T2DM患者。纳入标准: 所有患者均符合1999年WHO糖尿病诊断标准并签署知情同意书。排除标准: 1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)及其他特殊类型糖尿病、妊娠期糖尿病、其他影响骨代谢的疾病(甲状旁腺功能亢进症及类风湿性关节炎等)、使用影响骨代谢的药物(阿仑膦酸钠、双磷酸盐等)及长期卧床的患者。按HbA1c水平将患者分为A组(HbA1c<9.0%)32例, B组(HbA1c≥9.0%)27例。

1.2 方法

所有受试者于清晨空腹采集外周静脉血, 分离血清或血浆, 避免溶血。美国BECKMAN DXC 800型全自动生化分析仪检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG), TG, TC。德国BIO-RAD D-10型高压液相分析仪测定HbA1c。ELISA法测定甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH), 25-羟维生素D(25 hydroxyvitamin D, 25-OHD), PINP及CTX。

1.3 统计学处理

用SPSS 24.0统计学软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组间均数比较用独立样本 t 检验, 正态分布资料相关分析采用Pearson相关性分析, 回归分析采用多元线性回归。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间临床资料比较

两组间年龄、BMI比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 两组间生化指标比较

两组间TG, TC, PTH, 25-OHD比较差异无统计学意义($P>0.05$)。B组FBG水平高于A组($P<0.01$, 表2)。

2.3 两组间BTMs比较

B组PINP, CTX水平均低于A组($P=0.022, 0.020$; 表3)。

表1 两组间临床资料比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of clinical data between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | 年龄/岁 | BMI/(kg·m ⁻²) |
|----|----------|------------|---------------------------|
| A组 | 32 | 57.3 ± 7.6 | 25.3 ± 4.3 |
| B组 | 27 | 56.9 ± 8.3 | 23.8 ± 3.3 |

表2 两组间生化指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of biochemical parameters between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | FBG/(mmol·L ⁻¹) | TG/(mmol·L ⁻¹) | TC/(mmol·L ⁻¹) | PTH/(pg·mL ⁻¹) | 25-OHD/(ng·mL ⁻¹) |
|----|----------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| A组 | 32 | 8.18 ± 3.22 | 2.09 ± 1.30 | 5.12 ± 1.54 | 28.12 ± 16.13 | 15.18 ± 4.79 |
| B组 | 27 | 13.08 ± 6.11* | 2.52 ± 1.60 | 5.36 ± 1.08 | 23.83 ± 10.81 | 14.53 ± 3.99 |

与A组比较, **P*<0.05。

Compared with group A, **P*<0.05.

表3 两组间骨转换标志物比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of bone turnover markers between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | PINP/(ng·mL ⁻¹) | CTX/(ng·mL ⁻¹) |
|----|----------|-----------------------------|----------------------------|
| A组 | 32 | 32.39 ± 4.56 | 0.31 ± 0.03 |
| B组 | 27 | 29.83 ± 3.58* | 0.29 ± 0.02* |

与A组比较, **P*<0.05。

Compared with group A, **P*<0.05.

2.4 相关分析

正态分布资料采用Pearson相关性分析结果显示, PINP与HbA1c呈负相关($r=-0.435$, $P=0.001$)。CTX与TC呈负相关($r=-0.321$, $P=0.013$), 与25-OHD呈正相关($r=0.278$, $P=0.033$), 与HbA1c呈负相关($r=-0.390$, $P=0.002$; 表4)。

2.5 多元线性回归分析

分别以PINP及CTX为因变量, 以上述临床及生化指标为自变量, 进行多元线性回归分析, 结果只有HbA1c均进入回归方程, 由Beta值看, HbA1c水平越高, PINP及CTX值越低(表5, 6)。

表4 BTMs相关因素分析

Table 4 Correlation analysis of bone turnover markers

| 相关因素 | PINP | | CTX | |
|--------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| FBG | -0.135 | 0.307 | -0.189 | 0.151 |
| TG | 0.202 | 0.126 | -0.064 | 0.627 |
| TC | -0.064 | 0.632 | -0.321 | 0.013 |
| PTH | -0.066 | 0.620 | -0.213 | 0.106 |
| 25-OHD | 0.234 | 0.074 | 0.278 | 0.033 |
| HbA1c | -0.435 | 0.001 | -0.390 | 0.002 |

表5影响PINP的多重线性回归分析

Table 5 Multiple linear regression analysis of PINP and HbA1c

| 项目 | B | SE | Beta | t | P |
|-------|--------|-------|--------|--------|-------|
| HbA1c | -0.766 | 0.210 | -0.435 | -3.643 | 0.001 |
| 常量 | 38.217 | 1.987 | — | 19.231 | 0.001 |

表6影响CTX的多重线性回归分析

Table 6 Multiple linear regression analysis of CTX and HbA1c

| 项目 | B | SE | Beta | t | P |
|-------|--------|-------|--------|--------|-------|
| HbA1c | -0.005 | 0.001 | -0.390 | -3.201 | 0.002 |
| 常量 | 0.346 | 0.014 | — | 24.697 | 0.001 |

3 讨论

骨质疏松是一种全身性骨量减少、骨组织微细结构被破坏、骨脆性增加和易于骨折的疾病。糖尿病患者由于胰岛素绝对或相对缺乏引起糖、蛋白质、脂肪代谢紊乱,钙、磷、镁等微量元素代谢障碍导致骨矿物质含量减少,容易合并骨质疏松。目前认为T1DM可降低骨密度,导致骨质疏松^[4],T2DM对骨密度的影响仍存在争论,但T2DM患者骨折风险明显增加^[5],因此单纯通过骨密度测定不能完全反映T2DM患者的骨质量。BTMs是骨组织本身的代谢(分解与合成)产物,根据其在骨重建过程中的作用不同可分为骨形成标志物与骨吸收标志物,前者为成骨细胞活动及骨形成时的代谢产物,后者为破骨细胞活动及骨吸收时的代谢产物。通过检测血液中BTMs的水平可以反映骨转换类型及骨重建水平、评估骨折风险^[3]。

PINP是由成骨细胞合成分泌的I型胶原被蛋白酶裂解的代谢产物,其受昼夜节律及饮食的影响小且不受激素的影响,是反映骨形成较为特异及灵敏的指标^[6-7]。CTX是破骨细胞在骨吸收过程中的特异性降解产物,是反映骨吸收的良好指标。有研究^[8]表明在健康绝经后妇女中PINP及CTX水平随年龄变化,50岁开始逐渐升高,70岁后逐渐下降。而在T2DM患者中PINP及CTX显著低于正常对照组,且与HbA1c水平呈负相关^[9],提示T2DM患者存在较低的骨转换水平,其机制尚不明确。高血糖可能通过抑制成骨细胞分化及促进成骨细胞凋亡来影响骨形成过程^[10]。长期高血糖会导致糖基化终末产物(advanced glycation end-

products, AGEs)在循环及骨组织中堆积,氧化应激可导致骨组织加速老化,骨质量下降,从而增加骨折的风险^[11]。本研究选取绝经后T2DM患者,根据HbA1c水平分为A组(HbA1c<9.0%),B组(HbA1c≥9.0%),B组PINP,CTX水平均低于A组,相关分析显示PINP与CTX均与HbA1c呈负相关,多元回归分析显示PINP及CTX均受HbA1c影响,HbA1c水平越高,PINP及CTX水平越低,提示绝经后T2DM患者随着HbA1c水平增高,骨形成及骨吸收均减少,整体骨转换水平降低。有研究^[12]表明高TC水平与绝经前女性骨质疏松有关,本研究相关分析显示CTX与TC呈负相关,提示高TC可能通过影响骨吸收过程来增加骨质疏松的风险。维生素D在体内的主要作用是调节钙磷平衡及维持骨骼健康,维生素D缺乏会导致骨质疏松及增加骨折风险。本研究显示CTX与25-OHD呈正相关,而PINP与25-OHD无相关性,提示维生素D可能主要在骨吸收过程中发挥作用,具体机制有待进一步研究。

近年来基于BTMs与糖尿病相关的研究很多,包括PINP,CTX、骨钙素(osteocalcin, OC)等,但不同的研究采用的检测方法、试剂盒及参考值范围均不统一,且影响BTMs的因素众多,包括年龄、性别、饮食结构、运动习惯、糖尿病病程及并发症情况等,导致很多研究结果之间存在很大的异质性。因此针对高危人群应该联合监测骨密度及BTMs,更全面反映骨质量,从而更好预测骨折发生风险,早期干预,早期治疗。

综上所述,绝经后T2DM患者持续高血糖可能通过抑制成骨细胞分化、促进成骨细胞凋亡以及产生AGEs来影响骨代谢。本研究结果提示积极

控制血糖可能有助于维持骨转换平衡, 提高骨质量, 从而减少发生骨折的风险, 但考虑到研究样本量较小, 随访时间较短, 有待于进一步的临床观察来提供更多依据。

参考文献

1. Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
2. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, et al. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults[J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(4): 596-603.
3. Garnero P. Bone markers in osteoporosis[J]. Curr Osteoporos Rep, 2009, 7(3): 84-90.
4. Joshi A, Varthakavi P, Chadha M, et al. A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus[J]. J Osteoporos, 2013, 2013: 397814.
5. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al. Fracture risk in type 2 diabetes: current perspectives and gender differences[J]. Int J Endocrinol, 2016, 2016: 1615735.
6. Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, et al. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements[J]. Bone, 2002, 30(6): 886-890.
7. Koivula MK, Risteli L, Risteli J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum[J]. Clin Biochem, 2012, 45(12): 920-927.
8. Hu WW, Zhang Z, He JW, et al. Establishing reference intervals for bone turnover markers in the healthy shanghai population and the relationship with bone mineral density in postmenopausal women[J]. Int J Endocrinol, 2013, 2013: 513925.
9. Farr JN, Drake MT, Amin S, et al. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(4): 787-795.
10. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis[J]. Endocr Rev, 2010, 31(3): 266-300.
11. Sroga GE, Vashishth D. Effects of bone matrix proteins on fracture and fragility in osteoporosis[J]. Curr Osteoporos Rep, 2012, 10(2): 141-150.
12. Jeong TD, Lee W, Choi SE, et al. Relationship between serum total cholesterol level and serum biochemical bone turnover markers in healthy pre- and postmenopausal women[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 398397.

本文引用: 张强, 王国娟, 司玮, 孙春萍, 刘皆, 胡国平, 吕芳, 马维青. 绝经后2型糖尿病患者骨转换标志物与糖化血红蛋白水平的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(12): 2571-2575. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.010

Cite this article as: ZHANG Qiang, WANG Guojuan, SI Wei, SUN Chunping, LIU Jie, HU Guoping, LÜ Fang, MA Weiqing. Correlation of bone turnover markers and glycosylated hemoglobin in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(12): 2571-2575. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.010