

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.04.011

❖ 临床研究 ❖

## 2型糖尿病患者血清羧化不全骨钙素水平与糖脂代谢的相关性

赵春楠<sup>1</sup>, 耿学丽<sup>1</sup>, 张泽智<sup>1</sup>, 郭轶群<sup>1</sup>, 赵维川<sup>1</sup>, 苏东峰<sup>2</sup>

(承德医学院附属医院, 1. 检验科; 2. 内分泌科, 河北承德 067000)

**【摘要】目的:**探讨2型糖尿病(T2DM)患者血清羧化不全骨钙素(ucOC)水平与糖、脂代谢的相关性。**方法:**选取81例T2DM患者设为病例组,检测血清ucOC水平,根据中位ucOC水平分为两个亚组, $\geq$ 中位ucOC水平的41例T2DM患者设为高ucOC组, $<$ 中位ucOC水平的40例T2DM患者设为低ucOC组;选取同期性别、年龄配对的40名健康体检者设为对照组。比较各组糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)等糖代谢指标,总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)等脂代谢指标,并采用Pearson分析血清ucOC水平与糖、脂代谢指标的相关性。**结果:**高ucOC组、低ucOC组体质量指数(BMI)大于对照组,FCP、FBG、FINS、TG、LDL-C水平及HbA1c、HOMA-IR均高于对照组,血清ucOC、HDL-C水平及HOMA- $\beta$ 低于对照组;差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。低ucOC组BMI大于高ucOC组,平均病程长于高ucOC组,FCP、FINS、TG水平及HOMA-IR均高于高ucOC组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清ucOC与FCP、FINS、TG水平及HOMA-IR、HOMA- $\beta$ 均呈负相关关系( $P < 0.001$ )。**结论:**T2DM患者血清ucOC水平与糖脂代谢呈负相关关系。

**【关键词】**2型糖尿病;羧化不全骨钙素;糖脂代谢

**【中图分类号】**R587.2 **【文献标志码】**A

## Correlation between the levels of osteocalcin and glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes

ZHAO Chun-nan<sup>1</sup>, GENG Xue-li<sup>1</sup>, ZHANG Ze-zhi<sup>1</sup>, GUO Yi-qun<sup>1</sup>, ZHAO Wei-chuan<sup>1</sup>, SU Dong-feng<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the correlation between serum carboxylated incomplete osteocalcin (ucOC) level and glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** 81 T2DM patients were selected as the case group, and the serum ucOC level was measured. According to the median ucOC level, they were divided into two subgroups. 41 T2DM patients with  $\geq$  median ucOC level were set as the high ucOC group, and 40 T2DM patients with  $<$  median ucOC level were set as the low ucOC group. In the same period, 40 health examinees matched by sex and age were set as the control group. Glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FPG) and other indicators of glucose metabolism, total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and other indicators of lipid metabolism were compared in each group. Pearson was used to analyze the correlation between serum ucOC level and indicators of glucose and lipid metabolism. **Results:** The body mass index (BMI) of high and low ucOC groups was higher than that of control group, the levels of FCP, FBG, FINS, TG, LDL-C, HbA1c and HOMA-IR were higher than those of control group, and the serum levels of ucOC, HDL-C and HOMA- $\beta$  were lower than those of control group. The differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). BMI of low ucOC group was higher than that of high ucOC group, average course of disease was longer than that of high ucOC group, FCP, FINS, TG levels and HOMA-IR were higher than those of high ucOC group. The differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Serum ucOC levels were negatively correlated with FCP, FINS, TG levels, HOMA-IR and HOMA- $\beta$  ( $P < 0.001$ ). **Conclusion:** Serum ucOC level in T2DM patients is negatively correlated with glucolipid metabolism.

**【Key words】** Type 2 diabetes; Carboxylated osteocalcin imperfecta; Glucose and Lipid metabolism

近年来,随着我国老年人口数量的急剧增加,糖尿病、高脂血症等慢性疾病的发病率日益增高,引起的代谢紊乱与脏器损害严重影响了患者的生存质

量,由此而生的医疗费用支出给社会和家庭造成了沉重的负担。糖尿病、高脂血症的复杂发病过程,尚无根治策略,目前虽然治疗药物种类繁多,但预后未

达理想。骨钙素(osteocalcin, OC)以羧化完全骨素和羧化不全骨钙素(under carboxylated osteocalcin, ucOC)两种形式存在<sup>[1]</sup>。其中前者主要与羟基磷灰石结合,可通过羧基脱羧转变为 ucOC。有动物实验<sup>[2-4]</sup>已证明,OC 具有降糖作用,认为骨钙素的代谢活性及脱羧受成骨细胞上胰岛素信号的调节;同时胰岛素受体也可通过分子信号途径反馈,增强羧化骨基质和骨吸收,致 OC 脱羧为 ucOC 对糖、脂等能量代谢进行调节。但 ucOC 对人体是否有同样的作用尚无确切证据,特别是 ucOC 对 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)患者糖、脂代谢的作用尚未完全阐明。为此,本研究拟分析 T2DM 患者血清 ucOC 水平与糖、脂代谢的相关性,初步探讨骨钙素对糖、脂代谢的调控作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2021 年 6 月承德医学院附属医院收治的 T2DM 患者 81 例设为病例组,检测血清 ucOC 水平,血清 ucOC 范围 0.26 ~ 0.98  $\mu\text{g/L}$ ,中

位 ucOC 0.58  $\mu\text{g/L}$ 。根据中位 ucOC 水平分为两个亚组: $\geq 0.58 \mu\text{g/L}$  的 41 例 T2DM 患者设为高 ucOC 组; $< 0.58 \mu\text{g/L}$  的 40 例 T2DM 患者设为低 ucOC 组。选取同期性别、年龄配对的 40 名健康体检者设为对照组。各组平均年龄、性别构成比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。高 ucOC 组、低 ucOC 组体质质量指数(BMI)大于对照组,血清 ucOC 水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。低 ucOC 组 BMI 大于高 ucOC 组,血清 ucOC 水平低于高 ucOC 组,平均病程长于高 ucOC 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

本研究经院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)患者均符合中华医学会糖尿病学分会 2013 年 T2DM 诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)所有入组患者均知情同意研究方法,符合知情同意书。排除标准:(1)合并感染;(2)糖尿病急性并发症;(3)肝肾功能不全;(4)风湿免疫系统疾病;(5)甲状腺及甲状旁腺疾病;(6)骨质疏松;(7)恶性肿瘤;(8)长期服用糖皮质激素及其他影响骨代谢因素的患者。

表 1 各组一般资料及 ucOC 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	性别		平均年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	平均病程(年)	ucOC( $\mu\text{g/L}$ )
	男	女				
对照组( $n = 40$ )	22 (55.00)	18 (45.00)	56.32 $\pm$ 9.28	24.48 $\pm$ 2.94	-	1.53 $\pm$ 0.35
高 ucOC 组( $n = 41$ )	23 (56.10)	18 (43.90)	55.96 $\pm$ 9.63	25.12 $\pm$ 3.46*	3.26 $\pm$ 0.69	0.76 $\pm$ 0.21*
低 ucOC 组( $n = 40$ )	23 (57.50)	17 (42.50)	56.75 $\pm$ 9.57	26.41 $\pm$ 3.71*#	5.34 $\pm$ 0.95#	0.41 $\pm$ 0.14*#
$\chi^2/F$ 值	0.273		0.729	9.962	5.294	9.802
$P$ 值	0.829		0.371	< 0.001	0.009	< 0.001

\* $P < 0.05$ ,与对照组比较;# $P < 0.05$ ,与高 ucOC 组比较。

### 1.2 方法

抽取空腹静脉血,采用全自动生化分析仪(BECKMAN COULTER, AU5800)检测血脂四项:总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 ucOC 水平;采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG)水平,采用电化学发光法检测空腹胰岛素(FINS)、空腹 c 肽(FCP)水平;采用毛细管电泳法检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FINS  $\times$  FPG / 22.5、胰岛  $\beta$  细胞功能指数(HOMA- $\beta$ ) = 20  $\times$  FINS  $\times$  / (FPG - 3.5)。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- $t$  检验;计数资料以[ $n$

(%)]表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组糖代谢相关指标比较

高 ucOC 组、低 ucOC 组 FCP、FBG、FINS 水平及 HbA1c、HOMA-IR 均高于对照组,HOMA- $\beta$  水平低于对照组( $P < 0.05$ );低 ucOC 组 FCP、FINS 水平及 HOMA-IR 均高于高 ucOC 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 各组脂代谢相关指标比较

高 ucOC 组、低 ucOC 组 HDL-C 水平低于对照组;高 ucOC 组、低 ucOC 组 TG、LDL-C 水平均高于对照组,且低 ucOC 组 TG 水平高于高 ucOC 组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 各组糖代谢相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FCP (ng/mL)	FBG (mmol/L)	FINS ( $\mu$ IU/L)	HbA1c (%)	HOMA-IR	HOMA- $\beta$
对照组 ( $n = 40$ )	2.04 $\pm$ 0.34	5.36 $\pm$ 0.53	8.16 $\pm$ 1.46	5.67 $\pm$ 1.06	1.94 $\pm$ 0.24	87.74 $\pm$ 5.36
高 ucOC 组 ( $n = 41$ )	2.57 $\pm$ 0.37 *	8.34 $\pm$ 1.17 *	13.29 $\pm$ 2.21 *	8.48 $\pm$ 1.42 *	4.93 $\pm$ 0.81 *	60.26 $\pm$ 4.25 *
低 ucOC 组 ( $n = 40$ )	3.06 $\pm$ 0.41 **	8.92 $\pm$ 1.29 *	16.33 $\pm$ 2.93 **	8.61 $\pm$ 1.38 *	6.47 $\pm$ 0.96 **	54.92 $\pm$ 4.02 *
F 值	9.280	13.462	28.406	12.907	17.509	42.826
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #  $P < 0.05$ , 与高 ucOC 组比较。

表 3 各组脂代谢相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
对照组 ( $n = 40$ )	1.42 $\pm$ 0.20	4.81 $\pm$ 0.67	1.32 $\pm$ 0.32	2.49 $\pm$ 0.44
高 ucOC 组 ( $n = 41$ )	1.90 $\pm$ 0.24 *	4.72 $\pm$ 0.61	1.17 $\pm$ 0.29 *	3.58 $\pm$ 0.73 *
低 ucOC 组 ( $n = 40$ )	2.57 $\pm$ 0.35 **	4.66 $\pm$ 0.54	0.96 $\pm$ 0.26 *	3.77 $\pm$ 0.82 *
F 值	6.842	1.364	4.691	7.360
P 值	0.003	0.071	0.024	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #  $P < 0.05$ , 与高 ucOC 组比较。

### 2.3 相关性分析

血清 ucOC 水平与 FCP、FINS、TG 水平及 HOMA-IR、HOMA- $\beta$  均呈负相关关系。见表 4 及图 1。

表 4 血清 ucOC 水平与糖脂代谢指标的相关性

指标	r 值	P 值
FCP	-0.726	<0.001
FINS	-0.644	<0.001
HOMA-IR	-0.659	<0.001
HOMA- $\beta$	-0.603	<0.001
TG	-0.817	<0.001

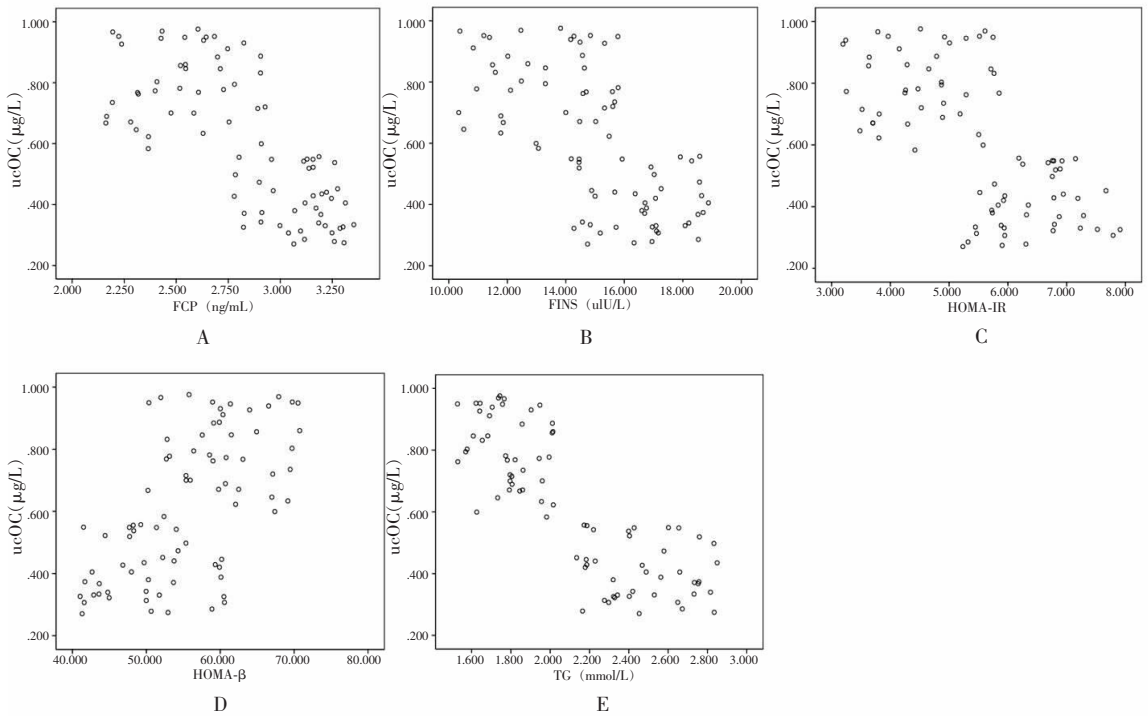


图 1 血清 ucOC 水平与 FCP、FINS、HOMA-IR、HOMA- $\beta$ 、TG 的相关性

A. 血清 ucOC 水平与 FCP 的相关性; B. 血清 ucOC 水平与 FINS 的相关性; C. 血清 ucOC 水平与 HOMA-IR 的相关性; D. 血清 ucOC 水平与 HOMA- $\beta$  的相关性; E. 血清 ucOC 水平与 TG 的相关性。

### 3 讨论

T2DM 是现阶段我国中老年人群的主要慢性疾病之一<sup>[6-7]</sup>, 而 T2DM 患者骨质疏松、高脂血症的发病率明显高于非 T2DM 人群, 目前其发病机制尚未完全阐明<sup>[8-10]</sup>。近年来, ucOC 对分泌的调节作用在临床上受到高度关注。本研究显示, 对照组、高 ucOC 组、低 ucOC 组平均年龄、性别构成差异无统

计学差异。但高 ucOC 组、低 ucOC 组 BMI 大于对照组, 血清 ucOC 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 表明相比于健康人群, T2DM 患者血清 ucOC 水平偏低, 超重与肥胖者多于健康人群。另外, T2DM 患者中, 低 ucOC 组 BMI 大于高 ucOC 组, 平均病程长于高 ucOC 组, 说明 T2DM 患者病程越长, 血清 ucOC 水平越低, BMI 越大。Ferron 等<sup>[11]</sup>指出, 高浓度 ucOC 具有调节糖代谢的作用, 其作为循环骨钙素的活性

形式,可通过增加脂肪细胞抗炎蛋白脂联素的表达,促进胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素调节葡萄糖稳态,增强胰岛素的敏感性。胰岛素是胰岛细胞分泌的一种蛋白质激素,FINS水平升高,说明机体需要较多的胰岛素才能确保血糖稳定,提示机体对胰岛素敏感性较差,可能存在胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>。C肽是胰岛 $\beta$ 细胞的分泌产物,检测血清FCP水平可反映胰岛 $\beta$ 细胞的分泌功能,血清FCP水平升高说明可能存在胰岛素抵抗<sup>[13]</sup>。本研究显示,高ucOC组、低ucOC组FCP、FBG、FINS水平及HbA1c、HOMA-IR均高于对照组,低ucOC组FCP、FINS水平及HOMA-IR均高于高ucOC组,提示低ucOC水平可引起糖代谢紊乱,并损害胰岛 $\beta$ 细胞功能,与既往研究<sup>[14-15]</sup>结论基本一致。此外,本研究中,高ucOC组、低ucOC组TG、LDL-C水平均高于对照组,低ucOC组TG水平高于高ucOC组,分析究其原因可能为:低ucOC进一步加重重要糖尿病患者的糖利用障碍,导致机体脂代谢紊乱。

骨与糖、脂等能量代谢与内分泌系统均具有反馈信号,接受调控的靶器官可反馈调节上游调控器官<sup>[16-17]</sup>。成骨细胞上的胰岛素信号可调节骨钙素活性,并促进骨钙素合成<sup>[18]</sup>。本研究显示,血清ucOC与FCP、FINS、TG水平及HOMA-IR、HOMA- $\beta$ 均呈负相关,分析血清ucOC对糖代谢的作用可能为:(1)胰岛 $\beta$ 细胞膜上的G蛋白偶联受体6a(GPCR 6a)与ucOC结合,促进胰岛 $\beta$ 细胞增生,并经三磷酸肌醇-钙通路促进胰岛素的产生;(2)骨钙素通过腺苷酸环化酶通路作用于GPCR 6a促进细胞增殖、分化,对胰岛素的敏感性进行调节;(3)小肠内分泌细胞的细胞膜上的GPCR 6a受体与ucOC结合,可间接诱导胰腺分泌胰高血糖素样肽-1,刺激胰岛素分泌。但本研究样本量较小,后续仍需大样本量研究以进一步验证相关结论。

综上,T2DM患者血清ucOC水平与糖脂代谢呈负相关。

## 参考文献

- [1] Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents; Basic biology[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(7):1163-1169.
- [2] 廖婧,冯正平. 2型糖尿病患者血清骨钙素与骨骼肌指数的相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(3):407-411.
- [3] 何洪,赵琳,杨心瑜,等. 男性血清骨钙素水平与糖尿病性周围

神经病变的相关性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(6):503-508.

- [4] Valérie LD, Valérie M. Osteocalcin and glucose metabolism; assessment of human studies[J]. *Medecine Sciences (Paris)*, 2017, 33(4):417-422.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10):893-942.
- [6] Berisha-Muharrem V, Kusec V, Kolaric B, et al. Undercarboxylated Osteocalcin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after blood glucose regulation[J]. *Polish Archives of Internal Medicine*, 2018, 128(3):192-194.
- [7] 王益,干伟,张禾,等. 2型糖尿病患者血脂代谢特征和进一步脂质检测价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(13):1638-1643, 1647.
- [8] 聂宇,曾孝宇,张琛,等. 2型糖尿病患者脂代谢异常和干眼的相关性研究[J]. *天津医科大学学报*, 2022, 28(4):423-427.
- [9] 杨倩,任增花,李利娟,等. 2型糖尿病合并骨质疏松的中老年患者血清骨钙素与糖脂代谢及骨密度的关系[J]. *中国临床保健杂志*, 2022, 25(2):199-203.
- [10] 张薇,钱露,刘萍,等. 血清游离脂肪酸、骨钙素与初诊2型糖尿病患者胰腺脂肪浸润程度的相关性研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(6):588-591.
- [11] 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]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(13):5266-5270.
- [12] 秦江媛,田骆冰,房辉,等. 骨钙素和胱抑素C与中老年男性2型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化病变的关系[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(8):594-598.
- [13] 苏晓慧,李维辛. 骨钙素在老年2型糖尿病患者中的血糖调控作用及其影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(17):2157-2163.
- [14] Raluca P, Philippe G, Jean-Francois K, et al. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis [J]. *Journal of Hepatology*, 2016, 65(1):95-102.
- [15] Amin S, Amrousy D, Elrifay S, et al. Serum osteocalcin levels in children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2018, 66(1):117-121.
- [16] 梁珊珊,刘昊凌,高昕媛,等. 2型糖尿病合并下肢动脉疾病患者血清FGF-23与骨钙素的关系研究[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(1):10-15.
- [17] 杨倩,顾朋颖,白婷婷. 老年2型糖尿病患者血清骨钙素水平与认知功能障碍的相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(8):1106-1109, 1115.
- [18] 张薇,刘萍,孙加鑫. 初诊2型糖尿病患者内脏脂肪与维生素D及骨钙素的相关性研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(2):47-50.

(收稿日期:2022-11-08

修回日期:2022-11-29)