

文章编号 1006-8147(2015)05-0426-04

论著

中老年男性 2 型糖尿病患者骨质疏松症与血清胆红素的相关性

邢云芝,李春君,张秋梅,于倩,于德民

(天津医科大学代谢病医院内分泌科,天津内分泌研究所,卫生部激素与发育重点实验室,天津 300070)

摘要 目的:探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清胆红素水平与骨质疏松症的相关性。方法:选择 125 例住院治疗的中老年男性 2 型糖尿病患者,测量其骨密度(BMD)值,据此将研究对象分为两组:合并骨量减少或骨质疏松组(OP)和正常骨密度组(NOP)。比较两组血清胆红素水平,并对胆红素和骨质疏松症的患病率及 BMD 进行相关性分析。结果:中老年男性 T2DM 合并 OP 的患病率为 57.6%,统计学分析显示 OP 组与 NOP 组糖尿病病程、年龄、BMI、总胆红素(TBIL)、谷氨酸转氨酶(ALT)和尿素氮(BUN)水平存在显著差异,TBIL 与骨质疏松患病率呈负相关,与各部位 BMD 呈显著正相关。Logistic 多因素回归分析显示低 TBIL 水平是中老年男性 T2DM 患 OP 的独立危险因素。结论:胆红素轻度升高是中老年男性 T2DM 骨质疏松症的一个重要保护因素。

关键词 2 型糖尿病;骨质疏松症;胆红素;中老年男性

中图分类号 R587.1

文献标志码 A

Relationship between serum bilirubin levels and osteoporosis in middle and old aged male patients with type 2 diabetes mellitus

XING Yun-zhi, LI Chun-jun, ZHANG Qiu-mei, YU Qian, YU De-min

(Department of Endocrinology, Metabolic Disease Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Endocrinology, Key Laboratory of Hormone and Development Ministry of Health, Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between serum bilirubin levels and osteoporosis (OP) in middle and old aged male patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** The included 125 male patients with T2DM were divided to the osteoporosis group and the non-osteoporosis group according to BMD values. The following risk factors of the two groups were compared: the duration of T2DM, age, body mass index (BMI), liver and renal function and the correlations between the above risk factors with BMD in T2DM complicated by osteoporosis were analyzed. **Results:** The prevalence of osteoporosis and osteopenia in the middle and old aged male patients with T2DM was 57.6%, duration of diabetes, age, BMI, TBIL, ALT and BUN were significantly different between the two groups. TBIL were negatively correlated with the prevalence rate of osteoporosis and positively correlated with BMD. Multiple logistic regression analysis showed that low TBIL was an independent risk factor of OP in middle and old-aged male diabetic subjects. **Conclusion:** Bilirubin levels are significantly associated with OP in middle and old-aged male with T2DM and bilirubin may protect against OP in diabetic men.

Key words type 2 diabetes mellitus; osteoporosis; serum bilirubin levels; middle and old aged male

2 型糖尿病(T2DM)患者常伴神经及微血管并发症,故导致骨质疏松(OP)患者骨折发生率增加^[1]。尽管男性比同龄女性具有更高的骨密度(BMD)值,但男性骨折的发病率仍高达 20%~30%^[2]。因此识别潜在骨质疏松症的保护因素对降低糖尿病患者骨折率及致残率具有重要意义。有研究显示氧化应激反应对骨代谢具有不利影响^[3],而血红素分解代谢终产物胆红素(TBIL)已被证实具有清除氧自由基及抗氧化应激作用^[4]。本研究分析 125 例住院 T2DM 患者骨质疏松症的发病率及血清 TBIL 水平,旨在

探讨 T2DM 患者 TBIL 水平与骨质疏松的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2012 年 1 月-2013 年 1 月于我院内分泌科住院治疗的中老年男性 T2DM 患者 125 例。糖尿病按 1990 年 WHO 标准确诊,平均年龄(55.8 ± 11.4)岁,病程(7.4 ± 6.7)年。全部病例均除外慢性肝肾疾病,甲状腺和甲状旁腺疾病,风湿性疾病,应用激素及影响骨代谢药物者。根据 BMD 测定结果分为非骨质疏松(N-OP)组 53 例和骨质疏松(OP)组 72 例。

1.2 研究方法

1.2.1 体格检查和生化指标检测 (1)测量身高、体

作者简介 邢云芝(1990-),女,硕士在读,研究方向:糖尿病及其并发症研究;通信作者:于德民,E-mail:yudemintj@126.com。

质量,计算体质指数(BMI);(2)测定血压;(3)采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FPG),早餐后2 h 血糖(PBG);采用高压液相离子交换层析法测定糖化血红蛋白(HbA1c);(4)采用日立7070全自动生化分析仪检测血脂全套及肝肾功能,比浊法测定24 h 尿微量白蛋白(24 hUMA)等常规生化指标。

1.2.2 骨密度值的测定 由专业人员进行,采用美国GE公司生产的LUNAR型双能X线骨密度仪测量腰椎(L2-4)和股骨近端即股骨颈(Neck),三角区(Ward)和大转子(Troch)的骨密度,取其平均值。骨质疏松症(OP)的诊断标准按照1994年WHO推荐的诊断标准,骨密度T值>-1SD为骨量正常,-2.5SD<T值≤-1SD为骨量减少,T值≤-2.5SD为骨质疏松。

1.3 统计学处理 采用IBM SPSS 20.0统计软件,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用t检验,计数资料用 χ^2 检验,相关分析采用Pearson直线相关并进行Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OP患病率 125例男性2型糖尿病患者合并骨量减少或骨质疏松的共有72例,患病率为57.6%(72/125),其中骨量减少的有58例,占46.4%(58/125),骨质疏松14例,占11.2%(14/125)。

2.2 NOP组和OP组临床资料的比较 OP组患者的年龄、病程和BUN水平显著高于NOP组,而BMI、TBIL和ALT水平较NOP组为低($P<0.05$);OP组患者的血压、血糖和血脂的控制水平与NOP组差别无统计学意义($P>0.05$)。结果见表1。

2.3 血清TBIL与OP患病率及BMD的关系 患有骨质疏松症的中老年男性T2DM血清TBIL水平较低(表1),为了解不同TBIL水平的T2DM患者OP患病率的差异,进一步按照三分位数法对TBIL进行分层后发现,随着TBIL水平的升高,OP患病率具有降低的趋势($P<0.003$)(图1)。Pearson直线相关显示:中老年T2DM患者年龄与股骨各测量部位骨密度及其T值呈显著负相关,与腰椎骨密度无明显相关性;糖尿病病程与股骨颈部测量的BMD呈负相关,与其他部位的BMD无明显相关性;BMI与股骨各测量部位骨密度及其T值呈显著正相关,与腰椎骨密度无明显相关性;TBIL与腰椎、股骨各测量部位骨密度及其T值均呈显著正相关;ALT与股骨颈部测量的BMD呈正相关,与其他部位的BMD无明显相关性(表2)。

表1 OP组($n=72$)与NOP组($n=53$)相关临床资料的比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 The comparison of general data and biochemical parameters between two groups($\bar{x}\pm s$)

变量	NOP	OP	t	P
年龄/岁	50.42±10.57	59.43±10.43*	-4.750	0.000
病程/年	5.56±5.50	8.94±7.28*	-2.956	0.004
SBP/(mmHg)	134±18	134±18	-0.021	0.984
DBP/(mmHg)	84±11	80±10	1.873	0.063
BMI/(kg/m ²)	27.94±3.13	25.80±3.15*	3.754	0.000
FBG/(mmol/L)	9.01±3.86	9.05±2.92	-0.061	0.952
P ₂ BG/(mmol/L)	12.68±3.35	13.14±3.93	-0.639	0.524
HbA1c/%	8.68±1.99	9.11±2.22	-1.111	0.269
TC/(mmol/L)	5.31±1.26	5.26±1.15	0.247	0.805
HDL/(mmol/L)	1.31±0.32	1.26±0.27	0.868	0.387
LDL/(mmol/L)	3.27±0.96	3.37±0.94	-0.559	0.577
TG/(mmol/L)	2.54±1.93	2.36±2.76	0.402	0.688
TBIL/(μmol/L)	17.80±6.99	13.98±6.96*	2.767	0.007
DBIL/(μmol/L)	5.75±2.08	4.93±2.86	1.610	0.110
AST/(IU/L)	26.01±23.00	20.57±11.55	1.501	0.138
ALT/(IU/L)	36.42±36.88	23.58±16.72*	2.164	0.035
CRP/(mg/L)	3.67±3.97	3.64±5.61	0.030	0.977
UA/(μmol/L)	337.66±112.28	324.67±77.21	0.702	0.484
UAM/(mg/24 h)	63.35±95.95	46.61±76.02	1.071	0.287
BUN/(mmol/L)	5.5±1.26	6.49±1.74*	-3.284	0.001
sCr/(μmol/L)	75.84±17.57	84.35±35.47	-1.460	0.147

两组比较:* $P<0.05$

表2 各项指标与各部位骨密度及其T值的直线相关分析的相关系数(r)

Tab 2 Pearson relationship between clinical parameters and BMD of different position(r)

变量	BMD	T	BMD	T	BMD	T	BMD	T
指标	(L1-4)	(L1-4)	(Neck)	(Neck)	(Ward)	(Ward)	(Troch)	(Troch)
年龄	-0.070	-0.066	-0.511**	-0.507**	-0.551**	-0.484**	-0.276*	-0.274*
病程	-0.111	-0.109	-0.309**	-0.358**	-0.251*	-0.195	-0.182	-0.145
BMI	0.152	0.161	0.377**	0.406**	0.317**	0.299**	0.333**	0.299**
TBIL	0.252*	0.248*	0.280*	0.275*	0.259*	0.249*	0.264*	0.237*
ALT	0.059	0.054	0.229*	0.228*	0.120	0.118	0.116	0.097

* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

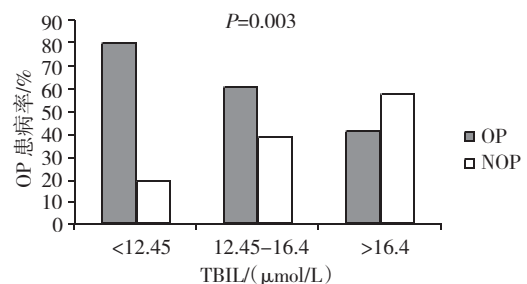


图1 不同水平TBIL患者OP患病率

Fig 1 Comparison of OP prevalence rates according to TBIL tertiles

2.4 血清 TBIL 与 OP 相关危险因素的相关性

Pearson 直线相关显示 TBIL 与年龄、糖尿病病程呈显著负相关 ($r=-0.264, P=0.024$; $r=-0.279, P=0.026$), 与 ALT 呈正相关 ($r=0.284, P=0.017$), 与 BMI 无明显相关性 ($r=0.141, P=0.242$)。

2.5 中老年男性 T2DM 患 OP 的单因素 Logistic 回归分析 以是否患有 OP (是=1, 否=0) 为因变量, 以年龄、病程、BMI、SBP、DBP、FBG、PBG、HbA1c、TC、HDL、LDL、TG、TBIL、AST、ALT、UMA、BUN 及 sCr 为自变量, 进行单因素 Logistic 回归分析。结果显示年龄较大、糖尿病病程较长为中老年男性 T2DM 患 OP 的可能危险因素; 另外, BMI、TBIL 及 ALT 较低为中老年男性 T2DM 患 OP 的可能危险因素, 见表3。

表3 中老年男性 T2DM 患 OP 的单因素 Logistic 回归分析

Tab 3 Univariate analysis of risk factors for OP in middle and old-aged male T2DM

变量	β	S.E	Wald 值	P	OR	OR 95% CI
年龄	0.082	0.020	16.613	<0.001	1.085	1.043~1.129
病程	0.083	0.031	7.179	0.007	1.087	1.023~1.155
BMI	-0.219	0.064	11.621	0.001	0.803	0.708~0.911
TBIL	-0.138	0.041	11.202	0.001	0.871	0.804~0.944
ALT	-0.021	0.010	4.465	0.035	0.979	0.960~0.998

2.6 中老年男性 T2DM 患 OP 的多因素 Logistic 回归分析 以是否患有 OP (是=1, 否=0) 为因变量, 以年龄、病程、BMI、TBIL、ALT 为自变量, 在校正年龄、糖尿病病程及 BMI 后, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示中老年男性 T2DM 患者 TBIL 下降为患者发生 OP 的独立危险因素。

3 讨论

糖尿病骨质疏松症是一种继发性骨质疏松, 引起骨量减少和骨组织微结构改变, 使骨组织强度减低, 脆性增加, 甚至发生病理性骨折, 是糖尿病患者致残率最高的疾病之一。因此, 识别糖尿病患者骨质疏松的潜在保护性因素对骨质疏松症的诊断及预后具有重要作用。

本研究对 125 例中老年男性 T2DM 患者并发骨质疏松症与血清 TBIL 水平进行了相关分析, 显示 OP 组患者 TBIL 水平较 NOP 组为低, 分层分析也发现随着 TBIL 水平的升高, OP 患病率具有降低的趋势, 并且 TBIL 与腰椎、股骨各测量部位骨密度及其 T 值均呈显著正相关, 这与 Bian 等^[5]的研究结果一致。另外一项为期 3 年涉及 917 名韩国中老年男性的纵向研究也显示血清 TBIL 水平轻度升高是骨质疏松的一个重要保护性因素, 并能降低未来骨折的发生率^[6]。

随着年龄的增长及糖尿病病程的延长, 体内胰岛素的水平均有不同程度地下降, 引起 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 减少, 肠道对钙、磷吸收减少, 尿钙排除增加, 成骨细胞的活性降低, 骨基质胶原蛋白分解增加的同时钙丢失也增加, 使骨吸收增加, 骨密度下降, 导致骨质疏松^[7]。Pearson 相关分析显示年龄、病程与 BMD 呈负相关, BMI 及 ALT 水平与 BMD 呈正相关, TBIL 与年龄、糖尿病病程呈显著负相关, 与 ALT 呈正相关。BMI 作为代谢综合征的一个重要指标, 升高可引起胰岛素抵抗及心血管系统的并发症, 但是本研究显示 BMI 减少是 T2DM 并发 OP 的独立危险因素。另一系列研究表明无论是否合并糖尿病, 高 TBIL 水平的患者大血管病变的发生率远低于低 TBIL 水平的患者^[8-9]。在本研究中, 相关分析显示 TBIL 与 BMI 并无明显相关性, 但由于本研究样本量较小, 且主要局限于 T2DM 患者, 因此有关胆红素、BMI、OP 及大血管病变之间的相关关系有待进一步研究去证实。另外, 既往小样本临床资料显示^[10], 血清 TBIL 水平与骨质疏松呈负相关, 但这些研究资料主要集中于有慢性肝功能异常的病人, 因此研究结果很可能会受到潜在的肝脏疾病导致的维生素、钙、IGF-1、瘦素及促炎因子等代谢紊乱的影响^[11]。体外研究也证实高浓度的胆红素水平会降低成骨细胞的活性、分化及矿化能力, 而低水平的 TBIL 可以增加成骨细胞的活性^[12], 表明 TBIL 对骨细胞的作用可能存在一个分界值, TBIL 水平正常范围内轻度增高有利于抑制骨质疏松的发生, 而 TBIL 水平异常升高时则会对骨骼产生不利影响。

本研究显示 TBIL 是中老年男性 T2DM 患者并发骨质疏松的一个重要的保护因素, 但其影响 T2DM 骨质疏松的具体机制目前还不完全清楚。原因可能为: (1) 氧化应激能影响成骨细胞、破骨细胞及骨细胞功能, 促进骨质疏松的产生^[13], 而胆红素是一种潜在的抗氧化剂, 可以通过胆绿素还原酶循环来保护细胞免受氧化应激的损伤^[4]。(2) 血红素氧化酶 (HO-1) 作为血红素分解代谢的限速酶, 是一种在有应激反应存在的条件下参与抵抗机制的压力性蛋白, 因此同样具有细胞保护作用^[14]。(3) 促炎因子有刺激破骨细胞的生成及促进骨吸收的作用^[15]。Kawamura 等^[16]研究发现, HO-1 可以显著抑制炎症介质的表达发挥抗炎作用。由此可见, 胆红素及其代谢过程中的某些酶类在骨量维持过程中发挥了重要作用。

骨质疏松症可致严重的疼痛、骨折甚至畸形, 糖尿病患者的生活质量受到极大的影响, 给糖尿病患

者家庭和社会带来沉重的经济负担。本研究发现血清胆红素水平与中老年男性 T2DM 骨质疏松的患病率成明显负相关,早期检测血清胆红素水平可以预测骨质疏松的发生及发展。但由于本研究的研究对象主要来自住院患者,样本量偏小,因此胆红素影响 T2DM 骨质疏松的具体机制尚须大规模的前瞻性群体研究来进一步证实。

参考文献:

- [1] Adami S. Bone health in diabetes: considerations for clinical management[J]. Curr Med Res Opin, 2009,25(5):1057
- [2] Kiebzak G M, Bienart G A, Perser K, et al. Under treatment of osteoporosis in men with hip fracture[J]. Arch Intern Med, 2002,162(19):2217
- [3] Kuyumcu M E, Yesil Y, Ozturk Z A, et al. The association between homocysteine (hcy) and serum natural antioxidants in elderly bone mineral densitometry (BMD)[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2012,55(3):739
- [4] Baranano D E, Rao M, Ferris C D, et al. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002,99(25):16093
- [5] Bian L Q, Li R Z, Zhang Z Y, et al. Effects of total bilirubin on the prevalence of osteoporosis in postmenopausal women without potential liver disease[J]. J Bone Miner Metab, 2013,31(6):637
- [6] Kim B J, Koh J M, Ahn S H, et al. High serum total bilirubin as a protective factor against hip bone loss in healthy middle-aged men [J]. Calcif Tissue Int, 2013,92(6):501
- [7] 赵春芝,娄方勇. 胰岛素、阿仑膦酸钠治疗新诊断老年糖尿病骨质疏松症患者骨密度及骨转换指标的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014,20(4):392
- [8] Dullaart R P, Kappelle P J, de Vries R. Lower carotid intima media thickness is predicted by higher serum bilirubin in both non-diabetic and type 2 diabetic subjects[J]. Clin Chim Acta, 2012, 414:161
- [9] Kim E S, Mo E Y, Moon S D, et al. Inverse association between serum bilirubin levels and arterial stiffness in Korean women with type 2 diabetes[J]. PloS One, 2014,9(10): e109251
- [10] Yadav A, Carey E J. Osteoporosis in chronic liver disease[J]. Nutr Clin Pract, 2013,28(1):52
- [11] Menon K V, Angulo P, Weston S, et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression[J]. J Hepatol, 2001,35(3):316
- [12] Ruiz-Gaspa S, Martinez-Ferrer A, Guanabens N, et al. Effects of bilirubin and sera from jaundiced patients on osteoblasts: contribution to the development of osteoporosis in liver diseases[J]. Hepatology, 2011,54(6):2104
- [13] Manolagas S C. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis [J]. Endocr Rev, 2010, 31(3):266
- [14] Yin H, Shi Z G, Yu Y S, et al. Protection against osteoporosis by statins is linked to a reduction of oxidative stress and restoration of nitric oxide formation in aged and ovariectomized rats[J]. Eur J Pharmacol, 2012,674(2/3):200
- [15] Matuszewska A, Szechiński J. Mechanisms of osteoporosis development in patients with rheumatoid arthritis[J]. Postepy Hig Med Dosw, 2014,68:145
- [16] Kawamura K, Ishikawa K, Wada Y, et al. Bilirubin from heme oxygenase -1 attenuates vascular endothelial activation and dysfunction[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005 ,25(1):155

(2015-01-01 收稿)

关于医学符号的使用

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是字母 \bar{x} , 卡方的符号是希腊字母 χ^2 , 自由度的符号是希腊文“ ν ”, 不是拉丁文“V”。样本的相关系数是英文“ r ”, 不能误为希腊文“ γ ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号, 都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 P^{3-} 等等, 不采用 Ca^{++} 、 P^{--} 、 Al^{+3} 、 O^{-2} 表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角, 例如 ^{131}I 、 ^{32}P 。表示激发状态的 m 写在右上角, 例如: $^{99}\text{Tc}^m$ 、 $^{133}\text{In}^m$ 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称, 即不能写成 131 碘、 133 铟 m 等。

近几年分子生物学发展很快, 并已渗透到许多学科, 大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式, 要对符号的来源及其内涵有深刻的了解, 使用时不致发生错误, 例如: RNA 有 rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA)3 类。r、t、m 是表示类型的符号应小写, RNA 应大写。

(编辑部)