

引用本文:邢时妹,曹永红,戴武.绝经后女性2型糖尿病病人骨钙素水平与糖尿病肾脏病的相关性研究[J].安徽医药,2022,26(9):1818-1821.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.09.028.

◇临床医学◇



绝经后女性2型糖尿病病人骨钙素水平与糖尿病肾脏病的相关性研究

邢时妹,曹永红,戴武

作者单位:合肥市第二人民医院、安徽医科大学附属合肥医院内分泌科,安徽 合肥 230011

通信作者:戴武,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为内分泌与代谢病,Email:daiwuhf@126.com

基金项目:合肥市卫生健康应用医学研究项目(合卫科教[2019]172号);安徽医科大学校科研基金项目(2020xkj247)

摘要: **目的** 探讨绝经后女性2型糖尿病(T2DM)病人骨钙素水平与糖尿病肾脏病(DKD)之间的相关性。**方法** 选取2018年5月至2019年6月在合肥市第二人民医院广德路院区住院的绝经后女性T2DM病人203例,根据尿白蛋白与肌酐比值(UACR)水平分为正常白蛋白尿组(N-DKD组,138例,UACR<30 mg/g),DKD组(65例,UACR≥30 mg/g)。检测并比较两组病人临床、生化指标及骨钙素水平的差异,同时进行多因素logistic回归分析探索DKD与骨钙素的相关性。**结果** 两组间病程、体质质量指数(BMI)、尿酸、骨钙素及25羟维生素D₃[25(OH)D₃]比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中DKD组病程11(6,16)年、BMI(25.51±3.72)kg/m²、尿酸331(270,400)μmol/L明显高于N-DKD组[9(3,12)年、(24.40±3.55)kg/m²和284(243,329)μmol/L]($P<0.05$),而DKD组骨钙素(12.28±4.88)μg/L、25(OH)D₃(13.89±3.60)μg/L明显低于N-DKD组[(14.23±4.68)μg/L、(16.56±6.61)μg/L]($P<0.05$),其他临床、生化和骨代谢指标差异无统计学意义($P>0.05$);DKD组骨钙素下降者所占比例66.2%(43/65)明显大于N-DKD组50.7%(70/138)($P<0.05$);骨钙素水平下降组UACR 12.30(5.85,62.08)mg/g明显高于骨钙素正常组7.95(3.15,29.75)mg/g($P<0.05$);多因素logistic回归分析显示:骨钙素、25(OH)D₃是2型DKD的保护性因素[OR=0.91,95%CI:(0.85,0.97);OR=0.92,95%CI:(0.85,0.98)]。**结论** 骨钙素是绝经后女性2型DKD保护性因素。

关键词: 糖尿病肾病; 绝经后期; 2型糖尿病; 骨钙素

Correlation between serum osteocalcin level and diabetic kidney disease in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus

XING Shimei, CAO Yonghong, DAI Wu

Author Affiliation: Department of Endocrinology, The Second People's Hospital of Hefei, Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230011, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum osteocalcin (OC) level and diabetic kidney disease (DKD) in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Two hundred and three postmenopausal women with T2DM in Hefei Second People's Hospital from May 2018 to June 2019 were selected and assigned into two groups: T2DM patients with normal albuminuria Group (N-DKD Group, $n = 138$, UACR<30 mg/g) and DKD patients Group (DKD Group, $n = 65$, UACR≥30 mg/g) according to urine albuminuria-to-creatinine ratio (UACR) level. The differences in clinical data, biochemical indicators and OC levels between the two groups were detected and compared, and the correlation between DKD and OC was analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** There were significant differences in the course of disease, body mass index (BMI), uric acid (UA), OC and 25-hydroxy vitamin D₃ [25(OH)D₃] between the two groups ($P<0.05$), of which the course of the DKD group was 11 (6, 16) years, BMI (25.51±3.72) kg/m² and UA 331 (270, 400) μmol/L were significantly higher than those in N-DKD Group [9 (3, 12) years, (24.40±3.55) kg/m² and 284 (243, 329) μmol/L] ($P<0.05$), OC (12.28±4.88) ng/ml and 25(OH)D₃ (13.89±3.60) μg/L in DKD Group were significantly lower than those in N-DKD Group [(14.23±4.68) μg/L and (16.56±6.61) μg/L] ($P<0.05$), there were no significant differences in other clinical, biochemical and bone metabolism indexes ($P>0.05$). The proportion of OC decreased 66.2% (43/65) in DKD Group was higher than that in N-DKD Group 50.7% (70/138), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). UACR of OC decreased group [12.30 (5.85, 62.08) mg/g] was higher than that of OC normal group [7.95 (3.15, 29.75) mg/g], and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The results of multivariate logistic regression analysis indicated that OC and 25(OH)D₃ were protective factors for DKD [OR=0.91, 95%CI:(0.85, 0.97); OR=0.92, 95%CI:(0.85, 0.98)]. **Conclusion** OC is a protective factor for postmenopausal women with type 2 diabetic kidney disease.

Key words: Diabetic nephropathies; Postmenopause; Type 2 diabetes mellitus; Osteocalcin

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是常见的糖尿病慢性并发症之一,也是导致慢性肾衰竭和糖尿病病人死亡的主要原因^[1]。2型糖尿病(T2DM)向DKD的演变最初是从尿白蛋白排泄量(微量白蛋白尿)的轻微增加到肾小球滤过率越来越高的大量白蛋白尿,最终恶化为以肾小球硬化和肾小管间质纤维化为病理特征的晚期肾病^[2]。

骨骼是人体重要的内分泌器官,会分泌多种激素并系统性地调节其他器官的功能,其中骨钙素就是骨源性体液因子之一^[3-4]。目前,横断面研究已经显示低水平骨钙素与较高的糖尿病患病率之间存在显著关联^[5],但目前关于骨钙素与DKD相关性的研究报道较少。因此,本研究拟通过横断面调查探讨骨钙素水平与绝经后女性DKD的相关性,为绝经后女性DKD的早期防治提供临床资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年5月至2019年6月在合肥市第二人民医院广德路院区内分泌科住院的绝经后女性T2DM病人203例进行横断面调查研究。入组标准:203例均参照世界卫生组织(WHO)1999年修订的糖尿病诊断与分型标准。排除标准:有糖尿病急性并发症,有肾脏疾病史或近期尿路感染,有长期吸烟、饮酒史,有长期卧床史,有肝功能异常、肿瘤、风湿性或类风湿性疾病,有其他内分泌疾病(包括甲状腺或甲状旁腺疾病、生长激素水平异常、肾上腺皮质功能异常等),有服用激素等影响骨代谢的药物,近2年内有骨折,有骨质疏松家族史。每例入选病人均签署入组知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 研究方法 记录病人的年龄、绝经时间、糖尿病病程和目前药物使用情况。测量身高、体质量,并计算体质量指数(BMI)。所有病人均于入院第2天清晨空腹(禁食10~12 h)抽取血样,完善生化、免疫指标检测,包括:空腹血糖,三酰甘油,总胆固醇,高密度脂蛋白(HDL),低密度脂蛋白(LDL),尿酸,血钙,血磷,碱性磷酸酶(ALP),糖化血红蛋白(HbA1c),空腹C肽,甲状旁腺激素(PTH),25羟维生素D₃[25(OH)D₃],β胶原降解产物(β-CTX),I型胶原氨基延长肽(PINP),骨钙素。留取随机尿液检测尿白蛋白与肌酐比值(UACR)。

1.3 分组 参考《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》,3~6个月内2次UACR≥30 mg/g可诊断为DKD。203例病人按照UACR水平分为两组:(1)正常白蛋白尿组(N-DKD组,138例);(2)DKD组(65例)。

1.4 统计学方法 应用SPSS 23.0软件进行统计。

用 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,采用两独立样本 t 检验比较两组间数据;以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示偏态分布,采用Wilcoxon符号秩检验。计数资料用率表示,采用 χ^2 检验。采用Enter法多因素logistic回归分析探索UACR的影响因素。检验水准为0.05。

2 结果

2.1 两组一般资料、生化指标和骨代谢相关指标比较 两组年龄、绝经时间、HbA1c、空腹血糖、空腹C肽、三酰甘油、总胆固醇、HDL、LDL、血钙、血磷、ALP、PTH、PINP、β-CTX均差异无统计学意义($P>0.05$);而DKD组较N-DKD组病程、BMI、尿酸明显增高($P<0.05$),25(OH)D₃、骨钙素明显下降($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组间骨钙素异常比例比较 以骨钙素水平是否低于正常参考值低限15 μg/L进行统计分析(化学发光法检测正常绝经后骨钙素水平为15.00~46.00 μg/L),结果显示DKD组和N-DKD组骨钙素异常比例分别为66.2%(43/65)、50.7%(70/138),DKD组下降者所占比例明显增大($\chi^2=4.26, P=0.039$)。

2.3 不同骨钙素水平间的UACR比较 以骨钙素水平是否低于正常参考值低限15 μg/L进行分组,分为骨钙素下降组113例和骨钙素正常组90例,结果显示骨钙素下降组、骨钙素正常组UACR分别为12.30(5.85, 62.08)mg/g、7.95(3.15, 29.75)mg/g,骨钙素下降组UACR明显升高($Z=3.15, P=0.002$)。

2.4 2型DKD危险因素分析 以有无DKD为因变量(1=有DKD, 0=无DKD),以单因素分析中 $P<0.05$ 的因素为自变量,进行多因素logistic回归分析,结果显示25(OH)D₃、骨钙素是2型DKD的保护性因素,病程、尿酸是其危险因素。见表2。

表2 绝经后女性2型糖尿病203例发生糖尿病肾脏病危险因素分析

自变量	β 值	标准误	P 值	OR值	95%CI
病程	0.063	0.025	0.012	1.07	(1.01, 1.12)
BMI	0.032	0.048	0.500	1.03	(0.94, 1.14)
尿酸	0.005	0.002	0.014	1.01	(1.00, 1.01)
25(OH)D ₃	-0.089	0.037	0.015	0.92	(0.85, 0.98)
骨钙素	-0.096	0.036	0.007	0.91	(0.85, 0.97)

注: BMI为体质量指数, 25(OH)D₃为25羟维生素D₃。

3 讨论

DKD的患病人数正在显著增加。《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》^[6]中提出年龄、吸烟、收缩压升高、HbA1c升高均是DKD危险因素。本研究结果显示, DKD组病人病程、BMI、尿酸水平高于N-DKD组, 病程、尿酸是DKD危险因素, 与Xi等^[7]、Mauer等^[8]研究结果一致。

表1 两组绝经后女性2型糖尿病病人一般资料、生化指标和骨代谢相关指标的比较

指标	N-DKD组(n=138)	DKD组(n=65)	t(Z)值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.12±9.12	63.78±9.42	1.20	0.230
绝经时间/[年, $M(P_{25}, P_{75})$]	6(1, 11)	9(1, 16)	(1.21)	0.228
糖尿病病程/[年, $M(P_{25}, P_{75})$]	9(3, 12)	11(6, 16)	(3.42)	0.001
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.40±3.55	25.51±3.72	2.05	0.042
HbA1c[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	8.75(7.55, 10.58)	9.10(7.45, 10.70)	(0.18)	0.859
空腹血糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	9.16±3.06	9.99±3.80	1.65	0.100
空腹C肽/[μg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.23(0.72, 1.87)	1.17(0.82, 2.20)	(0.80)	0.426
三酰甘油/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.59(1.14, 2.43)	1.94(1.27, 3.02)	(1.80)	0.072
总胆固醇/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.62±1.07	4.76±1.16	0.87	0.383
HDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.36±0.40	1.26±0.39	1.64	0.103
LDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.62±0.80	2.66±0.87	0.36	0.719
血钙/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.34±0.13	2.34±0.13	0.43	0.670
血磷/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.31±0.17	1.27±0.20	1.52	0.130
尿酸/[μmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	284(243, 329)	331(270, 400)	(3.45)	0.001
ALP/(U/L, $\bar{x} \pm s$)	86.52±28.50	86.73±27.05	0.05	0.960
PTH/[ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	36.95(26.40, 47.98)	34.00(24.35, 48.90)	(0.68)	0.497
25(OH)D ₃ /(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	16.56±6.61	13.89±3.60	3.04	0.003
PINP/[μg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	43.28(34.29, 57.45)	38.19(29.63, 53.38)	(1.51)	0.131
β-CTX/[ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	347.00(260.55, 441.20)	296.02(194.50, 470.55)	(1.70)	0.089
骨钙素/(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	14.23±4.68	12.28±4.88	2.74	0.007

注: BMI为体质质量指数, HbA1c为糖化血红蛋白, HDL为高密度脂蛋白, LDL低密度脂蛋白, ALP为碱性磷酸酶, PTH为甲状旁腺激素, 25(OH)D₃为25羟维生素D₃, PINP为I型胶原氨基端肽, β-CTX为β胶原降解产物。

25(OH)D₃是维生素D在体内的主要储存形式,是调节钙磷代谢的重要激素之一。本研究发现N-DKD组病人25(OH)D₃水平显著高于DKD组, 25(OH)D₃是2型DKD的保护性因素,与Lei等^[9]研究结果一致。维生素D对DKD的肾脏保护作用具体机制不清,其可能通过抑制肾素表达对肾素-血管紧张素-醛固酮系统进行负调控、改善血管内皮功能、保护足细胞、抗氧化应激、抗炎、抗纤维化、改善胰岛素敏感性以及抑制细胞因子途径等多方面改善DKD。补充活性维生素D治疗对逆转DKD进展具有良好效果^[10-11]。

本研究结果同时发现, N-DKD组病人骨钙素水平显著高于DKD组, 骨钙素系DKD保护性因素。骨钙素由成骨细胞合成和分泌,是反映骨形成的特异性生化指标^[12]。2007年, Lee等^[3]首次报道骨钙素基因敲除小鼠的β细胞功能缺陷, 胰岛素分泌和敏感性下降, 内脏脂肪量和三酰甘油水平增加。之后, 人们发现了骨钙素在能量调节方面的其他功能, 包括对肠上皮细胞、脂肪细胞和肝细胞的影响^[13-15]。因此, 骨被认为是调节能量代谢的重要内分泌器官, 由成骨细胞衍生的骨钙素介导。近年, 关于骨钙素与糖尿病慢性并发症, 如冠状动脉粥样硬化病变、视网膜病变等相关性研究陆续有报道^[16-17]。本研究发现低骨钙素水平与2型DKD密切

相关, 与陆燕燕等^[18]研究结果一致。关于DKD发生与骨钙素水平低下相关的具体机制尚不清楚。考虑可能为骨钙素水平越低, 胰岛素分泌、胰岛素敏感性进一步下降, 导致血糖越高、胰岛素抵抗指数越高, 而高血糖与高胰岛素抵抗参与DKD的发生、发展。而且, 骨钙素同时调节脂代谢, 有降低血脂、改善肥胖的作用^[1]; 骨钙素水平与C反应蛋白等炎症因子水平呈负相关关系^[19]。低骨钙素水平可引起高血脂、高炎症因子水平, 间接参与糖尿病病人的肾脏损害。

本研究不足之处在于: 为横断面、单中心研究, 样本量较少, 且研究对象限于绝经后女性, 存在一定局限性, 在后期研究中, 还须扩大样本量、扩大研究对象范围, 并进行前瞻性研究。综上所述, 绝经后女性T2DM病人并发肾脏病变与骨钙素水平密切相关, 低骨钙素参与2型DKD的发生、发展。而DKD可因为机体钙磷代谢异常、胰岛素抵抗加重、氧化应激反应加重等多种因素^[20], 导致骨钙素等骨代谢指标水平紊乱, 增加骨质疏松和骨折风险。由此可见, 临床在诊治绝经后女性T2DM病人的过程中, 可早期进行骨钙素等骨代谢指标的筛查, 通过骨钙素水平评估病人发生DKD、骨质疏松风险。另外, 本研究提示骨钙素为DKD的保护性因素, 或许能够为DKD的早期防治提供新的方向。

参考文献

- [1] YANG C, WANG HB, ZHAO XJ, et al. CKD in China: evolving spectrum and public health implications [J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(2): 258-264.
- [2] KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) DIABETES WORK GROUP. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2020, 98(4S): S1-115.
- [3] LEE NK, SOWA H, HINOI E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton [J]. Cell, 2007, 130(3): 456-469.
- [4] ZHOU RY, GUO QY, XIAO Y, et al. Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism [J]. Bone Res, 2021, 9: 25.
- [5] JIAJUE RZ, LIU SY, PEI Y, et al. Associations between osteocalcin, calciotropic hormones, and energy metabolism in a cohort of Chinese postmenopausal women: Peking vertebral fracture study [J]. Int J Endocrinol, 2021, 2021: 5585018. DOI: 10.1155/2021/5585018.
- [6] 中华医学会糖尿病分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.
- [7] XI CF, WANG CM, RONG GH, et al. A nomogram model that predicts the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients: a retrospective study [J]. Int J Endocrinol, 2021, 2021: 6672444. DOI: 10.1155/2021/6672444.
- [8] MAUER M, DORIA A. Uric acid and diabetic nephropathy risk [J]. Contrib Nephrol, 2018, 192: 103-109.
- [9] LEI M, LIU Z, GUO J. The emerging role of vitamin D and vitamin D receptor in diabetic nephropathy [J]. Biomed Res Int, 2020, 220: 4137268. DOI: 10.1155/2020/4137268.
- [10] PLGCLIANAGE, LEKAMWASAM S, WEERARATHNA TP, et al. Effect of vitamin D therapy on urinary albumin excretion, renal functions, and plasma renin among patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind clinical trial [J]. J Postgrad Med, 2018, 64(1): 10-15.
- [11] DELRUE C, SPEECKAERT R, DELANGHE JR, et al. The Role of vitamin D in diabetic nephropathy: a translational approach [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 807.
- [12] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识: 2020 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6): 781-796.
- [13] DU J, ZHANG ML, LU JX, et al. Osteocalcin improves nonalcoholic fatty liver disease in mice through activation of Nrf2 and inhibition of JNK [J]. Endocrine, 2016, 53(3): 701-709.
- [14] MIZOKAMI A, YASUTAKE Y, GAO J, et al. Osteocalcin induces release of glucagon-like peptide-1 and thereby stimulates insulin secretion in mice [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(2): e57375. DOI: 10.1371/journal.pone.0057375.
- [15] OTANI T, MIZOKAMI A, YHAYASHI Y, et al. Signaling pathway for adiponectin expression in adipocytes by osteocalcin [J]. Cell Signal, 2015, 27(3): 532-544.
- [16] DARWISH L, NGUYEN MM, SALEEM M, et al. Lower serum osteocalcin concentrations in patients with type 2 diabetes and relationships with vascular risk factors among patients with coronary artery disease [J]. J Diabetes Its Complicat, 2019, 33(5): 390-397.
- [17] 郝向波, 房辉, 李玉凯, 等. 2型糖尿病男性患者血清羧化不全骨钙素水平及视网膜病变的相关性 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(2): 113-117.
- [18] 陆燕燕, 胡元生, 汪毅, 等. 2型糖尿病患者骨转换标志物和尿白蛋白/肌酐比的关系 [J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(4): 495-498.
- [19] KANAZAWA I, TANAKA S, SUGIMOTO T. The association between osteocalcin and chronic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Calcif Tissue Int, 2018, 103(6): 599-605.
- [20] 刘明明, 王磊, 华臻, 等. 糖尿病肾病继发性骨质疏松的病因病机 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(23): 5451-5454.

(收稿日期: 2022-03-13, 修回日期: 2022-05-06)

引用本文: 杨士雪, 甄胜达, 张晓强, 等. 血清单核细胞趋化蛋白1联合血浆N端脑钠肽前体预测心肌梗死经皮冠状动脉介入术后并发心力衰竭的价值 [J]. 安徽医药, 2022, 26(9): 1821-1826. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.09.029.

◇临床医学◇



血清单核细胞趋化蛋白1联合血浆N端脑钠肽前体预测心肌梗死经皮冠状动脉介入术后并发心力衰竭的价值

杨士雪, 甄胜达, 张晓强, 陈娟, 张郁

作者单位: 华北医疗健康集团邢台总医院心内科, 河北 邢台 054000

摘要: **目的** 探讨血清单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)联合血浆N端脑钠肽前体(NT-proBNP)对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术(PCI)术后并发心力衰竭的预测价值。**方法** 回顾性分析2016年1月至2018年9月在华北医疗健康集团邢台总医院行PCI术治疗的163例急性心肌梗死病人(疾病组)及同期52例体检健康者(正常组)的临床资料,另根据PCI术后随访6个月心力衰竭发生情况,将疾病组进一步分为心衰亚组($n=41$)与无心衰亚组($n=122$)。对比各组血清MCP-1、血浆NT-proBNP水平,分析此二者的相关性,并采用多因素logistic回归分析法分析血清MCP-1、血浆NT-proBNP与急性心肌梗死PCI术后并发心衰