

血清骨保护素与 2 型糖尿病及合并冠心病的关系

陈 晖, 刘 伶, 陆卫军, 刘红燕, 徐国玲, 颜晓东, 焦 伟, 路文盛, 谭小燕, 胡映玉

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号:桂科回 0832018)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院内分泌代谢科

作者简介: 陈 晖(1967-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病大血管病变基础与临床。E-mail: chenhuilu67@aliyun.com

[摘要] 目的 探讨血清骨保护素(OPG)与 2 型糖尿病及合并冠心病的关系。方法 选择健康个体、2 型糖尿病患者及 2 型糖尿病合并冠心病患者各 30 例。用 ELISA 方法测定 OPG, 生化法测定空腹血糖(FPG)及糖化血红蛋白(HbA1c), 免疫化学发光法测定空腹胰岛素(FINS), 计算胰岛素敏感指数(ISI)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 并观察组间各指标的变化。结果 2 型糖尿病组及合并冠心病组血清 OPG、FPG、HbA1c、HOMA-IR 明显高于对照组(P 均 < 0.01), ISI 明显低于对照组($P < 0.01$)。2 型糖尿病合并冠心病组 FINS 显著高于对照组($P < 0.05$)。2 型糖尿病组 HbA1c 明显高于 2 型糖尿病合并冠心病组($P < 0.01$)。结论 2 型糖尿病及其合并冠心病患者血清 OPG 水平、血糖、胰岛素及 HOMA-IR 明显增高, 2 型糖尿病患者冠心病发生与血清 OPG、血糖、胰岛素升高以及胰岛素抵抗有关, OPG 作为心血管疾病的预测因子可能与胰岛素的影响有关。

[关键词] 骨保护素; 2 型糖尿病; 冠心病

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)01-0008-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.01.03

The relationship between osteoprotegerin and type 2 diabetes mellitus with or without coronary artery disease

CHEN Hui, LIU Ling, LU Wei-jun, et al. Department of Endocrinology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between osteoprotegerin (OPG) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) with or without coronary artery disease (CAD). **Methods** The healthy individuals (control group), T2DM patients with or without CAD with 30 cases in each group were selected respectively. ELISA was used for determination of OPG, biochemistry method for fasting blood glucose (FPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c), immunochemical chemiluminescence for fasting insulin (FINS), insulin sensitivity index (ISI) and insulin resistance index (HOMA-IR) were calculated, and the data in all groups were observed. **Results** OPG, FPG, HbA1c and HOMA-IR in groups of T2DM with or without coronary artery disease were obviously higher than those in control group ($P < 0.01$), and ISI was lower than that in control group ($P < 0.01$). FINS in the group of T2DM with CAD was higher than that in control group ($P < 0.05$). HbA1c in the group of T2DM was higher than that in the group of T2DM with CAD ($P < 0.01$). **Conclusion** The level of serum OPG, blood glucose, insulin and insulin resistance index in groups of T2DM with or without CAD increase obviously. Development of CAD in T2DM patients relate to the increased level of OPG, blood glucose, insulin and insulin resistance. OPG as a risk predictor of cardiovascular disease may be related to the effects of insulin.

[Key words] Osteoprotegerin (OPG); Type 2 diabetes mellitus (T2DM); Coronary artery disease (CAD)

心血管病变是对糖尿病患者的主要健康威胁因素。与非糖尿病患者比较, 糖尿病患者发生心血管疾病风险增加 2~4 倍^[1]。糖尿病作为冠心病的重

要伴发疾病, 目前已明确高血糖、胰岛素抵抗等代谢紊乱是 2 型糖尿病患者发生冠心病的主要原因。冠状动脉粥样硬化是冠心病的病理基础, 动脉钙化与

之密切相关。研究显示,骨相关蛋白[如骨保护素(osteoprotegerin, OPG)]等在动脉钙化部位异常表达,提示动脉钙化与骨形成有相同的机制^[2]。在 2 型糖尿病患者中,这些变化与血糖等各种代谢紊乱有关。本研究探讨 2 型糖尿病及合并冠心病患者血清 OPG、血糖、血清胰岛素、胰岛素抵抗的变化以及相互间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 共 90 例,年龄 >40 岁,分 3 组,每组 30 例,分别为对照组、2 型糖尿病(T2DM)组及 2 型糖尿病合并冠心病(T2DM + CAD)组。其中 60 例患者为 2008-03 ~ 2010-12 在我院内分泌及心血管病区住院患者。对照组:男 15 名,女 15 名,平均年龄(57.4 ± 11.21)岁,为健康自愿者。T2DM 组:男 17 例,女 13 例,平均年龄(57.27 ± 11.14)岁,符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。T2DM + CAD 组:男 21 例,女 9 例,平均年龄(65.33 ± 8.35)岁,冠心病诊断标准符合我国 2007 年颁布的《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》及美国 ACC/AHA2000 年急性冠脉综合征诊断标准,经冠状动脉造影证实至少有一支主要血管内径狭窄 $\geq 50\%$,同时符合糖尿病诊断标准。以上入选者均除外各种急慢性感染性疾病、肿瘤、风湿免疫系统疾病、外科手术及创伤、妊娠、严重肝肾功能不全、严重心力衰竭、糖尿病急性并发症。正常对照组除外糖尿病、各种心脑血管疾病;2 型糖尿病组除外各种心脑血管疾病。

1.2 研究方法 受试者予以 12 h 的禁食,次日清晨采肘静脉血,采用 HITACHI 日立全自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c),美国拜耳医疗诊断有限公司 Advia Centaur 全自动免疫化学发光分析仪测定空腹胰岛素(FINS)。血清 OPG 的检测:不抗凝,2 h 内 $1\,000 \times g$ 离心 10 min,提取血清 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存,用 ELISA 法检测血清 OPG (试剂购自南宁恒因生物工程有限公司提供的 R&D 试剂盒)。胰岛素抵抗指标采用李光伟教授等^[3]推荐的胰岛素敏感性指标,胰岛素敏感指数(ISI) = $1/(FPG \times FINS)$,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = $FPG \times FINS/22.5$ 。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 软件包进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,FINS、ISI、HOMA-IR 取其自然对数后进行统计分析。多组计量资料采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

T2DM 组及 T2DM + CAD 组血清 OPG、FPG、HbA1c、HOMA-IR 明显高于对照组(P 均 < 0.01),ISI 明显低于对照组($P < 0.01$)。T2DM + CAD 组 FINS 明显高于对照组($P < 0.05$),T2DM 组 FINS 与对照组比较差异无统计学意义。T2DM 组 HbA1c 明显高于 T2DM + CAD 组($P < 0.01$),两组间其余指标比较差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 三组观察指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OPG(pg/ml)	HbA1c(%)	FPG(mmol/L)	lnFINS(mU/L)	lnISI	lnHOMA-IR
对照组	30	157.57 $\pm$ 73.54	5.57 $\pm$ 0.43	5.36 $\pm$ 0.56	2.12 $\pm$ 0.64	-3.79 $\pm$ 0.66	0.68 $\pm$ 0.66
T2DM 组	30	234.21 $\pm$ 50.62 *	9.51 $\pm$ 2.97 *	9.58 $\pm$ 4.18 *	2.37 $\pm$ 0.74	-4.55 $\pm$ 0.72 *	1.43 $\pm$ 0.72 *
T2DM + CAD 组	30	273.25 $\pm$ 145.73 *	7.47 $\pm$ 2.05 **	8.52 $\pm$ 4.96 *	2.59 $\pm$ 0.82 **	-4.60 $\pm$ 1.02 *	1.49 $\pm$ 1.02 *
<i>F</i>	-	10.672	26.431	10.222	3.163	9.311	9.311
<i>P</i>	-	0.000	0.000	0.000	0.047	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.05$;T2DM + CAD 组与 T2DM 组比较,# $P < 0.01$

3 讨论

3.1 OPG 属肿瘤坏死因子受体家族成员,广泛存在于各种组织细胞中,包括破骨细胞、平滑肌细胞等。OPG 与核因子受体激活因子(RANK)结合后,竞争抑制 RANK 配基(RANKL)与 RANK 的结合,从而抑制破骨细胞的形成,这种作用同时抑制多种细胞内信号,调整细胞的分化、增殖和激活。

3.2 在冠脉疾病的研究^[2]中发现,OPG 增高作为独立危险因素与冠脉钙化斑块形成、冠脉疾病严重

程度及心血管事件相关。OPG 敲除的小鼠骨质疏松呈进展状态,且同时伴有主动脉等血管壁的钙化。OPG 在正常主动脉高表达,而在进展的钙化组织临近 OPG 表达下降,推测 OPG 为动脉钙化的抑制因子,在动脉钙化过程中起调节作用。

3.3 近年糖尿病研究显示,糖尿病患者外周血中 OPG 水平明显高于非糖尿病患者^[4]。向光大^[5]、Kim 等^[6]报道在初诊的 2 型糖尿病患者中 OPG 与 FPG、HbA1c 呈显著正相关,表明 OPG 的变化与血

糖关系密切。在糖尿病患者中血浆 OPG 水平与大血管、微血管病变相关^[7,8]。OPG 可作为 2 型糖尿病全因死亡强有力的预测因子,独立于其他常见的心血管危险因素^[2]。Jørgensen 等^[9]用正常血糖高胰岛素钳夹技术观察糖尿病患者、无糖尿病肥胖及消瘦者外周血胰岛素与 OPG 的关系,发现快速高胰岛素注入可降低以上人群 OPG 浓度,提示胰岛素对 OPG 有调节作用。Olesen 等^[10]体外人血管平滑肌细胞培养研究比较了不同浓度胰岛素对平滑肌细胞钙化的影响,结果显示高浓度胰岛素组 OPG 浓度下降、钙化加重,提示平滑肌细胞钙化可能与胰岛素介导的钙化抑制剂 OPG 下调有关。Jang 等^[11]研究发现 OPG 与胰岛素抵抗呈相关关系。以上结果均提示糖尿病动脉粥样硬化中 OPG 浓度变化与血糖、胰岛素及胰岛素抵抗有关。

3.4 本研究结果显示 2 型糖尿病及合并冠心病组 OPG、FPG、HbA1c 显著增高,两组 ISI 明显减小,HOMA-IR 明显增多,胰岛素抵抗增加,提示这些因素与糖尿病及冠心病有关,与以往研究结果一致。本研究 2 型糖尿病合并冠心病组 HbA1c 明显高于对照组,但低于 2 型糖尿病组;此组 OPG 水平明显高于对照组,虽然合并冠心病,但 OPG 水平未现叠加现象,与 2 型糖尿病组比较 OPG 水平的增高幅度不大,推测这种现象与血糖水平有关,与之前的研究相符。除血糖等影响因素外,与对照组比较,2 型糖尿病合并冠心病组空腹胰岛素明显增高,2 型糖尿病组无差异,推测 2 型糖尿病合并冠心病患者中升高胰岛素水平可能抑制了 OPG 的合成或释放,使 OPG 增高不能达到足够的水平,OPG 对血管保护作用下降,动脉钙化增加,动脉粥样硬化形成加速,与 Jørgense 及 Olesen 的研究相符。2 型糖尿病组与 2 型糖尿病合并冠心病组胰岛素抵抗均增加但两组间无差异。以上结果提示胰岛素水平的升高对 OPG 的影响较胰岛素抵抗明显。

总之,2 型糖尿病及合并冠心病患者血清 OPG、血糖、胰岛素及 HOMA-IR 明显增高,2 型糖尿病患者冠心病发生与血清 OPG、血糖、高胰岛素血症及

胰岛素抵抗有关,OPG 作为心血管疾病的预测因子可能与胰岛素的影响有关。2 型糖尿病患者 OPG 水平的变化与多种因素有关,除各种代谢紊乱外,还存在治疗药物等影响因素,OPG 在 2 型糖尿病及冠心病中的作用仍有待进一步研究。

参考文献

- Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005 [J]. *Circulation*, 2009, 119(13): 1728 - 1735.
- 陈 晖, 颜晓东. 骨相关蛋白与糖尿病动脉钙化关系的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2013, 6(10): 1022 - 1025.
- 李光伟, 潘孝仁, Lilloja S. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数 [J]. *中华内科学杂志*, 1993, 32(10): 656 - 660.
- Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fracture, and mortality in elderly women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(2): 631 - 637.
- 向光大, 孙慧伶, 赵林双, 等. 2 型糖尿病患者护骨素与内皮依赖性血管舒张功能的关系 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(3): 231 - 234.
- Kim SM, Leet J, Ryu OH, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with inflammation and pulse wave velocity [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63(5): 594 - 598.
- Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, et al. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications [J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149(1): 39 - 42.
- Avignon A, Sultan A, Piot C, et al. Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high risk but asymptomatic type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(9): 2176 - 2180.
- Jørgensen GM, Vind B, Nybo M, et al. Acute hyperinsulinemia decreases plasma osteoprotegerin with diminished effect in type 2 diabetes and obesity [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(1): 95 - 101.
- Olesen P, Nguyen K, Wogensens L, et al. Calcification of human vascular smooth muscle cells: associations with osteoprotegerin expression and acceleration by high-dose insulin [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(2): 1058 - 1064.
- Jang YS, Young GS, Choon HC. Elevated serum osteoprotegerin levels are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(7): 1664 - 1666.

[收稿日期 2013-10-29][本文编辑 宋卓孙 蓝斯琪]

欢迎 订 阅

欢迎 投 稿

欢迎 刊 登 广 告

本刊地址:广西南宁市桃源路 6 号,邮编:530021,电话:(0771)2186013

E-mail: zgclxyzz@163.com

《中国临床新医学》杂志编辑部