

血清总胆红素水平对2型糖尿病患者骨转换指标及骨密度的影响

吴 阳¹,王 昆²,唐 曠¹,项守奎¹,华 飞¹,蒋晓红^{1*}

¹苏州大学附属第三医院内分泌科,江苏 常州 213003;²南京医科大学附属江宁医院内分泌科,江苏 南京 210028

[摘要] 目的:胆红素具有很强的抗氧化及抗炎作用,但其对骨代谢的影响尚不清楚,且目前尚无针对2型糖尿病患者的研究,本研究拟观察血清总胆红素对2型糖尿病患者骨密度和骨转换指标的影响。方法:检测2型糖尿病患者的生化指标、骨密度及骨转换指标。结果:2型糖尿病患者体重指数 $<25\text{ kg/m}^2$ 时,血清总胆红素水平在正常范围内升高可使股骨颈、Wards三角及腰椎骨密度增加;体重指数 $\geq 25\text{ kg/m}^2$ 时,血清总胆红素在正常范围内升高可使全髌、股骨颈及Wards三角骨密度降低。结论:胆红素是2型糖尿病骨密度的影响因素,这种影响根据患者体重的不同而呈现出两面性。

[关键词] 2型糖尿病;胆红素;骨密度;骨转换指标

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)04-493-04

doi:10.7655/NYDXBNS20180413

骨骼是2型糖尿病并发症的靶器官^[1],2型糖尿病可引起骨形成与吸收过程失衡,损伤骨微结构,降低骨质量,增加骨折风险^[2]。胆红素是血红蛋白代谢的终产物,具有很强的抗氧化及抗炎能力,对许多慢性疾病具有保护作用。既往关于胆红素与骨质疏松的临床研究多在肝病中进行,难以阐明胆红素本身对骨代谢的影响^[3]。由于氧化应激和炎症反应是骨质疏松的重要发病机制^[4],我们推测胆红素可能具有骨保护作用,本研究拟在肝功能正常的2型糖尿病患者中研究血清总胆红素对骨密度及骨转换指标的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2015年9月至2016年2月期间于苏州大学附属第三医院内分泌科住院的肝功能正常的2型糖尿病患者170例,其中骨量正常者50例,骨量减少者65例,骨质疏松者55例。糖尿病的诊断参照世界卫生组织(WHO)1999年诊断标准。

1.2 方法

1.2.1 骨密度测定

采用双能X线吸收测量法(DEXA)测定骨矿物质密度(BMD)。骨质疏松的诊断参考WHO 1994年

标准:正常为BMD在正常成人平均值的1个标准差(s)之内;骨质减少为BMD较正常成人平均值降低1.0~2.5个标准差;骨质疏松症为BMD较正常成人平均值降低2.5个标准差以上。

1.2.2 一般资料及实验室检查

一般资料,包括性别、年龄、身高、体重、血压、糖尿病病程等;实验室检查,包括骨转换指标(骨钙素(osteocalcin, OC)、I型前胶原氨基端延长肽(type 1 collagen amino terminal peptide, P1NP)、I型胶原C端肽(carboxy-terminal collagen crosslinks, CTX)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、血清总胆红素、肝肾功能、血脂、糖化血红蛋白等。

1.3 统计学方法

采用SPSS19.0软件进行统计学分析。组间比较分类变量采用卡方检验,连续性变量采用独立样本 t 检验,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。胆红素与骨转换指标的关系、与骨密度T值的关系以及骨转换指标与骨密度T值的关系采用偏相关分析。胆红素对骨密度异常的OR值采用二元Logistic回归。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

患者基本资料见表1。170例肝功能正常的2型糖尿病患者按胆红素中位数($8.8\text{ }\mu\text{mol/L}$)分组,高胆红素组($\geq 8.8\text{ }\mu\text{mol/L}$)的舒张压、平均动脉压、

[基金项目] 常州市科技局应用基础研究项目(CJ20140061)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 1617141689@qq.com

总胆红素、天门冬氨酸氨基转移酶、 γ 谷氨酰转肽酶显著高于低胆红素组 ($<8.8 \mu\text{mol/L}$), 骨转换指标中, OC 较低胆红素组降低 (P 均 < 0.05), 其他指标两组无显著异常。

2.2 胆红素与骨密度的偏相关分析

结果见图 1。校正混杂因素 [年龄、体重指数 (BMI)、收缩压、舒张压、病程、糖化血红蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、 γ 谷氨酰转肽酶、肌酐、尿素氮、钙、磷、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇] 后, BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ 时, 胆红素与骨密度 T 值正相关 (股骨颈: $r=0.33$, Wards 三角: $r=0.30$, 腰椎: $r=0.27$, P 均 < 0.05); BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 时, 胆红素与骨密度 T 值负相关 (股骨颈: $r=-0.31$, Wards 三角: $r=-0.33$, P 均 < 0.05)。按性别、糖尿病病程、糖化血红蛋白水平分层分析, 校正混杂因素后, 胆红素与骨密度 T 值相关性无统计学意义。

2.3 胆红素与骨转换指标的偏相关分析

校正混杂因素 (同 2.2) 后, BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ 时, 胆红素与 P1NP 负相关 ($r=-0.30$, $P < 0.05$), 与 PTH、OC、CTX 无线性相关; BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 时, 胆红素与骨转换指标 (BTM) 无线性相关。不同病程、性别、糖化血红蛋白水平对胆红素与 BTM 相关性无影响。

2.4 骨转换指标与骨密度 T 值的偏相关分析

校正混杂因素 (同 2.2) 后, 骨钙素与骨密度 T 值 (全髌、Wards 三角、腰椎) 负相关 ($r=-0.19, -0.25, -0.27$, P 均 < 0.05); P1NP 与全髌、Wards 三角、股骨颈、腰椎的骨密度 T 值负相关 ($r=-0.22, -0.22, -0.29, -0.34$, P 均 < 0.05)。CTX 与腰椎骨密度 T 值负相关 ($r=-0.27$, $P < 0.05$)。PTH 与骨密度无线性相关。

2.5 胆红素与骨量异常发生风险的多元线性回归

BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ 的患者: ①以股骨颈骨密度 T 值为因变量, 胆红素、年龄进入回归方程, P 值均 < 0.05 , 胆红素的回归系数为 0.09 (95% CI: 0.03~0.15)。②以 Wards 三角骨密度 T 值为因变量, 胆红素、年龄进入回归方程, 胆红素的回归系数为 0.11 (95% CI: 0.04~0.18)。③以腰椎骨密度 T 值为因变量, 胆红素、BMI 进入回归方程, P 值均 < 0.05 , 胆红素的回归系数为 0.11 (95% CI: 0.02~0.19)。

BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 的患者: ①以全髌骨密度 T 值为因变量, 胆红素、年龄、肌酐进入回归方程, P 值均 < 0.05 , 胆红素的回归系数为 -0.10 (95% CI: -0.17~-0.04)。②以股骨颈骨密度 T 值为因变量, 胆红素、年龄、肌酐进入回归方程, P 值均 < 0.05 , 胆红素的回归系数为 -0.13 (95% CI: -0.19~-0.06)。

表 1 患者基线资料

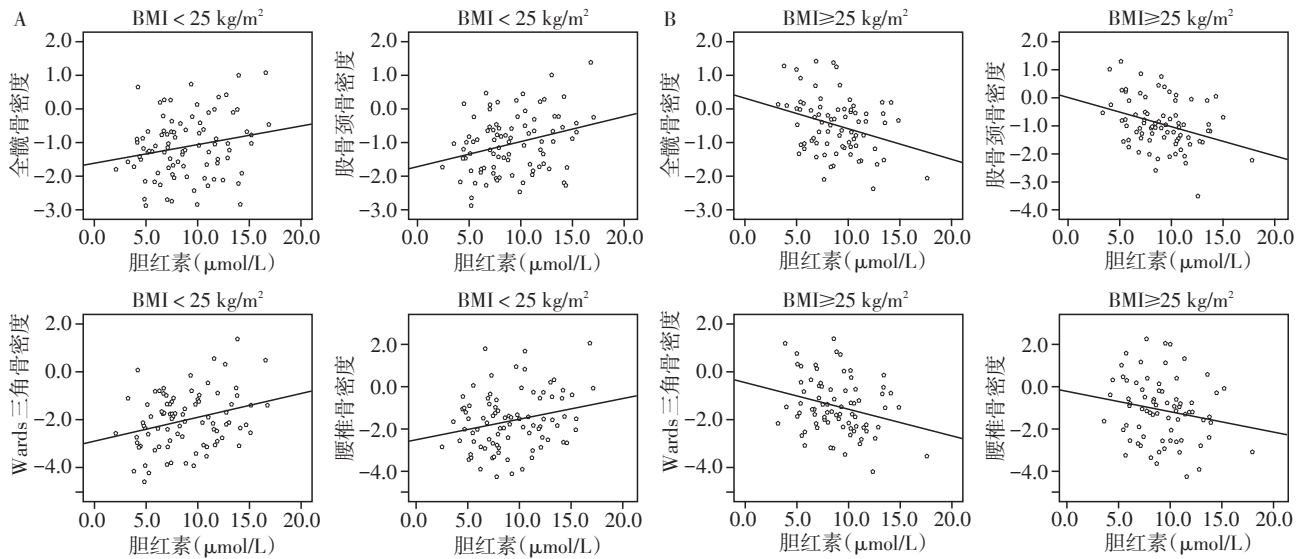
变量	低胆红素组	高胆红素组
例数	84	86
年龄(岁)	58.82 ± 11.06	59.38 ± 10.33
男性(%)	38(45.2)	49(57.0)
BMI (kg/m ²)	24.76 ± 3.50	24.96 ± 3.40
收缩压(mmHg)	137.58 ± 18.19	142.26 ± 18.02
舒张压(mmHg)	77.63 ± 9.32	84.97 ± 9.41*
平均动脉压(mmHg)	99.83 ± 11.13	103.62 ± 10.09*
糖尿病病程(年)	7.94 ± 5.94	7.92 ± 5.56
糖化血红蛋白(%)	9.25 ± 2.15	9.47 ± 2.11
骨密度 T 值		
全髌	-0.78 ± 1.07	-0.86 ± 0.97
Wards 三角	-1.77 ± 1.50	-1.73 ± 1.25
股骨颈	-1.29 ± 1.22	-1.32 ± 1.02
腰椎	-1.38 ± 1.58	-1.35 ± 1.43
钙(mg/dL)	2.35 ± 0.17	2.35 ± 0.12
磷(mg/dL)	1.25 ± 0.19	1.18 ± 0.19
25 羟维生素 D(ng/mL)	11.26 ± 4.51	12.21 ± 5.73
OC(ng/mL)	13.81 ± 6.20	12.13 ± 4.30*
P1NP(ng/mL)	39.89 ± 16.37	35.78 ± 14.40
CTX(pg/mL)	387.02 ± 194.78	385.30 ± 181.51
PTH(pg/mL)	36.19 ± 14.24	40.40 ± 14.41
总胆固醇(mmol/L)	4.48 ± 0.98	4.40 ± 0.95
甘油三酯(mmol/L)	2.75 ± 2.39	2.49 ± 1.92
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.02 ± 0.29	1.08 ± 0.29
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.33 ± 0.62	2.20 ± 0.53
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	66.65 ± 20.32	64.33 ± 14.75
尿素氮(mmol/L)	5.62 ± 1.47	5.44 ± 1.67
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	6.22 ± 1.46	11.42 ± 2.18*
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	18.81 ± 8.64	21.86 ± 10.85*
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	25.07 ± 16.15	29.79 ± 20.05
γ 谷氨酰转肽酶(U/L)	34.08 ± 24.51	46.17 ± 43.55*
碱性磷酸酶(U/L)	84.40 ± 22.98	81.88 ± 20.66
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	282.13 ± 83.42	287.95 ± 91.62

与低胆红素组比较, * $P < 0.05$ 。

③以 Wards 三角骨密度 T 值为因变量, 胆红素、年龄、肌酐进入回归方程, P 值均 < 0.05 , 胆红素的回归系数为 -0.11 (95% CI: -0.21~-0.02)。以腰椎骨密度 T 值为因变量, 胆红素无法进入回归方程。按性别、病程及糖化血红蛋白分层对骨密度 T 值进行多元线性回归分析, 胆红素均无法进入回归方程 (表 2)。

3 讨论

我们以 2 型糖尿病患者为研究对象, 并排除肝



A: BMI<25 kg/m²时,胆红素与骨密度T值的关系;B: BMI≥25 kg/m²时,胆红素与骨密度T值的关系。

图1 胆红素与不同部位骨密度T值的关系

功能异常者,发现胆红素对骨密度及骨转换指标有显著影响,并首次发现这种影响与BMI密切相关。

本研究中,2型糖尿病患者的BMI<25 kg/m²时,血清总胆红素水平在正常范围内增加可对股骨颈、Wards三角以及腰椎骨密度T值产生正面影响,提示胆红素是股骨颈、Wards三角和腰椎骨密度的有益影响因素。骨密度与骨转换的活跃程度密切相关^[5],我们用骨形成指标和骨吸收指标来评价骨转换程度,发现2型糖尿病患者的骨密度与骨转换程度负相关,但胆红素水平却随着骨转换指标的上升而逐渐下降,我们推测胆红素可通过降低骨转换来保护骨密度,这可能与其抗氧化及抗炎能力有关^[2]。这与Kim^[6]和Bian等^[3]近期的两项临床研究结果相符合。

然而,本研究还发现,当2型糖尿病患者的BMI≥25 kg/m²时,血清总胆红素水平在正常范围内的增加对全髋、股骨颈以及Wards三角的骨密度T值产生负面影响,提示胆红素是全髋、股骨颈以及Wards三角骨密度不利的影响因素,这与既往的研究结果相悖。进一步分析发现,既往多数研究^[3,6]均选取了BMI小于25 kg/m²者作为研究对象。而一项否认胆红素对骨质疏松有影响的研究中,其研究对

象的BMI均值则大于25 kg/m²^[7],这提示体重可能是影响研究结果的因素之一。除了未按体重进行分层分析外,既往研究的对象多为健康人群,尚无专门针对糖尿病患者的研究。因此,我们认为研究方法和对象的不同可能是出现这一结果的原因之一。

另外,本研究结果亦可能与高脂血症对骨密度的“掩盖效应”相关。高脂血症在2型糖尿病患者中发生率较高,有研究发现,2型糖尿病老鼠存在骨密度、骨微结构和骨骺组织结构的损伤性改变,但这种改变在11周的高脂饮食喂养后消失,这被称为高脂血症对2型糖尿病骨代谢异常的“掩盖效应”,其机制尚未明确^[8]。2型糖尿病患者骨质量下降,但骨密度与正常人相似甚至升高,可能与“掩盖效应”有一定关系。胆红素与甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇等血脂成分负相关^[2]。因此我们推测,较高的血胆红素可能通过改善血脂水平间接地削弱高脂血症引起的“掩盖效应”,从而引起2型糖尿病患者骨密度的降低。

此外,体外研究曾发现高胆红素血症可浓度依赖性抑制成骨细胞的分化及活性^[9-10],但胆红素代谢中的限速酶血红素氧化酶-1(HO-1)却能抑制破

表2 骨密度的多元线性回归结果

因变量	BMI<25 kg/m ²			BMI≥25 kg/m ²		
	校正R ²	TBIL的回归系数B	P值	校正R ²	TBIL的回归系数B	P值
全髋骨密度	0.13	0.05	0.06	0.36	-0.10	<0.01
股骨颈骨密度	0.25	0.09	0.01	0.40	-0.13	<0.01
Wards三角骨密度	0.23	0.11	<0.01	0.36	-0.11	0.02
腰椎骨密度	0.21	0.11	0.01	0.16	-0.09	0.14

骨细胞的功能^[1],这也提示胆红素及其代谢过程对骨骼的影响不仅机制复杂,而且很可能是双刃剑,通过抑制成骨细胞分化和破骨细胞功能对骨代谢进行双向调节,但调控机制、影响这种双向作用走向的因素以及体重是否在其中发挥作用尚不清楚,需要进行更多的基础及临床研究来进一步阐明其中的关系。

综上所述,2型糖尿病患者的胆红素水平对骨密度的影响与BMI密切相关,当患者BMI<25 kg/m²时,血清总胆红素在正常范围内升高对股骨颈、Wards三角及腰椎骨密度产生有利影响,对BMI≥25 kg/m²的患者来说,血清总胆红素在正常范围内的升高对全髌、股骨颈及Wards三角骨密度不利,但是否确实会促进骨量的下降有待更多大样本量的临床和基础研究来明确。未来的研究还应就2型糖尿病患者胆红素水平与骨折的发生风险进行评估,有助于完善我们对胆红素这一临床常用指标与骨代谢的关系及机制的理解,为2型糖尿病患者骨质疏松及骨折风险的预测提供更多的依据。

[参考文献]

- [1] Rubin MR, Patsch JM. Assessment of bone turnover and bone quality in type 2 diabetic bone disease: current concepts and future directions[J]. *Bone Res*, 2016, 4: 16001
- [2] Wagner KH, Wallner M, Mülzer C, et al. Looking to the horizon: the role of bilirubin in the development and prevention of age-related chronic diseases[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(1): 1-25
- [3] Bian LQ, Li RZ, Zhang ZY, 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): 637-643
- [4] 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
- [5] Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, et al. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): 1277-1284
- [6] Kim BJ, Koh JM, Ahn SH, 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): 501-508
- [7] Kuyumcu ME, Yesil Y, Ozturk ZA, et al. The association between homocysteine (hcy) and serum natural antioxidants in elderly bone mineral densitometry (BMD) [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 55(3): 739-743
- [8] Lapmanee S, Charoenphandhu N, Aeimlapa R, et al. High dietary cholesterol masks type 2 Diabetes-Induced osteopenia and changes in bone microstructure in rats[J]. *Lipids*, 2014, 49(10): 975-986
- [9] Ruiz-Gaspa S, Martinez-Ferrer A, Guanabens NA, 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): 2104-2113
- [10] Janes CH, Dickson E, Okazaki R, et al. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(6): 2581-2586
- [11] Zwerina J, Tzima S, Hayer S, et al. Heme oxygenase 1(HO-1) regulates osteoclastogenesis and bone resorption [J]. *FASEB J*, 2005, 19(14): 2011-2013

[收稿日期] 2017-02-14