

老年 2 型糖尿病患者血清 β -CTX、OC、PINP、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 表达与血糖、胰岛素水平的关联性

陈建丰, 韩晓芳, 翟斐, 宋佳佳, 尹德超, 石珍珍, 刘克梅, 张新秀

合肥市第二人民医院内分泌科, 安徽 合肥 230011

摘要: **目的** 探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、骨钙素(OC)、I 型前胶原 N-端前肽(PINP)、25-羟维生素 D_3 [$25(\text{OH})\text{D}_3$] 表达变化及与血糖、胰岛素水平的关联性。**方法** 选取 2017 年 5 月至 2019 年 12 月老年 T2DM 患者 120 例为 T2DM 组, 同期 86 例健康体检者为健康组。测定对比两组血清 β -CTX、OC、PINP、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 与血糖指标[餐后 2h 血糖(2 hPG)、空腹血糖(FPG)]、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平, 应用 Pearson 分析老年 T2DM 患者血清 β -CTX、OC、PINP、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 表达与血糖指标、胰岛素指标的关联性, 多元线性回归分析影响血糖、胰岛素指标的有关因素。**结果** T2DM 组血清 β -CTX、PINP 水平高于健康组, 血清 OC、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平低于健康组, 2 hPG、FPG 水平和 FINS、HOMA-IR 水平高于健康组(P 均 < 0.01); 老年 T2DM 患者血清 β -CTX、PINP 水平与 2 hPG、FPG、FINS、HOMA-IR 水平呈正相关, 血清 OC、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平与 2 hPG、FPG、FINS、HOMA-IR 水平呈负相关(P 均 < 0.01); 血清 β -CTX、OC、PINP、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 均为患者血糖、胰岛素指标的重要影响因素(P 均 < 0.01)。**结论** 老年 T2DM 患者血清 β -CTX、OC、PINP、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 表达明显异常, 并与血糖、胰岛素指标显著相关。

关键词: 2 型糖尿病; I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列; 骨钙素; I 型前胶原 N-端前肽; 25-羟维生素 D_3 ; 血糖; 胰岛素

中图分类号: R 587.1 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)07-0959-04

Correlation of serum β -CTX, OC, PINP, $25(\text{OH})\text{D}_3$ expression with blood glucose and insulin levels in elderly patients with type 2 diabetes

CHEN Jian-feng, HAN Xiao-fang, ZHAI Fei, SONG Jia-jia, YIN De-chao, SHI Zhen-zhen, LIU Ke-mei, ZHANG Xin-xiu

Department of Endocrinology, The Second People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui 230011, China

Corresponding author: ZHANG Xin-xiu, E-mail: zhangxinxiu6@126.com

Abstract: Objective To investigate the expression of serum β cross-linked C-telopeptide of type I collagen (β -CTX), osteocalcin (OC), type I procollagen N-terminal propeptide (PINP), and 25-hydroxyvitamin D_3 [$25(\text{OH})\text{D}_3$] in elderly patients with type 2 diabetes (T2DM) and their correlation with blood glucose and insulin levels. **Methods** From May 2017 to December 2019, 120 elderly T2DM patients were selected as the T2DM group, and 86 healthy people during the same period were selected as the healthy group. The levels of serum β -CTX, OC, PINP, $25(\text{OH})\text{D}_3$, and blood glucose and insulin indexes were measured and compared between the two groups. Pearson analysis was used to analyze the correlation between serum β -CTX, OC, PINP, $25(\text{OH})\text{D}_3$ expression and blood glucose and insulin indexes in elderly T2DM patients. Multiple linear regression was used to analyze the related factors affecting blood glucose and insulin indexes. **Results** The levels of serum β -CTX and PINP in the T2DM group were higher than those in the healthy group, and the levels of serum OC and $25(\text{OH})\text{D}_3$ were lower than those in the healthy group, while the levels of 2 hPG, FPG, FINS and HOMA-IR in T2DM group were higher than those in healthy group (all $P < 0.05$). Serum β -CTX and PINP levels were positively correlated with 2 hPG, FPG, FINS, and HOMA-IR levels in elderly T2DM patients, and serum OC, $25(\text{OH})\text{D}_3$ levels were negatively correlated with 2 hPG, FPG, FINS, and HOMA-IR levels (all $P < 0.01$). Serum β -CTX, OC, PINP, and $25(\text{OH})\text{D}_3$ were all important factors influencing blood glucose and insulin indexes (all $P < 0.01$). **Conclusion** Serum β -CTX, OC, PINP, and $25(\text{OH})\text{D}_3$ expression in elderly T2DM patients are significantly abnormal, and are significantly

correlated with blood glucose and insulin indicators.

Key words: Type 2 diabetes; β cross-linked C-telopeptide of type I collagen; Osteocalcin; N-terminal propeptide of type I procollagen; 25-dihydroxyvitamin D₃; Blood glucose; Insulin

Fund program: Natural Science Foundation of Anhui Province (1808085MH284)

2 型糖尿病 (T2DM) 占糖尿病的 90% 以上, 以血糖、胰岛素异常等为主要特征, 可引起心脑血管等多系统并发症^[1-2]。骨质疏松是常见骨质系统疾病, 以单位体积内骨组织量减少为主要特点^[3]。调查显示, T2DM 患者骨质疏松发生率较无 T2DM 患者明显升高, 故推测 T2DM 可能与骨质疏松具有一定的关系^[4]。I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (β -CTX)、骨钙素、I 型前胶原 N-端前肽 (PINP) 均是重要的骨代谢指标, 与骨质疏松的发生密切相关^[5-6]。25-羟维生素 D₃ [25(OH)D₃] 是维生素 D 的活性形式, 参与机体钙调节和骨代谢^[7]。但目前关于 β -CTX、OC、PINP、25(OH)D₃ 表达变化及与血糖、胰岛素水平间关系的研究较少, 是否具有定量关系仍有待探讨。本研究探讨 120 例老年 T2DM 患者血清 β -CTX、OC、PINP、25(OH)D₃ 表达变化及与血糖、胰岛素水平的关联性, 以期为疾病的防治等提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 5 月至 2019 年 12 月我院老年 T2DM 患者 120 例为 T2DM 组, 同期 86 例健康体检者为健康组, 年龄均在 60 ~ 85 岁。两组基线资料均衡可比 ($P > 0.05$)。见表 1。本研究经我院伦理委员会审核通过, 患者对本研究知情, 自愿签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较 例 (%)

资料	T2DM 组 (n=120)	健康组 (n=86)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	65.78 \pm 2.54	66.04 \pm 2.89	0.684	0.495
性别 (男/女)	46/74	30/56	0.256	0.613
合并症				
冠心病	6 (5.00)	3 (3.49)	0.032	0.859
高血压	10 (8.33)	5 (5.81)	0.471	0.493
哮喘	7 (5.83)	4 (4.65)	0.003	0.954
高脂血症	39 (32.50)	31 (36.05)	0.281	0.596
饮酒史	42 (35.00)	33 (38.37)	0.246	0.620
吸烟史	37 (30.83)	23 (26.74)	0.406	0.524
体质指数 ($\bar{x} \pm s$)	22.51 \pm 2.02	22.34 \pm 1.89	0.612	0.541

1.2 纳入、排除标准 (1) 纳入标准: T2DM 组符合 T2DM 诊断标准^[8]; 年龄 ≥ 60 岁; 入组前 1 个月无骨质疏松相关药物应用史。(2) 排除标准: 入组前 1 个月有糖皮质激素、免疫抑制剂应用史者; 合并糖尿病足者; 伴有急性感染类疾病者; 重要器官功能严重不全者; 有恶性肿瘤者; 甲状腺功能异常者。

1.3 方法 于入院后次日清晨采集空腹静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 采用电化学发光免疫分析法测定血清 β -CTX、PINP、OC、25(OH)D₃ 水平, 试剂盒为罗氏化学发光法骨代谢试剂盒。各指标的检测均由我院检验室统一完成。

1.4 观察指标 (1) 对比 2 组血清 β -CTX、OC、PINP、25(OH)D₃ 水平。(2) 对比 2 组血糖指标: 餐后 2 h 血糖 (2 hPG)、空腹血糖 (FPG) 水平, 以改良的葡萄糖氧化酶电化学法检测, 试剂盒为强生公司 Nova statstrip。(3) 比较 2 组胰岛素指标: 空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 水平, 采用电化学发光法检测 FINS 水平, 试剂盒由罗氏诊断产品 (上海) 有限公司提供, $HOMA-IR = (FPG \times FINS) / 22.5$ 。(4) 分析血清 β -CTX、OC、PINP、25(OH)D₃ 与患者血糖、胰岛素指标相关性。(5) 分析影响血糖、胰岛素指标水平的相关因素。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 分析作相关性分析, 采用多元线性回归分析血糖、胰岛素指标水平的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 β -CTX、OC、PINP、25(OH)D₃ 水平 T2DM 组血清 β -CTX、PINP 水平高于健康组, OC、25(OH)D₃ 水平低于健康组 (P 均 < 0.01)。见表 2。

2.2 两组血糖指标水平 T2DM 组 2 hPG、FPG 水平较健康组高 (P 均 < 0.01)。见表 3。

2.3 两组胰岛素水平 T2DM 组 FINS、HOMA-IR 较健康组高 (P 均 < 0.01)。见表 4。

2.4 Pearson 相关性分析 Pearson 相关性分析显示, 老年 T2DM 患者血清 β -CTX、PINP 水平与 2 hPG、FPG、FINS、HOMA-IR 水平呈正相关, 血清 OC、25(OH)D₃ 水平与 2 hPG、FPG、FINS、HOMA-IR 水平呈负相关 (P 均 < 0.01)。见表 5。

2.5 多元线性回归分析 分别以老年 T2DM 患者 2 hPG、FPG、FINS、HOMA-IR 为因变量, 血清 β -CTX、OC、PINP、25(OH)D₃、性别、年龄等为自变量进行多元线性回归分析, 结果显示, 血清 β -CTX、OC、PINP、25(OH)D₃ 均为患者血糖、胰岛素水平的重要影响因

表 2 两组血清 β -CTX、OC、PINP、25(OH) D_3 水平对比

组别	例数	$(\bar{x} \pm s)$			
		β -CTX (ng/L)	OC (ng/ml)	PINP (μ g/L)	25(OH) D_3 (nmol/L)
T2DM 组	120	439.34 \pm 117.09	14.76 \pm 2.42	53.29 \pm 11.54	33.85 \pm 7.41
健康组	86	362.20 \pm 94.06	21.04 \pm 2.97	38.16 \pm 10.82	47.09 \pm 8.34
<i>t</i> 值		5.051	16.691	9.523	11.998
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 两组血糖指标水平对比 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	2 hPG	FPG
T2DM 组	120	16.49 \pm 3.85	9.34 \pm 2.76
健康组	86	9.02 \pm 1.94	5.08 \pm 1.29
<i>t</i> 值		16.543	13.303
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01

表 6 患者血糖、胰岛素水平有关因素的多元线性回归分析

自变量	2 hPG			FPG			FINS			HOMA-IR		
	β 值	<i>S. E.</i> 值	<i>P</i> 值	β 值	<i>S. E.</i> 值	<i>P</i> 值	β 值	<i>S. E.</i> 值	<i>P</i> 值	β 值	<i>S. E.</i> 值	<i>P</i> 值
β -CTX	1.248	0.385	<0.01	0.943	0.318	<0.01	0.809	0.152	<0.01	1.486	0.514	<0.01
OC	-0.554	0.165	<0.01	-0.114	0.037	<0.01	-0.174	0.032	<0.01	-0.406	0.153	<0.01
PINP	1.162	0.359	<0.01	0.629	0.192	<0.01	0.782	0.144	<0.01	0.867	0.269	<0.01
25(OH) D_3	-0.948	0.276	<0.01	-0.297	0.086	<0.01	-1.814	0.513	<0.01	-0.539	0.114	<0.01

素 (*P* 均 < 0.01)。见表 6。

3 讨论

3.1 老年 T2DM 患者血清 PINP 表达及与血糖、胰岛素水平的关联性 I 型胶原蛋白是骨的主要胶原蛋白。PINP 生成的分子量多少和成熟的 I 型胶原合成分子量是一致的,可反映骨形成与胶原在骨质的沉积情况^[9]。外周血 PINP 表达量主要反映 I 型胶原的合成速率和骨转换情况。T2DM 患者血清 PINP 水平高于健康者,说明 T2DM 患者 I 型胶原的合成速率和骨转换存在异常。高血糖一方面能通过抑制钙的酸化吸收和钙盐在骨的沉积,导致矿物中沉积的钙减少,影响骨量增加,另一方面可下调 OC 基因,抑制骨晚期分化,因此 T2DM 患者 PINP 表达升高^[10]。同时,PINP 水平与 2 hPG、FPG、FINS、HOMA-IR 水平呈正相关,是血糖、胰岛素指标的重要影响因素。T2DM 患者血糖和胰岛素异常与骨代谢密切相关,临床应重视 T2DM 患者骨代谢的干预。

3.2 老年 T2DM 患者血清 OC 表达及与血糖、胰岛素水平的关联性 OC 是骨的特异性蛋白,主要由成熟的成骨细胞分泌,羟基化后 OC 与钙离子有较强的亲和力,对羟基磷灰石的吸附作用增加,沉积于骨骼,有利于骨骼的发育,血液循环中 OC 浓度可反映成骨速率^[11]。T2DM 患者血糖和胰岛素异常代谢能降低 OC 表达,影响成骨速率^[12],本研究显示,T2DM 组血

组别	例数	FINS(mU/L)	HOMA-IR
T2DM 组	120	12.76 \pm 1.58	5.29 \pm 1.05
健康组	86	7.24 \pm 0.81	1.63 \pm 0.47
<i>t</i> 值		29.708	30.213
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01

表 5 血清各指标与患者血糖、胰岛素指标相关性分析

项目		2 hPG	FPG	FINS	HOMA-IR
β -CTX	<i>r</i> 值	0.593	0.552	0.607	0.568
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
OC	<i>r</i> 值	-0.571	-0.527	-0.596	-0.547
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
PINP	<i>r</i> 值	0.612	0.586	0.629	0.594
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	<i>r</i> 值	-0.604	-0.571	-0.618	-0.582
25(OH) D_3	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

清 OC 低于健康组,与 2 hPG、FPG、FINS、HOMA-IR 水平呈负相关。T2DM 患者机体长期异常的血糖和胰岛素水平,可导致糖基化终末产物堆积增多,直接改变骨胶原的理化性质,使骨胶原糖基化增加,抑制生长因子黏附至骨细胞,减弱成骨作用,所以分泌的 OC 减少^[13]。可见 T2DM 能通过降低 OC 合成,影响患者骨量与骨质疏松的形成,临床干预时可据此进行健康教育,告知患者应严格遵医嘱接受降糖治疗,并采取一定措施预防骨量的减少,最大程度改善预后。

3.3 老年 T2DM 患者血清 β -CTX 表达及与血糖、胰岛素水平的关联性 β -CTX 是 I 型胶原在降解过程中生成的特异产物,生成速率与 I 型胶原的降解是 1:1 的,所以可反映破骨细胞的活性和骨吸收的速率^[14],而 T2DM 可增加破骨细胞的活性和骨吸收的速率^[15]。本研究显示 T2DM 组血清 β -CTX 水平高于健康组。但目前关于 T2DM 患者血糖、胰岛素指标与 β -CTX 定量关系的研究较少,本研究发现, β -CTX 水平与 2 hPG、FPG、FINS、HOMA-IR 水平呈正相关,是血糖、胰岛素指标的重要影响因素,T2DM 可增加破骨细胞的活性和骨吸收的速率。高血糖引起的渗透性利尿作用,造成钙、镁等排泄增加,血浓度降低,出现钙、镁代谢紊乱,刺激甲状旁腺分泌大量的甲状旁腺激素,激活了破骨细胞,从而使 β -CTX 水平升高,导致骨质脱钙、骨密度下降^[16]。

3.4 老年 T2DM 患者血清 25(OH) D_3 表达及与血

糖、胰岛素水平的关联性 25(OH)D₃ 是胆钙化醇在肝脏中经 25 酶转化的产物,属于脂溶性维生素,是维持人体健康、细胞生长和发育必不可少的物质,可反映机体维生素 D 的储存水平^[17]。本研究显示 T2DM 患者血清 25(OH)D₃ 低于健康人群。相关性分析发现,血清 25(OH)D₃ 水平与 FINS、HOMA-IR 水平呈负相关。25(OH)D₃ 对胰岛素具有保护作用,是维持正常的胰岛素分泌和胰岛素敏感性的重要物质。维生素 D 可通过调节细胞内钙离子浓度,启动胰岛素信号传导,影响胰岛素合成和分泌;还能通过免疫调节作用,抑制 T2DM 患者全身慢性炎症状态,减少胰岛 β 细胞损伤,改善胰岛素敏感性;亦能通过调控肾素-血管紧张素-醛固酮系统,影响胰岛素的敏感性,并进一步影响血糖代谢^[18-19]。此外 25(OH)D₃ 能促进钙盐沉积和骨小梁再生,缺乏 25(OH)D₃ 可造成骨质中碳酸盐与硫酸盐沉积减少,并促进破骨细胞分化成熟,溶解骨骺中矿化的胶原基质,引起骨质流失与骨密度降低,故与骨质疏松的发生有关^[20]。可见补充维生素 D 有助于改善 T2DM 患者胰岛素抵抗状态与血糖水平。

综上所述,老年 T2DM 患者血清 β-CTX、OC、PINP、25(OH)D₃ 表达明显异常,并与血糖、胰岛素指标显著相关,加强对 T2DM 患者血糖与骨代谢的干预、补充维生素 D 对防治骨质疏松具有积极意义。

参考文献

- [1] Huang ZF, Xiao JW, Li ZQ, et al. Evaluation of LVDD by CCTA with dual-source CT in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Curr Med Imaging*, 2020, 16(3): 214 - 223.
- [2] 刘辉, 段佳琪, 任晓梅, 等. 2 型糖尿病患者心肌间充质细胞基因表达变化及相关环境化学物的筛选 [J]. *中国医学科学院学报*, 2020, 42(1): 37 - 46.
- [3] Jin ZH, Wang SF, Liao W. Zoledronic acid accelerates osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells by attenuating oxidative stress via the SIRT3/SOD2 pathway and thus alleviates osteoporosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(4): 2095 - 2101.
- [4] Ding XQ, Yang L, Hu Y, et al. Effect of local application of bisphosphonates on improving peri-implant osseointegration in type-2 diabetic osteoporosis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5417 - 5437.
- [5] Zhao X, Zhang XM, Yuan N, et al. Associations of bone mineral density and bone metabolism indices with urine albumin to creatinine ratio in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127(1): 50 - 55.
- [6] Qu XL, Zheng B, Chen TY, et al. Bone turnover markers and bone mineral density to predict osteoporotic fractures in older women: a retrospective comparative study [J]. *Orthop Surg*, 2020, 12(1): 116

- [7] Saito M, et al. The effects of vitamin D₃ on the calcemic activity and non-calcemic genomic activity and individual responsiveness: a randomized controlled double-blind clinical trial [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17685.
- [8] 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]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8): 后插 2 - 后插 42.
- [9] Choi JS, Park I, Lee SJ, et al. Serum procollagen type I N-terminal propeptide and osteocalcin levels in Korean children and adolescents [J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(12): 1174 - 1180.
- [10] Xu Y, Shen Y, Ma X, et al. First-degree family history of diabetes and its relationship with serum osteocalcin levels independent of liver fat content in a non-diabetic Chinese cohort [J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1): 1628.
- [11] 范冬梅, 吴广飞, 刘俊茹, 等. 糖耐量正常健康青年男性空腹血糖与骨钙素的关系 [J]. *中国医药*, 2019, 14(9): 1348 - 1351.
- [12] 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.
- [13] Riquelme-Gallego B, García-Molina L, Cano-Ibáñez N, et al. Circulating undercarboxylated osteocalcin as estimator of cardiovascular and type 2 diabetes risk in metabolic syndrome patients [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1840.
- [14] Xu YC, Wang QY, Hou G, et al. A dual-label time-resolved fluorescence immunoassay for screening of osteoporosis based on simultaneous detection of C-terminal telopeptide (β-CTX) and aminoterminal propeptide (PINP) of type I procollagen [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79(1/2): 80 - 85.
- [15] 杨志宏, 张小妮, 王小娟, 等. 血清 25(OH)D₃、超敏 C 反应蛋白水平与老年 2 型糖尿病合并骨质疏松的相关性分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(3): 502 - 505, 510.
- [16] 韦丽红, 张劼. 中老年 2 型糖尿病患者 25 羟维生素 D₃ 与骨密度的相关性研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(6): 849 - 852.
- [17] Charoenngam N, Shirvani A, Kalajian TA, et al. The effect of various doses of oral Vitamin D₃ supplementation on gut microbiota in healthy adults: a randomized, double-blinded, dose-response study [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(1): 551 - 556.
- [18] Wang W, Ye S, Qian L, et al. Sex-Specific Association of serum 25-Hydroxyvitamin D₃ with insulin resistance in Chinese han patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2018, 64(3): 173 - 178.
- [19] Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: what we should know? [J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2019, 10(6): 1082 - 1093.
- [20] Wang D, Li Y, Wang N, et al. 1α, 25-Dihydroxyvitamin D₃ prevents renal oxidative damage via the PARP1/SIRT1/NOX4 pathway in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(3): E343 - E356.