

· 综述 ·

骨钙素与糖尿病及其大血管并发症危险因素的关系

张学丽 包玉倩

【摘要】 骨钙素是由成骨细胞合成和特异性分泌的依赖维生素 K 的非胶原蛋白,其与糖代谢以及肥胖、肝脏脂肪沉积、代谢综合征等 2 型糖尿病及其大血管并发症的危险因素密切相关。骨钙素通过与 G 蛋白耦联受体 C 家族 6 组成员 A (GPC6A) 结合,发挥其对代谢的保护作用。作为一种活性分子,GPC6A 可能成为糖尿病及其大血管并发症治疗的新靶点。

【关键词】 骨钙素;糖尿病;G 蛋白耦联受体

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31571212)

Association of osteocalcin with risk factors of diabetes and its macrovascular complications Zhang Xueli, Bao Yuqian. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Jiaotong Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Bao Yuqian, Email: byq522@163.com

【Abstract】 Osteocalcin, a vitamin K-dependent bone matrix noncollagen protein synthesized and secreted by osteoblasts, is not only involved in the glucose metabolism, but also closely associated with risk factors (obesity, liver fat deposition, metabolic syndrome) of type 2 diabetes mellitus and its macrovascular complications. Binding with G protein coupled receptor family C group 6A, osteocalcin exerts protective effect on metabolism. As a bioactive molecule, osteocalcin may be a novel target for the treatment of diabetes and its macrovascular complications.

【Key words】 Osteocalcin; Diabetes mellitus; G protein coupled receptor

Fund program: National Natural Science Foundation of China(31571212)

糖尿病发病机制复杂,其病理生理机制已经从原来的胰岛素分泌和(或)作用缺陷拓展至脂代谢异常、肠促胰素作用减弱、胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素增多、肾小管对葡萄糖的重吸收增加、下丘脑对血糖的调控紊乱等多个方面^[1]。骨钙素作为一种新型细胞因子,参与调控机体能量代谢,其与糖代谢以及肥胖、肝脏脂肪沉积、代谢综合征等 2 型糖尿病及其大血管并发症的危险因素密切相关。本文将就骨钙素与糖尿病及其大血管并发症危险因素的研究进展作一综述。

1 骨钙素概述

骨钙素是由成骨细胞特异合成和分泌的依赖维生素 K 的非胶原蛋白,为骨细胞外基质的重要组成部分,是评估骨代谢和骨转化的生化指标。骨钙素在维生素 K 和二氧化碳依赖性羧化酶的作用下,其

17、21、24 位上的谷氨酸残基被羧化为羧化谷氨酸,骨钙素的羧化受到其上游基因——胚胎干细胞磷酸酶(Esp)编码的骨-睾丸蛋白酪氨酸磷酸酶的调控。含有未羧化谷氨酸残基的骨钙素称为羧化不全骨钙素,具有激素的特性,在血循环中的比例不足 10%^[2]。G 蛋白耦联受体 C 家族 6 组成员 A (GPC6A) 是近年来新发现的一种 G 蛋白耦联受体,是骨钙素调节能量代谢作用的受体,广泛表达于各种组织和细胞,包括胰岛 β 细胞和小肠内分泌细胞^[2]。

2 骨钙素与 2 型糖尿病及其大血管并发症的危险因素

2.1 肥胖 Lenders 等^[3] 在 58 例肥胖青少年中的研究发现,血清骨钙素水平与体重指数及以计算机断层扫描技术测定的内脏脂肪面积呈显著负相关。笔者前期在大规模人群中,采用磁共振成像技术精确测定内脏脂肪面积和皮下脂肪面积,发现随着血清骨钙素水平升高,体重指数、体脂含量百分比、腰围、内脏脂肪面积及皮下脂肪面积等肥胖相关指标

呈显著下降趋势,多因素分析表明,血清骨钙素水平是内脏脂肪面积的独立保护因素^[4]。

有关骨钙素调控肥胖的机制,最有代表性的是 2007 年美国学者 Lee 等^[5]的研究。其将小鼠的骨钙素基因敲除后,血清骨钙素、脂联素水平明显下降,肌肉组织和肝脏对脂肪的消耗和燃烧减少,导致小鼠体内脂肪含量和脂肪细胞数目明显增加,表现为肥胖。Ferron 等^[6]用外源性骨钙素干预高脂饮食喂养的野生型小鼠,发现小鼠骨骼肌线粒体体积增大及数量增多,能量消耗增加,体重减轻,证实骨钙素能够预防金硫葡萄糖或高脂饮食诱导小鼠肥胖的发生。提示骨钙素对肥胖具有保护作用。

2.2 肝脏脂肪沉积 非酒精性脂肪性肝病是脂肪异位沉积于肝脏所致,其主要病理生理基础是胰岛素抵抗,是 2 型糖尿病的高危因素。本课题组采用肝脏超声影像学诊断非酒精性脂肪性肝病,发现随着血清骨钙素水平的升高,非酒精性脂肪性肝病的患病率呈下降趋势,血清骨钙素水平与非酒精性脂肪性肝病的发生及谷丙转氨酶均呈独立负相关^[7]。Aller 等^[8]采用肝穿刺活检诊断非酒精性脂肪性肝病,发现血清骨钙素水平与非酒精性脂肪性肝病的纤维化程度呈负相关。

Lee 等^[5]研究发现,骨钙素基因敲除鼠在普通饮食条件下就可表现出血清甘油三酯水平升高,敲除 Esp 基因的小鼠其血清骨钙素活性增加,血清甘油三酯、游离脂肪酸水平显著低于野生型小鼠。以外源性骨钙素干预高脂饮食诱导的野生型小鼠,油红 O 染色未见到小鼠肝脏脂质沉积,提示骨钙素可能通过降低血清甘油三酯水平来抑制非酒精性脂肪性肝病的发生^[6]。Zhou 等^[9]研究发现,骨钙素可能通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/核因子- κ B 信号通路,减轻肝脏内质网应激及外周胰岛素抵抗、下调肝脏促炎及促纤维化相关基因表达,影响非酒精性脂肪性肝病的发生、发展。本课题组在前期动物实验中发现,骨钙素可通过与肝细胞的 GPRC6A 结合后激活核因子 E2 相关因子 2,以及抑制 c-Jun 氨基末端激酶,改善高脂饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪性肝病^[10]。

2.3 代谢综合征 代谢综合征组分包括腹型肥胖、高血糖、高血压及血脂紊乱等,腹型肥胖、高血压及血脂紊乱等非高血糖组分也是代谢综合征的一种表现形式,同样是 2 型糖尿病的危险因素^[11]。笔者前期研究表明,在同一个体中随着代谢综合征组分的

增加,血清骨钙素水平逐渐降低^[12]。Lerchbaum 等^[13]在一项前瞻性研究中发现,血清骨钙素水平每升高 1 个标准差,代谢综合征的发生率降低 25%。可见血清骨钙素水平可能是代谢综合征的保护因素。

骨钙素可通过调节脂联素信号通路促进肌肉组织和肝脏对脂肪的消耗和燃烧,进而降低血甘油三酯和游离脂肪酸水平,达到改善血压、血脂代谢紊乱的作用^[7]。

3 骨钙素与糖尿病及其大血管病变

3.1 糖尿病 Jung 等^[14]在男性及绝经前女性中对骨钙素和糖代谢的相关性进行了分析。在校正年龄、性别因素后,糖尿病患者的血清骨钙素水平显著低于正常糖耐量及糖尿病前期人群,多因素分析发现,血清骨钙素水平与糖化血红蛋白呈独立负相关。笔者对 59 例进行动态血糖监测的 2 型糖尿病患者进行为期 8 周的降糖治疗发现,血清骨钙素水平在血糖控制后显著升高。基线血清骨钙素水平与降糖治疗后血糖波动幅度的降低密切相关^[15]。

有学者进行了一系列随访研究,试图探索血清骨钙素水平与糖尿病发生的因果关系。Díaz-López 等^[16]在一项前瞻性巢式病例对照研究中,通过对 153 例新诊断的糖尿病心血管高危者及 306 例性别、年龄、体重指数相匹配的血糖正常的心血管高危者 5 年的随访,发现血清骨钙素水平偏低与糖尿病风险升高有关。然而 Hwang 等^[17]在一项回顾性队列研究中,对 1 229 名年龄为 25~60 岁的非糖尿病人群随访 8.4 年发现,尽管基线血清骨钙素水平与糖、脂代谢指标相关,但随访未发现基线血清骨钙素水平能够预测未来糖尿病的发生。上述研究结果不同的原因可能是:所测定血清中骨钙素的形式不同,如总骨钙素、羧化骨钙素、羧化不全骨钙素;研究对象应用了影响骨代谢的药物;不同研究对象血清维生素 D 水平的差异。

基础研究发现,骨钙素可通过血液循环和肠道两条途径对血糖进行调节。骨钙素与 GPRC6A 结合后可通过细胞周期蛋白 1 调节胰岛 β 细胞增殖,小鼠 β 细胞 GPRC6A 特异性缺失其胰岛分泌能力下降,出现糖耐量异常^[18]。Mizokami 等^[19]发现骨钙素可作用于小肠内分泌细胞上的 GPRC6A,促进胰高血糖素样肽-1 的表达及分泌,后者作用于胰岛 β 细胞,促进胰岛素的分泌。

Esp 基因敲除小鼠体内的胰岛 β 细胞增殖,脂

联素水平升高,其肝脏、肌肉、脂肪组织的胰岛素敏感性增强,血糖降低。而骨钙素基因敲除小鼠表现为高血糖、低胰岛素血症及胰岛素抵抗等糖代谢紊乱。Otani等^[20]研究表明,骨钙素与脂肪细胞内受体结合,调节脂肪细胞脂联素表达,间接提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗。胰岛素可抑制叉头转录因子的活性,降低骨保护素的表达,导致破骨细胞活性增强,形成骨基质酸性环境,有利于羧化不全骨钙素的生成^[21]。而瘦素通过抑制脑血清素-中枢交感神经系统对骨钙素进行负反馈调节,抑制骨钙素的活性。

以上研究表明,骨钙素-胰岛素之间存在调节通路。骨钙素可以通过直接或间接途径作用于胰腺,促进胰岛 β 细胞增殖,增加胰岛素分泌,提高胰岛素敏感性,降低血糖;同时胰岛素可对骨钙素进行反馈调节,维持机体代谢平衡稳态。

3.2 糖尿病大血管病变 临床研究发现,血清骨钙素水平与糖尿病心血管病变密切相关,大多数研究认为是保护作用。Reyes-Garcia等^[22]研究发现,血清骨钙素水平与2型糖尿病女性患者动脉粥样硬化参数如颈动脉内膜中层厚度、颈动脉斑块、主动脉钙化呈显著负相关。为了区分骨钙素对大血管病变的影响是源自骨钙素本身还是通过高血糖所介导的,本课题组以冠状动脉造影的人群为研究对象,排除年龄、性别、糖代谢状态对血糖的影响,在糖耐量正常的男性中开展了骨钙素与糖尿病心血管病变的相关性研究,结果发现,冠心病组的血清骨钙素水平低于非冠心病组,并随冠状动脉血管病变数目的增多而显著降低,血清骨钙素水平与冠状动脉粥样硬化程度呈显著负相关^[12]。

日本的一项前瞻性研究发现,126例血液透析患者经过5年的随访,低于骨钙素中位数水平的患者有较高发展为冠心病的风险^[23]。但可能因人群、种族、检测到的骨钙素的形式为羧化或羧化不全骨钙素及冠心病诊断依据的不同,骨钙素与冠心病前瞻性研究的结论尚不一致。韩国的一项长达8.7年的前瞻性研究表明,在中年男性人群中血清骨钙素水平与是否患冠心病没有相关性^[24]。

细胞实验发现,骨钙素可以减轻游离脂肪酸对 endothelial 细胞的损伤,对 endothelial 细胞具有一定的保护作用^[25]。笔者课题组采用载脂蛋白E基因敲除小鼠作为动脉粥样硬化模型,给予普通饮食及高脂饮食喂养,发现骨钙素可通过磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激

酶B/内皮型一氧化氮合酶途径,发挥其保护性的调节作用,明显改善肥胖小鼠主动脉血管内皮依赖的舒张功能,减轻心血管病变^[26]。

综上所述,现有证据支持骨钙素对肥胖、肝脏脂肪沉积、糖尿病的发生和发展及动脉粥样硬化具有一定的保护作用。骨钙素主要是通过与其受体GPCR6A结合后,促进胰岛 β 细胞增殖与胰岛素分泌,增加胰岛素敏感性、减轻内质网应激,改善血管内皮功能来实现对代谢的保护作用。骨钙素作为一种活性分子,可能成为糖尿病及其并发症治疗的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Defronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes, 2009, 58(4): 773-795. DOI: 10.2337/db09-9028.
- [2] Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin[J]. Bone, 2016, 82: 42-49. DOI: 10.1016/j.bone.2015.05.046.
- [3] Lenders CM, Lee PD, Feldman HA, et al. A cross-sectional study of osteocalcin and body fat measures among obese adolescents[J]. Obesity (Silver Spring), 2013, 21(4): 808-814. DOI: 10.1002/oby.20131.
- [4] Bao Y, Ma X, Yang R, et al. Inverse relationship between serum osteocalcin levels and visceral fat area in Chinese men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): 345-351. DOI: 10.1210/jc.2012-2906.
- [5] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. Cell, 2007, 130(3): 456-469. DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.047.
- [6] Ferron M, McKee MD, Levine RL, et al. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice[J]. Bone, 2012, 50(2): 568-575. DOI: 10.1016/j.bone.2011.04.017.
- [7] Dou J, Ma X, Fang Q, et al. Relationship between serum osteocalcin levels and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese men[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013, 40(4): 282-288. DOI: 10.1111/1440-1681.12063.
- [8] Aller R, Castrillon JL, de Luis DA, et al. Relation of osteocalcin with insulin resistance and histopathological changes of non alcoholic fatty liver disease[J]. Ann Hepatol, 2011, 10(1): 50-55.
- [9] Zhou B, Li H, Xu L, et al. Osteocalcin reverses endoplasmic reticulum stress and improves impaired insulin sensitivity secondary to diet-induced obesity through nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. Endocrinology, 2013, 154(3): 1055-1068. DOI: 10.1210/en.2012-2144.

(下转第404页)

- [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0134981. DOI: 10.1371/journal.pone.0134981.
- [13] Freedman BI, Bowden DW, Smith SC, et al. Relationships between electrochemical skin conductance and kidney disease in type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(1): 56-60. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.09.006.
- [14] Freedman BI, Smith SC, Bagwell BM, et al. Electrochemical skin conductance in diabetic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2015, 41(6): 438-447. DOI: 10.1159/000437342.
- [15] Ozaki R, Cheung KK, Wu E, et al. A new tool to detect kidney disease in Chinese type 2 diabetes patients: comparison of EZSCAN with standard screening methods[J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(9): 937-943. DOI: 10.1089/dia.2011.0023.
- [16] Sheshah E, Madanat A, Al-Greesheh F, et al. Electrochemical skin conductance to detect sudomotor dysfunction, peripheral neuropathy and the risk of foot ulceration among Saudi patients with diabetes mellitus[J]. J Diabetes Metab Disord, 2016, 15: 29. DOI: 10.1186/s40200-016-0252-8.
- [17] Névoret ML, Vinik AI. CIDP variants in diabetes: measuring treatment response with a small nerve fiber test[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(2): 313-317. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.10.012.
- [18] Calvet JH, Dupin J, Winiecki H, et al. Assessment of small fiber neuropathy through a quick, simple and non invasive method in a German diabetes outpatient clinic[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2013, 121(2): 80-83. DOI: 10.1055/s-0032-1323777.
- (收稿日期: 2016-03-23)
-
- (上接第 400 页)
- [10] Du J, Zhang M, Lu J, et al. Osteocalcin improves nonalcoholic fatty liver disease in mice through activation of Nrf2 and inhibition of JNK[J]. Endocrine, 2016, 53(3): 701-709. DOI: 10.1007/s12020-016-0926-5.
- [11] Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U. S. population, 1999-2010[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(8): 697-703. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.064.
- [12] Bao Y, Zhou M, Lu Z, et al. Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 75(2): 196-201. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04065.x.
- [13] Lerchbaum E, Schwetz V, Nauck M, et al. Lower bone turnover markers in metabolic syndrome and diabetes: the population-based Study of Health in Pomerania[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015, 25(5): 458-463. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.02.002.
- [14] Jung KY, Kim KM, Ku EJ, et al. Age- and sex-specific association of circulating osteocalcin with dynamic measures of glucose homeostasis[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(3): 1021-1029. DOI: 10.1007/s00198-015-3315-7.
- [15] Bao YQ, Zhou M, Zhou J, et al. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in type 2 diabetes[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2011, 38(1): 50-54. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2010.05463.x.
- [16] Díaz-López A, Bulló M, Juanola-Falgarona M, et al. Reduced serum concentrations of carboxylated and undercarboxylated osteocalcin are associated with risk of developing type 2 diabetes mellitus in a high cardiovascular risk population: a nested case-control study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11): 4524-4531. DOI: 10.1210/jc.2013-2472.
- [17] Hwang YC, Jee JH, Jeong IK, et al. Circulating osteocalcin level is not associated with incident type 2 diabetes in middle-aged male subjects: mean 8.4-year retrospective follow-up study[J]. Diabetes Care, 2012, 35(9): 1919-1924. DOI: 10.2337/dc11-2471.
- [18] Wei J, Ferron M, Clarke CJ, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation[J]. J Clin Invest, 2014, 124(4): 1-13. DOI: 10.1172/JCI72323.
- [19] Mizokami A, Yasutake Y, Gao J, et al. Osteocalcin induces release of glucagon-like peptide-1 and thereby stimulates insulin secretion in mice[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57375. DOI: 10.1371/journal.pone.0057375.
- [20] Otani T, Mizokami A, Hayashi Y, et al. Signaling pathway for adiponectin expression in adipocytes by osteocalcin[J]. Cell Signal, 2015, 27(3): 532-544. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.12.018.
- [21] Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism[J]. Cell, 2010, 142(2): 296-308. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.003.
- [22] Reyes-Garcia R, Rozas-Moreno P, Jimenez-Moleon JJ, et al. Relationship between serum levels of osteocalcin and atherosclerotic disease in type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab, 2012, 38(1): 76-81. DOI: 10.1016/j.diabet.2011.07.008.
- [23] Yamashita T, Okano K, Tsuruta Y, et al. Serum osteocalcin levels are useful as a predictor of cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients[J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(1): 207-214. DOI: 10.1007/s11255-012-0156-6.
- [24] Hwang YC, Kang M, Cho IJ, et al. Association between the circulating total osteocalcin level and the development of cardiovascular disease in middle-aged men: a mean 8.7-year longitudinal follow-up study[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(2): 136-143. DOI: 10.5551/jat.25718.
- [25] Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, et al. The preventive effect of uncarboxylated osteocalcin against free fatty acid-induced endothelial apoptosis through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway[J]. Metabolism, 2013, 62(9): 1250-1257. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.03.005.
- [26] Dou J, Li H, Ma X, et al. Osteocalcin attenuates high fat diet-induced impairment of endothelium-dependent relaxation through Akt/eNOS-dependent pathway[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 74. DOI: 10.1186/1475-2840-13-74.
- (收稿日期: 2016-12-02)