

2 型糖尿病血清 Apelin-13 的变化水平与骨质疏松症的关系

吴继芳 朱海泉* 宋婕 吴冬霞 赵斯芹

连云港市第一人民医院高新院区创伤二病区,江苏 连云港 222000

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 02-0198-04

摘要: **目的** 探讨血清 Apelin-13 的水平与骨密度(bone mineral density, BMD)等指标的关系,确定 Apelin-13 对 2 型糖尿病患者骨质疏松症的影响。**方法** 纳入 2015 年 1 月至 2017 年 9 月在我院就诊的 152 例 2 型糖尿病患者,将患者分为 3 组,其中骨质疏松组 38 例,骨量减少组 50 例,正常组 64 例。记录所有患者的临床资料,包括年龄、性别、身高、体重、体质指数和疾病持续时间。收集血液样品用于测量 Apelin-13、I 型前胶原氨基端前肽(procollagen type-I N propeptide, PINP)、I 型胶原羧基端肽(pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen, ICTP),并用双能 X 线吸收扫描仪测量患者的 BMD。**结果** Apelin-13 水平在骨质疏松组明显低于骨量减少组和正常组($P < 0.05$),骨量减少组明显低于正常组($P < 0.05$)。相关分析显示,Apelin-13 水平与 BMD 和 PINP 呈正相关($P < 0.05$),与年龄、ICTP 呈负相关($P < 0.05$)。**结论** 本研究表明 Apelin-13 和 BMD、ICTP 与 PINP 之间存在密切关系。

关键词: Apelin-13; 骨密度; 骨质疏松; 2 型糖尿病

The relationship between serum levels of Apelin-13 and osteoporosis in type 2 diabetes

WU Jifang, ZHU Haiquan*, SONG Jie, WU Dongxia, ZHAO Siqin

Two Ward of Trauma in high-tech hospital, Lianyungang First People's Hospital, Lianyungang 222000, China

* Corresponding author; Zhu HQ, Email: 204578648@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum levels of Apelin-13 and bone mineral density (BMD) as well as other parameters, and to determine the influence of Apelin-13 on osteoporosis in patients with type-2 diabetes mellitus. **Methods** 152 patients with type-2 diabetes mellitus were recruited from our hospital between January 2015 and September 2017. The patients were divided into three groups, in which 38 patients were in the osteoporosis group, 50 in the osteopenia group and 64 in the normal bone mineral density (BMD) group. Clinical data, including age, gender, height, weight, body mass index (BMI) and disease duration were recorded for all patients. Blood samples were collected for the measurement of Apelin-13, Procollagen type-I N propeptide (PINP) and Cross-linked carboxy terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP), and BMD was tested using a dual-energy X-ray absorptiometry scanner. **Results** The level of Apelin-13 in osteoporosis group was significantly lower than that in osteopenia and normal BMD groups ($P < 0.05$), and the value in osteopenia group was significant lower than that in normal BMD group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that in the included patients the level of Apelin-13 was positively correlated with the value of BMD and PINP ($P < 0.05$), but negatively correlated with age and ICTP ($P < 0.05$). **Conclusion** This study demonstrated that there was a close relationship among Apelin-13, BMD, ICTP and PINP.

Key words: Apelin-13; bone mineral density; osteoporosis; type-2 diabetes mellitus

糖尿病是世界上最具有挑战性的健康问题之一,近年来其发病率迅速上升^[1-2]。该疾病与骨质疏松引起的脆性骨折密切相关,2 型糖尿病已被确定为骨质疏松相关性骨折的最重要危险因素之一^[3]。

糖尿病骨质疏松的机制很复杂,可能包括高血糖、氧化应激、晚期糖基化终产物、治疗引起的低血糖、某些对骨骼和矿物质代谢有直接作用的抗糖尿病药物,以及所有这些都是导致 2 型糖尿病患者骨折风险增加的原因^[4]。糖尿病相关骨质疏松症与 2 型糖尿病死亡率之间的关系也已得到证实^[5]。然而,一些 2 型糖尿病患者的骨密度(bone mineral density, BMD)

* 通信作者: 朱海泉, Email: 204578648@qq.com

较低,部分患者 BMD 正常或增加^[6],这表明一些因素可能影响 2 型糖尿病患者的 BMD 水平,并检测这些因素及其相关性可能有助于医师预防 2 型糖尿病患者的骨质疏松症,但在这方面的研究很少。而且,Apelin 是人 G 蛋白的肽和内源性配体。许多研究表明 Apelin 可以调节葡萄糖稳态,胰岛素分泌和敏感性^[7]。Apelin-13 是研究最多的 Apelin 类型之一,作为具有抗肥胖和抗糖尿病特性的有益肽出现,被认为是代谢紊乱中有希望的治疗靶点^[8]。一些研究表明,Apelin-13 可以调节多种生理功能,并与糖尿病、肥胖、高血压和心血管疾病密切相关。在一项对 69 例 2 型糖尿病患者的研究中,Du 等^[8]发现增生性糖尿病视网膜病变患者血清 Apelin-13 水平显著升高,提示 Apelin-13 与增殖性糖尿病视网膜病变呈正相关。糖尿病肾病是终末期肾病的主要原因,在最近发表的一项研究中,Chen 等^[9]主张 Apelin-13 可能是通过调节组蛋白乙酰化作用的新型治疗候选药物。另外,Apelin-13 还可以减轻胰腺中糖尿病相关的内质网应激^[10]。这些研究表明 Apelin-13 在糖尿病相关并发症的治疗中发挥重要作用。随后,笔者推测 Apelin-13 的血清水平可能与 2 型糖尿病患者骨质疏松症的发生有关。但是,到目前为止,Apelin-13 与 BMD 之间的关系尚未被研究。因此,本研究的目的是调查 Apelin-13 血清水平与 BMD 以及其他参数之间的关系,并确定 Apelin-13 对 2 型糖尿病患者骨质疏松症的影响。

1 材料和方法

1.1 一般临床资料

纳入在我院 2015 年 1 月至 2017 年 9 月就诊的 152 例 2 型糖尿病患者。记录所有患者的临床资料,包括年龄、性别、身高、体重、体质量指数 (body mass index, BMI) 和疾病持续时间。纳入标准:诊断为 2 型糖尿病的患者和同意参加本研究并在研究开始时签署书面知情同意书的所有检查和程序的患者;排除血液病、恶性肿瘤、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、自身免疫性疾病、炎症疾病和严重的心脏、肝脏和肾脏疾病。本研究经本院伦理委员会批准,所有程序均按照伦理审批机构指导原则进行。禁食过夜后,收集血样以在入院后的第二天测量 Apelin-13、I 型前胶原氨基端前肽 (procollagen type-I N propeptide, PINP)、I 型胶原羧基端肽 (pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen, ICTP)。

1.2 研究方法

用市售人酶联免疫吸附测定试剂盒测定 Apelin-13 的血清水平,并用放射免疫测定法测定血清 PINP 和 ICTP 的水平。此外,两名经验丰富的技术人员使用双能 X 线吸收测量扫描仪测试 BMD。

每个受试者的 BMD 测量在 L1 至 L4 的左髋和腰椎处进行。为了评估 BMD 水平,使用 T 评分并基于世界卫生组织标准进行分类:T 评分 ≤ -2.5 SD 表示骨质疏松症; $-2.5 < \text{T 评分} < -1.0$ SD 表示骨量减少;T 评分 ≥ -1.0 表示正常。根据 BMD 测量结果将纳入患者分为正常组、骨量减少组和骨质疏松组。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 21.0 进行统计分析, $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。独立的两样本 t 检验或方差分析进行比较测量数据的差异,并采用卡方检验比较两组间数据的差异。采用 Pearson 进行相关分析。

2 结果

在日前的研究中,共包括 152 例 2 型糖尿病患者。根据 T 评分结果,将患者分为 3 组,其中骨质疏松组 38 例,骨量减少组 50 例,正常组 64 例。3 组人骨质疏松、骨量减少和正常比率分别为 25%、32.9% 和 42.1%。表 1 列出了基本临床资料,包括年龄、性别、体重、BMI、身高和疾病持续时间、Apelin-13 水平、PINP 和 ICTP。3 组间年龄、性别、Apelin-13 和 ICTP 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。正常组和骨量减少组的 PINP 水平明显高于骨质疏松组 ($P < 0.05$),正常组的骨密度值也高于骨量减少组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。正常组和骨量减少组的 ICTP 水平显著低于骨质疏松组 ($P < 0.05$),正常组也低于骨量减少组 ($P < 0.05$)。骨质疏松组 Apelin-13 水平明显低于骨量减少组和正常组 ($P < 0.05$),骨量减少组也明显低于正常组 ($P < 0.05$),见图 1。此外,3 组之间的 BMI、身高、体重和疾病持续时间没有显著差异 ($P > 0.05$, 表 1)。此外,相关分析显示,Apelin-13 的水平与 BMD 和 PINP 呈正相关 ($P < 0.05$),但与年龄和 ICTP 呈负相关 ($P < 0.05$)。

3 讨论

尽管糖尿病患者的骨骼疾病已有报道,但糖尿病患者对骨质疏松症的危险性及其临床意义尚存在争议。许多研究显示 1 型糖尿病患者骨量减少和骨

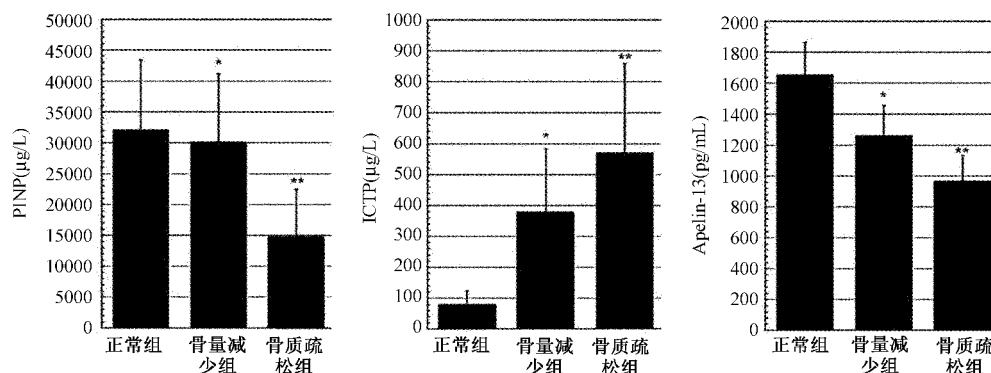


图1 三组中 PINP、ICTP 和 Apelin-13 的比较

Fig.1 Comparison of PINP, ICTP and Apelin-13 in the three groups

注:和正常组比较,* $P<0.05$;和骨量减少组比较,** $P<0.05$ 。

表1 三组患者的一般特征比较

Table 1 General characteristics of patients in the three groups

组别	例数	性别/ (女/男)	年龄/ 岁	体重/ kg	身高/ cm	BMI/ (kg/m ²)	病程/年	Apelin-13/ (pg/mL)	PINP/ (μg/L)	ICTP/ (μg/L)
正常组	64	36/28	54±10	78±20	170±15	27.1±3.2	4.3±3.5	1678±204	32342±11345	79.8±41.4
骨量减少组	50	14/36	57±11	79±19	171±17	28.2±2.8	5.5±4.5	1278±179	30028±10019	359.9±203.3
骨质疏松组	38	24/14	62±14	81±24	171±14	26.8±3.0	7.7±6.6	958±168	14598±8561	587.6±278.3
P 值	-	0.023	0.011	0.090	0.890	0.550	0.770	0.004	0.020	0.006

骨折风险增加,但2型糖尿病患者存在这种风险的证据仍有争议^[11-12]。发现BMD和体重增加,加上较老的流行病学研究表明骨折风险没有增加甚至减少,导致有人猜测2型糖尿病患者骨质疏松症的风险可能会降低^[12]。然而,最近的流行病学和临床研究为2型糖尿病患者骨折风险增加提供了实质性证据,尽管BMD增加或独立于BMD^[12]。

本研究调查了Apelin-13水平与BMD及其他参数之间的关系,以确定Apelin-13对2型糖尿病患者骨质疏松症的影响,这可能为医生预防骨质疏松症提供了一些临床依据。据笔者所知,在这个领域内进行的研究很少。显然,2型糖尿病患者骨折的风险很高。然而,一些研究表明,患者一般呈正常或增加的BMD。尽管其他一些因素(如糖尿病并发症)可能导致这些患者跌倒和骨折的风险增加,但主要原因可能与BMD的价值有关^[13]。本研究发现,Apelin-13在骨质疏松症和骨量减少组中的水平显著低于正常组,且多因素分析显示,在所有入选患者中,Apelin-13的水平与表明Apelin-13可能是2型糖尿病患者骨质疏松症的保护因素。另外,成骨细胞衍生的蛋白PINP是治疗骨质疏松症期间的一种生物反应标志物^[14]。同时,ICTP作为I型胶原蛋白的特定成分,由受损的成熟骨基质产生,并且可以代

表体内骨吸收的敏感指标。随后,本研究评估了Apelin-13、ICTP和PINP之间的关系,以检测Apelin-13对骨质疏松症的影响。研究发现,Apelin-13、PINP和ICTP之间的密切关系,Apelin-13水平与PINP呈正相关,但与ICTP呈负相关。这表明Apelin-13可能是监测骨吸收或形成的生物标志物。

一些作者研究了骨质疏松症与2型糖尿病之间的关系以及骨质疏松症的相关危险因素。在一项针对40例2型糖尿病患者的研究中,Zhang等^[15]发现骨质疏松症的患病率与性别、BMI、病程和血糖水平密切相关。在对87例2型糖尿病患者进行的另一项研究中,Wang等^[16]发现,在正常对照组和骨质疏松组之间,性别、年龄、体重和身高有显著差异,但BMI和疾病过程没有差异。在目前的研究中,笔者发现在年龄和性别上存在显著差异,但三组中病程、BMI、体重和身高没有显著差异。就与2型糖尿病骨质疏松症有关的危险因素而言,一些观点类似,但有些观点不同,这可能与许多因素有关,如样本量和患者选择。然而,大多数研究表明,性别与2型糖尿病中骨质疏松症的发生有关。性别之间骨密度分布的差异可能与内分泌和旁分泌因素差异有关,而绝经后女性类固醇水平的快速下降会加重骨丢失。另外,本研究发现Apelin-13的水平与年龄呈负

相关,表明骨质疏松症的风险可能随年龄增加而增加,这一结论与以前的研究一致^[17]。

总之,本研究表明 Apelin-13、BMD、ICTP 和 PINP 之间存在密切关系,提示 Apelin-13 在 2 型糖尿病患者骨质疏松症发生中起重要作用。但是,本研究有其局限性。首先,发现 Apelin-13、BMD、ICTP 和 PINP 之间的密切关系,但它们之间的相互作用和相关机制尚不清楚。其次,本研究仅纳入 2 型糖尿病患者,未招募正常对照,但 Apelin-13 水平以及上述关系在正常人群中可能不同。第三,样本量很小,有些比较显示没有意义,在大规模样本研究中结果可能不同。因此,所有这些问题都需要在未来研究中得到解决。

【参 考 文 献】

- [1] Kartal H, Comu FM, Kucuk A, et al. Effect of apelin-13 on erythrocyte deformability during ischaemia-reperfusion injury of heart in diabetic rats[J]. Bratislavské Lekárske Listy, 2017, 118(3): 133.
- [2] Sahu M, Suryawanshi H, Nayak S, et al. Cytomorphometric analysis of gingival epithelium and buccal mucosa cells in type 2 diabetes mellitus patients[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2017, 21(2): 224-228.
- [3] Liu Z, Gao H, Bai X, et al. Evaluation of singh index and osteoporosis self-assessment tool for Asians as risk assessment tools of hip fracture in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Orthop Surg Res, 2017, 12(1): 37.
- [4] Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility [J]. Nature Reviews Endocrinology, 2017, 13(4): 208-219.
- [5] Miyake H, Kanazawa I, Sugimoto T. Association of bone mineral density, bone turnover markers, and vertebral fractures with all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus[J]. Calcif Tissue Int, 2018, 102(1): 1-13.
- [6] Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis [J]. Osteoporos Int, 2007, 18(4): 427-444.
- [7] Fan Y, Yu Z, Li X, et al. Treatment with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor elevates apelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 4679-4683.
- [8] Du JH, Li X, Li R, et al. Elevation of serum apelin-13 associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients [J]. Int J Ophthalmol, 2014, 7(6): 968-973.
- [9] Chen H, Li J, Jiao L, et al. Apelin inhibits the development of diabetic nephropathy by regulating histone acetylation in Akita mouse[J]. J Physiol, 2014, 592(3): 505-521.
- [10] Chen H, Zheng C, Zhang X, et al. Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of Akita mice[J]. Peptides, 2011, 32(8): 1634-1639.
- [11] Mastrandrea LD, Jean WW, Donahue RP, et al. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time[J]. Diabetes Care, 2008, 31(9): 1729-1735.
- [12] Leidigbrückner G, Grobholz S, Brückner T, et al. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Endocr Disord, 2014, 14(1): 33.
- [13] Jr RI, Rašková M, Zikán V, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus[J]. Cent Eur J Public Health, 2017, 25(1): 3-10.
- [14] Krege JH, Lane NE, Harris JM, et al. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(9): 2159-2171.
- [15] Zhang P, Li Q, Wei Q, et al. Serum vitamin D and pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen in patients with ankylosing spondylitis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015(12): 543806.
- [16] Zhang Y, Min S, Orthopedics DO, et al. Analysis of clinical factors correlating with osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Southern Med Uni, 2016, 36(11): 1546.
- [17] Cui R, Zhou L, Li Z, et al. Assessment risk of osteoporosis in Chinese people: relationship among body mass index, serum lipid profiles, blood glucose, and bone mineral density[J]. Clin Interv Aging, 2016, 11(Issue 1): 887-895.

(收稿日期: 2018-04-29; 修回日期: 2018-05-25)