

## 血清羧化不全骨钙素水平与 2 型糖尿病患者心血管危险因素的关系研究

刘彩成, 蓝 剑, 张 瑜

**【摘要】** 目的 分析血清羧化不全骨钙素水平与 2 型糖尿病患者心血管危险因素的关系。方法 选择 2013—2016 年榆林市第一医院绥德医院收治的 2 型糖尿病患者 250 例作为研究组, 选取同期体检健康者 300 例作为对照组。比较两组受试者一般资料和生化检查指标, 血清羧化不全骨钙素与 2 型糖尿病患者心血管危险因素的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。结果 两组受试者身高、体质量、体质指数 (BMI)、体脂率及体力活动不足者所占比例比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 研究组患者腰围、腰臀比大于对照组, 收缩压、舒张压、吸烟率和饮酒率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。研究组患者血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)、LDL/高密度脂蛋白 (HDL)、TC/HDL、极低密度脂蛋白 (VLDL)、空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS) 水平及胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 高于对照组, 血清 HDL 和羧化不全骨钙素水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组受试者血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。Pearson 相关性分析结果显示, 血清羧化不全骨钙素水平与 2 型糖尿病患者 BMI ( $r = -0.303$ )、体脂率 ( $r = -0.307$ ) 呈负相关, 与舒张压 ( $r = 0.448$ ) 呈正相关 ( $P < 0.05$ )。结论 血清羧化不全骨钙素水平与 2 型糖尿病患者 BMI、体脂率及舒张压有关。

**【关键词】** 糖尿病, 2 型; 羧化不全骨钙素; 心血管疾病; 危险因素

**【中图分类号】** R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.05.010

刘彩成, 蓝剑, 张瑜. 血清羧化不全骨钙素水平与 2 型糖尿病患者心血管危险因素的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (5): 36-39. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

LIU C C, LAN J, ZHANG Y. Relationship between serum under-carboxylated osteocalcin level and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (5): 36-39.

### Relationship between Serum Under-carboxylated Osteocalcin Level and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus LIU Cai-cheng, LAN Jian, ZHANG Yu

Department of Cardiovascular Medicine, Suide Hospital of the First Hospital of Yulin, Yulin 718000, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship between serum under-carboxylated osteocalcin level and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** From 2013 to 2016 in Suide Hospital of the First Hospital of Yulin, a total of 250 patients with type 2 diabetes mellitus were selected as study group, 300 healthy people admitted to this hospital for physical examination were selected as control group. General information and biochemical examination results were compared between the two groups, and Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between serum under-carboxylated osteocalcin level and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. **Results** No statistically significant differences of height, weight, BMI, body fat percentage or proportion of patients with poor physical activity was found between the two groups ( $P > 0.05$ ); waistline and WHR of study group were statistically significantly larger than those of control group, SBP, DBP, smoking rate and drinking rate of study group were statistically significantly higher than those of control group ( $P < 0.05$ ). Serum levels of TC, TG, LDL, LDL/HDL, TC/HDL, VLDL, FPG and FINS, and HOMA-IR of study group were statistically significantly higher than those of control group, while serum levels of HDL and under-carboxylated osteocalcin of study group were statistically significantly lower than those of control group ( $P < 0.05$ ); no statistically significant differences of serum hs-CRP level was found between the two groups ( $P > 0.05$ ). Pearson correlation analysis results showed that, serum under-carboxylated osteocalcin level was negatively correlated with BMI ( $r = -0.303$ ) and body fat percentage ( $r = -0.307$ ), respectively, was positively correlated with DBP ( $r = 0.448$ ) in patients with type 2 diabetes mellitus ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum under-carboxylated osteocalcin level is closely correlated with BMI, body fat percentage and DBP in patients with type 2 diabetes mellitus, respectively.

**【Key words】** Diabetes mellitus, type 2; Under-carboxylated osteocalcin; Cardiovascular diseases; Risk factors

骨钙素是由成骨细胞和成牙质骨细胞合成的特殊类型骨蛋白,成熟的骨钙素包含 49 个氨基酸,人体中骨钙素常以羧基化骨钙素和羧化不全骨钙素两种形式存在<sup>[1-3]</sup>。羧基化骨钙素与钙离子结合可形成羟基磷灰石,聚集于骨基质中并参与成骨过程<sup>[4]</sup>及促进破骨细胞成熟<sup>[5]</sup>。生理学研究表明,大部分骨钙素沉积在骨基质中,少部分骨钙素会进入血液循环,故血骨钙素水平可作为反映成骨细胞活性及骨质矿化的特殊标志物。近年研究发现,羧化不全骨钙素参与调节机体能量代谢,如调节脂肪含量、促进胰岛 B 细胞增殖分泌胰岛素、增强胰岛素敏感性及糖耐量等<sup>[6-7]</sup>。临床研究显示,当羧化不全骨钙素与羧基化骨钙素比值降低时,空腹血糖(FPG)升高及胰岛素抵抗增加,进而导致 2 型糖尿病发生风险升高<sup>[8-10]</sup>。有研究显示,血清骨钙素水平与 2 型糖尿病患者外周动脉粥样硬化密切相关<sup>[11]</sup>。目前,血清羧化不全骨钙素水平与心血管危险因素关系的直接证据有限。本研究旨在分析血清羧化不全骨钙素水平与 2 型糖尿病患者心血管危险因素的关系,现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1) 年龄 > 18 岁; (2) 未合并影响骨钙素代谢的疾病,如甲状旁腺、肾脏疾病; (3) 临床资料完整。

1.1.2 排除标准 (1) 合并严重肝脏、肾脏、甲状旁腺及甲状腺疾病者; (2) 近期服用影响骨钙素代谢药物者,如维生素 D、双磷酸盐、皮质醇、雌激素、他莫西非、降钙素等。

1.2 研究对象 选取 2013—2016 年榆林市第一医院绥德医院收治的 2 型糖尿病患者 250 例作为研究组,均符合 1999 年世界卫生组织制定的 2 型糖尿病诊断标准,其中男 156 例,女 94 例;年龄 33~83 岁,平均年龄(57.7±6.3)岁。选取同期体检健康者 300 例作为对照组,其中男 188 例,女 112 例;年龄 32~80 岁,平均年龄(57.4±6.1)岁。两组受试者性别( $\chi^2=0.686$ )、年龄( $t=0.112$ )比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究获得医院医学伦理委员会审核批准,所有患者及其家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 方法

1.3.1 一般资料收集方法 记录两组受试者体格检查

结果,包括身高、体质量、腰围、臀围、体脂率,并计算体质指数(BMI)和腰臀比;两组受试者静坐 10 min 后采用欧姆龙 HEM-7220 电子血压计测量血压,重复测量 3 次取平均值;记录两组受试者吸烟(吸烟 > 10 支/d)、饮酒(饮白酒量 > 50 g/d)及体力活动不足(运动时间 < 3 d/周且 < 0.5 h/次)情况。

1.3.2 生化指标检测方法 健康体检者于体检当天、2 型糖尿病患者于入院后第 2 天清晨采集空腹静脉血,4 000 r/min 离心 10 min,收集血清,冻存于 -70℃ 环境下。采用酶比色法检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)水平,仪器为 ES-380 全自动生化分析仪,并计算 LDL/HDL、TC/HDL 及极低密度脂蛋白(VLDL),其中 VLDL = TG/5;采用血糖仪检测 FPG;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测空腹胰岛素(FINS)、超敏 C 反应蛋白及羧化不全骨钙素水平,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FINS \times FPG / 22.5$ 。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两独立样本  $t$  检验;计数资料分析采用  $\chi^2$  检验;血清羧化不全骨钙素水平与心血管危险因素的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组受试者一般资料比较 两组受试者身高、体质量、BMI、体脂率及体力活动不足者所占比例比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );研究组患者腰围、腰臀比大于对照组,收缩压、舒张压、吸烟率和饮酒率高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,见表 1)。

2.2 两组受试者生化指标比较 研究组患者血清 TC、TG、LDL、LDL/HDL、TC/HDL、VLDL、FPG、FINS 水平及 HOMA-IR 高于对照组,血清 HDL 和羧化不全骨钙素水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );两组受试者血清 hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,见表 2)。

2.3 血清羧化不全骨钙素水平与 2 型糖尿病患者心血管危险因素的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,血清羧化不全骨钙素水平与 2 型糖尿病患者 BMI、体脂率呈负相关,与舒张压呈正相关( $P < 0.05$ ,见表 3)。

表 1 两组受试者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	身高 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	体质量 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	腰围 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	腰臀比 ( $\bar{x} \pm s$ )	体脂率 ( $\bar{x} \pm s$ , %)	收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	吸烟 [n(%)]	饮酒 [n(%)]	体力活 动不足 [n(%)]
对照组	300	62.2 ± 14.7	162.1 ± 7.3	23.6 ± 4.9	84.3 ± 10.8	0.86 ± 0.09	31.7 ± 6.4	118 ± 13	76 ± 9	82(27.3)	78(26.0)	168(56.0)
研究组	250	64.5 ± 16.6	160.2 ± 9.6	25.1 ± 5.6	90.2 ± 13.6	0.92 ± 0.18	32.4 ± 5.8	147 ± 22	87 ± 14	90(36.0)	116(46.4)	130(52.0)
t(χ <sup>2</sup> )值		0.123	0.069	0.697	2.224	2.131	0.214	2.152	2.314	2.011 <sup>a</sup>	2.117 <sup>a</sup>	0.149 <sup>a</sup>
P值		0.876	0.964	0.504	0.029	0.034	0.756	0.031	0.025	0.042	0.036	0.807

注: BMI = 体质指数; 1 mm Hg = 0.133 kPa; <sup>a</sup> 为 χ<sup>2</sup> 值

表 2 两组受试者生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of biochemical examination results between the two groups

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	LDL/HDL	TC/HDL	VLDL (mmol/L)	FPG (mmol/L)	FINS (mU/L)	hs-CRP (ng/L)	羧化不 全骨钙素 (μg/L)	HOMA-IR
对照组	300	4.97 ± 0.88	1.28 ± 0.21	1.62 ± 0.47	2.85 ± 0.72	2.3 ± 0.9	3.7 ± 1.2	0.28 ± 0.21	5.3 ± 1.0	13.5 ± 6.9	2.7 ± 1.1	2.5 ± 1.4	3.0 ± 2.7
研究组	250	5.75 ± 1.21	1.61 ± 0.27	1.07 ± 0.38	3.30 ± 0.81	3.3 ± 1.6	4.9 ± 1.8	0.34 ± 0.18	9.5 ± 3.0	16.3 ± 7.6	3.3 ± 3.2	1.4 ± 1.5	6.7 ± 3.7
t值		2.652	2.876	2.741	2.341	2.319	2.001	2.016	12.324	2.166	0.615	2.602	2.309
P值		0.008	0.005	0.006	0.021	0.024	0.047	0.041	<0.001	0.033	0.602	0.012	0.028

注: TC = 总胆固醇, TG = 三酰甘油, HDL = 高密度脂蛋白, LDL = 低密度脂蛋白, VLDL = 极低密度脂蛋白, FPG = 空腹血糖, FINS = 空腹胰岛素, hs-CRP = 超敏 C 反应蛋白, HOMA-IR = 胰岛素抵抗指数

表 3 血清羧化不全骨钙素水平与 2 型糖尿病患者心血管危险因素的相关性分析

Table 3 Correlation between serum under-carboxylated osteocalcin level and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus

BMI		腰围		腰臀比		体脂率		收缩压		舒张压		TC			
r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值		
-0.303	0.033	-0.211	0.137	-0.178	0.298	-0.307	0.045	0.016	0.886	0.448	0.003	-0.178	0.562		
TG		LDL		HDL		LDL/HDL		TC/HDL		FPG		FINS		HOMA-IR	
r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
-0.211	0.437	-0.126	0.672	0.115	0.664	-0.101	0.686	-0.144	0.559	-0.283	0.076	-0.156	0.562	-0.182	0.414

### 3 讨论

骨钙素是一种维生素 K 和维生素 D 依赖性钙结合蛋白, 主要包括羟化不全骨钙素和羟化骨钙素两种形式, 在酸性环境下, 羟化骨钙素脱羧形成羧化不全骨钙素。临床研究显示, 糖尿病患者骨钙素水平明显降低, 提示高血糖可能会抑制骨钙素合成<sup>[12-14]</sup>; 可能机制为高血糖抑制胰岛素分泌, 导致成骨细胞表达的胰岛素受体结合能力减弱, 从而降低成骨细胞数量并减弱其功能, 导致骨钙素合成减少<sup>[15]</sup>。动物实验表明, 敲除骨钙素基因的小鼠会发生肥胖、TG 水平升高、糖耐量受损、胰岛素分泌减少、胰岛素敏感性降低; 分析原因可能为低水平骨钙素会导致脂肪细胞中脂联素过度表达, 进而引起脂肪堆积<sup>[4]</sup>。本研究结果显示, 2 型糖尿病患者血清羧化不全骨钙素水平低于健康人群, 与其他研究结果相一致<sup>[12-14]</sup>。

动物实验表明, 骨钙素主要以羧化不全骨钙素形式发挥生物学作用<sup>[4]</sup>; 但临床对人体内骨钙素生物活性形式持有不同观点, IKI 等<sup>[12]</sup>研究认为与糖代谢指标及胰

岛素抵抗相关的骨钙素是羧化不全骨钙素。SAIEEM 等<sup>[16]</sup>研究显示, 血清骨钙素水平与代谢综合征患者 BMI、腰围、TG 呈负相关; FERNANDEZ-REAL 等<sup>[17]</sup>研究显示, 肥胖患者通过减轻体质量可提高血清骨钙素水平, 控制饮食、加强运动后, 血清骨钙素水平与 TG 呈负相关。YANG 等<sup>[18]</sup>研究显示, 骨钙素水平与绝经后代谢综合征患者血压密切相关。刘桂莉等<sup>[19]</sup>研究表明, 骨钙素水平不仅与肥胖、糖代谢有关, 还与血压有关。本研究结果显示, 血清羧化不全骨钙素水平与 2 型糖尿病患者 BMI、体脂率呈负相关, 与舒张压呈正相关; 分析原因为 BMI 和体脂率升高的 2 型糖尿病患者体内脂肪组织含量增加, 一方面会影响糖代谢、抑制胰岛素分泌, 另一方面会降低成骨细胞对胰岛素的敏感性, 从而导致羧化不全骨钙素水平降低。舒张压升高、外周血管阻力增大可引起血管及内皮细胞神经-炎性因子应答, 从而调节胰岛素及其相关因子合成, 进而影响羧化不全骨钙素水平。本研究结果还显示, 血清羧化不全骨钙素水平与血脂指标间无直线相关关系, 与 SAIEEM 等<sup>[16]</sup>、

FERMANDEZ-REAL 等<sup>[17]</sup>研究结果不一致, 分析其原因可能与研究对象选取标准不同有关。

综上所述, 血清羧化不全骨钙素与 2 型糖尿病患者 BMI、体脂率及舒张压有关, 但血清羧化不全骨钙素调节能量及血压的具体作用机制仍需进一步研究证实。

作者贡献: 刘彩成进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责; 蓝剑、张瑜进行试验实施、评估、资料收集; 刘彩成进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 李艳敏, 张会娟. 女性 2 型糖尿病患者血糖控制与骨钙代谢相关指标的关系 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28 (5): 763 - 765. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006 - 5725. 2012. 05. 029.
- [2] SCHWETZ V, PIEBER T, OBENNAYER - PIETSH B. The endocrine role of the skeleton: Background and clinical evidence [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166 (17): 959 - 967. DOI: 10. 1530/EJE - 12 - 0030.
- [3] 胡新永, 殷力, 陈建文, 等. 牵张应力对成骨细胞骨钙素基因表达和增殖的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29 (6): 1163 - 1166. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001 - 9030. 2012. 06. 060.
- [4] VILLAFÁN - BERNAL J R, SÁNCHEZ - ENRÍQUEZ S, MUÑOZ - VALLE J F, et al. Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes (Review) [J]. Int J Mol Med, 2011, 28 (6): 283 - 293. DOI: 10. 3892/ijmm. 2011. 706.
- [5] ISHIDA M, AMANO S. Osteocalcin fragment in bone matrix enhances osteoclast maturation at a late stage of osteoclast differentiation [J]. J Bone Miner Metab, 2004, 22 (12): 415 - 429.
- [6] 刘蕊, 刘湘源. 骨标志物检测在预测糖皮质激素诱发自身免疫疾病骨质疏松中的意义 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20 (7): 728 - 731. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006 - 7108. 2014. 07. 002.
- [7] FERRON M, HINOI E, KARSENTY G, et al. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild - type mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA 2008, 105 (9): 5266 - 5270. DOI: 10. 1073/pnas. 0711119105.
- [8] VILLAFÁN - BERNAL J R, LLAMAS - COVARRUBIAS M A, MUÑOZ - VALLE J F, et al. A cut - point value of uncarboxylated to carboxylated index is associated with glycemic status markers in type 2 diabetes [J]. J Investig Med, 2014, 62 (1): 33 - 36. DOI: 10. 2310/JIM. 0000000000000015.
- [9] SARKAR P D, CHOUDHURY A B. Relationships between serum osteocalcin levels versus blood glucose, insulin resistance and markers of systemic inflammation in central Indian type 2 diabetic patients [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17 (12): 1631 - 1635.
- [10] HWANG Y C, JEONG I K, AHN K J, et al. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level [J]. Osteoporos Int, 2012, 23 (7): 1337 - 1342. DOI: 10. 1007/s00198 - 011 - 1679 - x.
- [11] KANAZAWA I, YAMAGUCHI T, YAMAMOTO M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 94 (13): 45 - 49. DOI: 10. 1210/jc. 2008 - 1455.
- [12] 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]. Osteoporos Int, 2012, 23 (2): 761 - 770. DOI: 10. 1007/s00198 - 011 - 1600 - 7.
- [13] SEBASTIANSKI M, MAKOWSKY M J, DORGAN M, et al. Paradoxically lower prevalence of peripheral arterial disease in South Asians: a systematic review and meta - analysis [J]. Heart, 2014, 100 (2): 100 - 105. DOI: 10. 1136/heartjnl - 2013 - 303605.
- [14] COSTA A G, WALKER M D, ZHANG C A, et al. Circulating sclerostin levels and markers of bone turnover in Chinese - American and white women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (12): 4736 - 4743. DOI: 10. 1210/jc. 2013 - 2106.
- [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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000 - 6699. 2014. 09. 007.
- [16] SAIEM U, MOSIEY T H Jr, KUIHO I J. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance adipokine levels and the presence of metabolic syndrome [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30 (7): 1474 - 1478. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 110. 204859.
- [17] FERNADEI - REAL J M, IZGUIERDO M, ORTEGA F, et al. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion sensitivity and disposal with hypocaloric diet and resistance training [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94 (1): 237 - 245. DOI: 10. 1210/jc. 2008 - 0270.
- [18] YANG R, MA X, PAN X, et al. Serum osteocalcin levels in relation to metabolic syndrome in Chinese postmenopausal women [J]. Menopause, 2013, 20 (5): 548 - 553. DOI: 10. 1097/GME. 0b013e318271b1da.
- [19] 刘桂莉, 李双蕾, 梁媛, 等. 代谢综合征患者骨钙素水平及其相关因素研究 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2016, 13 (1): 92 - 95.

(收稿日期: 2017 - 02 - 12; 修回日期: 2017 - 05 - 20)

(本文编辑: 谢武英)