

2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化与骨密度改变的研究

王玲¹⁾, 卜锐²⁾, 宋滇平³⁾, 王丹²⁾, 杨秋萍³⁾

(1) 楚雄州人民医院内分泌科, 云南楚雄 675000; 2) 昆明医学院第一附属医院超声科; 3) 糖尿病科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病 (T2-DM) 患者双下肢动脉粥样硬化 (lower extremity atherosclerosis, LEA) 程度与骨密度 (BMD) 改变的相关性. **方法** 通过对 219 例 T2-DM 患者, 运用多普勒彩色超声仪进行双下肢动脉检查, 根据超声检查的 LEA 评分及病变程度将 T2-DM 患者分为无病变 (65 例)、轻度病变 (62 例)、中度病变 (56 例) 和重度病变 (36 例) 4 组, 通过双能 X 线骨密度仪测定腰椎和股骨的 BMD, 观察分析不同组间的临床因素及生化指标, 探讨 LEA 改变与骨密度之间的关系. **结果** (1) 随着 LEA 程度的加重, HBA1c、FBG、2HPBG、TC、TG、LDL 逐渐升高, HDL 逐渐下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); (2) LEA 程度评分与所检查的腰椎和股骨的 BMD 均呈负相关 ($P < 0.05$); (3) 进一步 Logistic 回归分析显示 BMD 改变、HBA1c、TC 是 T2-DM 患者 LEA 的主要危险因素. **结论** T2-DM 患者中 LEA 程度越严重, 其 BMD 下降越明显, BMD 的下降是 LEA 发生和发展的危险因素.

[关键词] 2 型糖尿病; 下肢动脉; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2012) 02-0055-05

The Correlation between Lower Extremity Atherosclerosis and Bone Mineral Density in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

WANG Ling¹⁾, BU Rui²⁾, SONG Dian-ping³⁾, WANG Dang²⁾, YANG Qiu-ping³⁾

(1) Dept. of Endocrinology, Chuxiong Prefecture People's Hospital, Chuxiong Yunnan 675000; 2) Dept. of Ultrasound; 3) Dept. of Diabetes, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between lower extremity atherosclerosis (LEA) and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus (T2-DM) patients. **Methods** Two hundred and nineteen T2-DM were enrolled in this study. Severity of LEA was examined by Doppler Ultrasound of Aloka- α 10 (Japan). According to severity of LEA score, the subjects were divided into the control ($n = 65$), mild ($n = 62$), moderate ($n = 56$) and severe ($n = 36$) groups. The bone mineral density (BMD) in lumbar vertebrate and femoral bone was measured by Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) made in America. The clinical factors and biochemical parameters of patients in different groups were observed and the correlation between lower extremity atherosclerosis and bone mineral density. **Results** (1) With the increase in the severity of LEA, the HBA1c, FBG, 2HPBG, TC, TG and LDL were gradually increased, but HDL was decreased in the four groups, there was significant differences ($P < 0.05$). (2) The severity score of LEA was negative correlated with the BMD in lumbar vertebrate and femoral bone. (3) Multivariate Logistic regression analysis showed the change of BMD, HBA1c and TC were major risk factors of LEA T2-DM. **Conclusions** With the increase in the severity of LEA in T2-DM, the decrease of BMD is more obvious. The decrease of BMD is a risk factor of LEA production and development.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Artery of lower extremity; Atherosclerosis

[基金项目] 云南省自然科学基金资助项目 (2009CD166)

[作者简介] 王玲 (1977~), 女, 云南楚雄州人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事内分泌代谢疾病临床工作.

[通讯作者] 杨秋萍. E-mail: YQP22@sohu.com

下肢血管是糖尿病常见的受累部位,是糖尿病重要致死、致残的原因。糖尿病除存在糖、蛋白质和脂肪的代谢紊乱外,还可引起骨代谢的改变。糖尿病时骨质疏松症发生率明显增高,同样成为致死、致残的另一重要原因。本研究通过对219例2型糖尿病患者采用多普勒彩色超声仪进行双下肢动脉检查,双能X线骨密度仪对腰椎、股骨的骨密度进行检测,对2型糖尿病患者所并发的下肢血管病变及骨密度改变相关性进行初步探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2008年7月至2009年5月昆明医学院第一附属医院糖尿病科住院的2型糖尿病(糖尿病诊断标准根据1999年WHO标准)患者219名,其中男122例,女97例,年龄(56.08 ± 9.24)岁。用多普勒彩色超声仪对下肢动脉进行检查,将所有研究对象分为:2型糖尿病无下肢动脉硬化病变(无病变)组65例,2型糖尿病合并轻度下肢动脉硬化病变(轻度病变)组62例,2型糖尿病合并中度下肢动脉硬化病变(中度病变)组56例,2型糖尿病合并重度下肢动脉硬化病变(重度病变)组36例。所有患者排除标准骨质疏松家族史,甲状腺、甲状旁腺疾患及严重全身慢性疾病及长期服用性激素、糖皮质激素、甲状腺和甲状旁腺激素或影响钙磷代谢药物者及合并糖尿病急性并发症者。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料和生化指标 (1)病史采集包括可追溯的糖尿病病程(以2型糖尿病确诊之日算起),男性患者询问吸烟及饮酒情况,女性询问月经史或绝经情况;(2)测量每位患者的身高、体重,并计算体重指数(BMI),测量患者的收缩压(SBP)及舒张压(DBP);(3)使用OlympasAU5400全自动生化分析仪测定胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血钙(Ca)、血磷(P);放射免疫法测定空腹胰岛素(FINS);葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPBG);乳胶凝集反应法测定糖化血红蛋白(HBA1c)。

1.2.2 下肢动脉粥样硬化的超声检查 固定专人操作,采用日本Aloka α 10多普勒彩色超声仪,探头频率为7.5~10MHz。受检者平卧或俯卧位,探头先置于腹股沟处由上至下,双侧对比。检测部位为双侧股总动脉、股浅动脉、股深动脉、腘动脉、胫后动脉、足背动脉,观察管腔内膜有无增

厚、硬化、斑块及狭窄形成,观察管腔血流充盈情况及血流频谱形态。下肢动脉粥样硬化严重性评分标准^[1]如下:(1)动脉内膜厚度:正常0分,轻度增厚(1~2mm)计1分,中重度增厚(≥ 1.2 mm)计2分;(2)硬化程度:正常计0分,轻度硬化(内膜不厚但回声强,无斑块)计1分,中度硬化(轻度伴有斑块或狭窄)计2分;(3)斑块:正常(未发现)计1分,单发计1分,多发计2分,弥漫计3分;(4)狭窄:正常计0分,轻度狭窄(狭窄30%~50%)计1分,中度狭窄(狭窄50%~70%)计2分,闭塞(无血流)计3分。按病变性质评定:(1)无病变者为正常;(2)只有一种性质病变者为轻度(3)2种为中度;(4)3种为重度;(5)4种均为极重度。用总分评定病变严重性:(1)0分为正常;(2)<10分为轻度;(3)10~20分为中度;(4)>20分为重度。

1.2.3 骨密度测定 采用美国GE公司生产的LUNAR PRODIGY骨密度仪,运用双能X线吸收法(DEXA)进行,第2~4腰椎(L2~L4)、股骨颈、股骨大粗隆的BMD测定,结果均由美国GE公司配置的软件进行分析。骨密度改变标准参照1994年WHO推荐标准:如有1个或1个以上部位 T 值 ≤ -2.5 个标准差(s)诊断为骨质疏松症, $-1sD \geq T > -2.5sD$ 诊断为骨量减少, $T > -1sD$ 为骨量正常。

1.3 统计学分析

应用SPSS统计软件包进行处理,正态分布资料、计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用ANVOA/LSD检验,糖尿病病程为非正态分布资料用[MD(P25, P75)]表示,多组间比较采用非参数检验;Logistic回归分析各因素与下肢动脉硬化的关系。

2 结果

2.1 不同组间的一般资料比较

无病变组中年龄、BMI明显低于其他3组,差异有统计学意义($P < 0.05$);糖尿病病程、SBP在无病变组明显低于中度和重度病变组,轻度病变组明显低于中度和重度病变组,差异有统计学意义($P < 0.05$);FBG、2HPBG、HBA1C、TC、TG、LDL随着下肢动脉硬化程度的加重,逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),HDL随着下肢动脉硬化程度的加重,逐渐降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);DBP、FINS、UA、Ca、P4组间无明

显差异, 见表 1~3.

2.2 动脉硬化不同程度分组的腰椎及股骨骨密度的比较

糖尿病合并下肢动脉硬化的患者所检测部位的骨密度值明显低于没有下肢动脉硬化的患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 合并中重度下肢动脉硬化的患者股骨颈和大粗隆的骨密度值明显低于轻度下肢病变者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4.

2.3 糖尿病合并 LEA 相关危险因素的 Logistic 回归分析

以有无下肢动脉粥样硬化为因变量, 以年龄、性别、糖尿病病程、SBP、DBP、BMI、UA、HBA1c、FINS、FBG、2HPBG、TC、TG、LDL、HDL、Ca、P、骨密度等改变以否为自变量, 经多因素 Logistic 回归分析显示, 骨密度改变、胆固醇、糖化血红蛋白为 2 型糖尿病合并下肢动脉粥样硬化的危险因素 (见表 5).

表 1 动脉硬化不同程度分组的一般资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, MD(P25, P75)]

Tab. 1 Clinical data of patients with lower extremity arterial disease in each group [$(\bar{x} \pm s)$, MD(P25, P75)]

组 别	n	年龄 (岁)	病程 (月)	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
无病变组	65	49.65 ± 8.40	12(1,60)	25.13 ± 2.79	133.05 ± 25.76	85.17 ± 19.69
轻度病变组	62	54.48 ± 7.72 [#]	12(1,60) [#]	23.97 ± 3.18 [*]	132.60 ± 24.64 [#]	85.44 ± 17.45
中度病变组	56	60.82 ± 7.06 ^{*△}	42(1,105) ^{*△}	23.37 ± 3.66 [*]	144.13 ± 27.65 ^{*△}	87.02 ± 14.80
重度病变组	36	63.06 ± 7.28 ^{*△}	72(1,120) ^{*△}	23.33 ± 3.33 [*]	152.22 ± 31.19 ^{*△}	90.53 ± 14.93

与无血管病变组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与轻度病变组比较, [△] $P < 0.05$; 与中度病变组比较, [#] $P < 0.05$.

表 2 动脉硬化不同程度分组的一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Clinical data of patients with lower extremity arterial disease in each group ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	FINS (mIU/L)	HBA1c (%)	FBG (mmol/L)	2HPBG (mmol/L)	TC (mmol/L)
无病变组	65	1.85 ± 0.79	5.98 ± 0.98	6.67 ± 1.85	10.35 ± 2.89	4.76 ± 0.98
轻度病变组	62	1.61 ± 0.99	7.50 ± 1.09 [#]	8.75 ± 2.73 [#]	12.38 ± 3.76 [#]	5.57 ± 0.70 ^{*△}
中度病变组	56	1.75 ± 0.87	9.35 ± 1.24 ^{*△}	11.34 ± 3.29 ^{*△}	15.66 ± 4.26 ^{*△}	7.19 ± 1.65 ^{*△}
重度病变组	36	1.52 ± 0.91	11.23 ± 1.56 ^{*△#}	14.17 ± 3.37 ^{*△#}	19.60 ± 4.28 ^{*△#}	9.41 ± 2.59 ^{*△#}

与无血管病变组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与轻度病变组比较, [△] $P < 0.05$; 与中度病变组比较, [#] $P < 0.05$.

表 3 动脉硬化不同程度分组的一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Clinical data of patients with lower extremity arterial disease in each group ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)
无病变组	65	2.15 ± 1.19	1.82 ± 0.58	3.01 ± 0.86	2.29 ± 0.15	1.10 ± 0.22
轻度病变组	62	5.57 ± 0.70 [#]	1.23 ± 0.38 [#]	3.68 ± 0.73 [#]	2.23 ± 0.23	1.10 ± 0.23
中度病变组	56	7.19 ± 1.65 ^{*△}	0.98 ± 0.25 ^{*△}	5.00 ± 1.17 ^{*△}	2.24 ± 0.12	1.07 ± 0.17
重度病变组	36	9.41 ± 2.59 ^{*△#}	0.84 ± 0.19 ^{*△#}	5.73 ± 1.31 ^{*△#}	2.21 ± 0.20	1.07 ± 0.16

与无血管病变组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与轻度病变组比较, [△] $P < 0.05$; 与中度病变组比较, [#] $P < 0.05$.

表 4 不同程度动脉硬化的骨密度 (g/m²) 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Bone mineral density (g/m²) in patients with different degree lower extremity arterial disease ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	第 2 腰椎	第 3 腰椎	第 4 腰椎	股骨颈	大粗隆	全身均值
无病变组	65	1.09 ± 0.13	1.17 ± 0.14	1.17 ± 0.15	0.98 ± 0.14	0.82 ± 0.13	1.03 ± 0.12
轻度病变组	62	1.00 ± 0.14 [*]	1.08 ± 0.15 [*]	1.06 ± 0.15 [*]	0.86 ± 0.13 [#]	0.73 ± 0.12 [#]	0.93 ± 0.13 [#]
中度病变组	56	0.95 ± 0.18 [*]	1.01 ± 0.17 [*]	1.02 ± 0.18 [*]	0.80 ± 0.13 ^{*△}	0.68 ± 0.15 ^{*△}	0.83 ± 0.26 ^{*△}
重度病变组	36	0.95 ± 0.19 [*]	1.03 ± 0.21 [*]	1.04 ± 0.21 [*]	0.80 ± 0.15 ^{*△}	0.70 ± 0.15 ^{*△}	0.83 ± 0.32 ^{*△}

与无血管病变组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与轻度病变组比较, [△] $P < 0.05$; 与中度病变组比较, [#] $P < 0.05$.

表 5 Logistic 回归分析结果
Tab. 5 The results of Logistic regression analysis

项 目	回归系数	标准误	Wald	P	OR	95%CI (OR)
骨密度改变	5.437	2.099	6.707	0.010	22.762	3.572 ~ 68.461
HBA1C	0.957	0.432	4.921	0.027	2.605	1.118 ~ 6.070
TC	3.800	1.507	6.362	0.012	44.716	2.333 ~ 56.881
常数项	-28.447	9.873	8.302	0.004	0.001	-

3 讨论

过去认为动脉粥样硬化和骨质疏松是随年龄增加而出现的退行性改变,但随着对二者的长期临床观察及分子机制的深入研究^[2-4],显示二者之间的联系越来越密切,骨量的丢失和动脉粥样硬化斑块的钙沉积可能属于同一内分泌过程,但二者的因果关系有待进一步研究.在 2 型糖尿病和代谢综合征患者中大约 75%死于心血管疾病,糖尿病骨质疏松症在糖尿病患者并发症中发病率较高,同时由于骨质疏松症易致骨折,致残性高,使糖尿病患者的治疗和康复更为困难.

糖尿病大血管病变其病理基础为动脉粥样硬化,在糖尿病早期就已经出现,常累及下肢动脉远端,且下肢动脉硬化发生率高,进展快,容易导致足部缺血、溃疡、坏疽甚至截肢.一方面由于高血糖几乎可使所有蛋白质发生糖化,产生糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs),AGEs 可在动脉管壁平滑肌细胞及巨噬细胞中大量沉积. AGEs 通过受体与非受体介导途径和非受体介导途径促使炎症发生,内皮细胞功能紊乱,平滑肌细胞增殖,导致动脉粥样硬化的发生、发展^[5,6].笔者的研究结果显示随着糖尿病病程的增加,空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白的升高,动脉粥样硬化的程度明显增加,并在多因素分析中提示糖化血红蛋白水平是动脉粥样硬化的危险因素(OR = 2.605, 95%CI 为 1.118 ~ 6.070).另一方面高血糖状态下,脂蛋白可以被 AGEs 所修饰形成糖基化脂蛋白,AGEs 可以减少高密度脂蛋白与细胞的结合,诱导糖氧化损害细胞内介导的胆固醇流出过程,使得其胆固醇转运能力降低,并且低密度脂蛋白糖基化后清除延迟,加速动脉粥样硬化斑的形成.我国刘伟芳等^[7]的研究显示,LDL 是 2 型糖尿病下肢血管病变的独立危险因素,同样笔者的研究显示随着 TC、TG、LDL 水平的升高以及 HDL 的降低,动脉粥样硬化积分和程度增加,在多因素分析中提示 TC 水平是动脉粥样硬化的危险因(OR = 44.716, 95%CI 为 2.333 ~ 56.881).

早在 1997 年 Kruger 等提出动脉粥样硬化和骨质疏松在衰老、糖尿病、高血压、肥胖、吸烟和饮酒、较少的体育锻炼等共同危险因素下体内钙平衡遭到破坏,钙大量从骨中释放,在体液因子作用下大量的钙随着血液循环沉积在心血管和心瓣膜等处,同时促进钙化性血管细胞向成骨样细胞转化,导致血管钙化的形成,骨量减少加速了骨质疏松的发生.而 Bagger^[8]等认为动脉粥样硬化和骨质疏松发生的另外一个机制是由于动脉粥样硬化致病因素影响下,骨骼终动脉发生动脉粥样硬化,血流灌注不足,导致了代谢的异常.在一项年龄超过 65 岁妇女的前瞻性研究^[9]显示,通过调整了危险因素如糖尿病、高血压、吸烟、年龄和较少的体育锻炼之后,股骨颈的 BMD 每下降 1.3 倍,冠状动脉疾病的死亡率则增加.在对外周动脉(颈动脉或下肢动脉)的研究^[9]显示出现钙化者中 63%伴有腰椎降低,93%伴随近端股骨降低.本研究结果提示糖尿病合并下肢动脉硬化的患者所检测部位的骨密度值明显低于没有下肢动脉硬化的患者,进一步经多因素 Logistic 回归分析显示在 2 型糖尿病患者中发生下肢动脉硬化与骨密度改变存在显著相关性(OR = 22.762, 95%CI 为 3.752 ~ 68.461),根据标准回归系数进一步提示在 2 型糖尿病患者中骨密度改变预测下肢血管病变的危险性显著高于糖化血红蛋白蛋白和胆固醇.

综上所述,笔者的研究提示 2 型糖尿病合并下肢动脉粥样硬化除了纠正脂代谢紊乱和糖代谢紊乱外,也因注意对骨密度下降的防治.在 2 型糖尿病患者中下肢动脉粥样硬化与骨密度改变密切相关,动脉粥样硬化程度越严重,其骨密度下降越明显,而骨密度的下降是动脉粥样硬化发生和发展的危险因素之一.临床上对 2 型糖尿病患者积极防治骨质疏松,可能有助于延缓大血管病变的发生、发展.

[参考文献]

- [1] 潘长玉,高妍,袁申元,等. 2型糖尿病患者下肢血管病

- 变发生率及相关因素调查 [J]. 中国糖尿病杂志, 2001,9(6):323-326.
- [2] FARHAT GN, STROTMEYER E S, NEWMAN A B, et al. Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: the health, aging, and body composition study [J]. *Calcif Tissue Int*, 2006, 79(2): 102-111.
- [3] BAGGER Y Z, RASMUSSEN H B, ALEXANDERSEN P, et al. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis perse [J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(4): 505-512.
- [4] 王玲, 宋滇平, 杨秋萍. 动脉粥样硬化与骨质疏松—从临床到分子 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 7(19): 621-626.
- [5] BASTA G, SCHMIDT A M, DECATERINA R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 63(4): 582-592.
- [6] ROJAS A, MORALES M A. Advanced glycation and endothelial functions: a link towards vascular complications in diabetes [J]. *Life Sci*, 2004, 76(7): 715-730.
- [7] 刘伟芳, 吴伟琼, 陈利强, 等. 糖尿病下肢血管病变的发生率、病变程度及相关因素分析 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(13): 2323-2325.
- [8] KADO D M, BROWNER W S, BLACKWELL T, et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 1974-1980.
- [9] PENNISI P, SIGNORELLI SS, RICCOBENE S, et al. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels [J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15: 389.
- (2011-01-08 收稿)

(上接第 51 页)

多提供社会支持。考虑到医学生体质健康水平较低^①, 要深化体育教学改革, 探究促进学生体质健康的有效方法和长效机制, 并在体育教育中探究提高学生心理健康水平的课程与教学方法, 充分发挥体育课堂的开放性、活动性、交往性等特点, 从各方面加强对医学生特别是非主流专业医学生的心理调适与心理干预。

[参考文献]

- [1] 刘欣, 徐海波. 15年来中国心理卫生杂志有关大学生心理健康研究的总结 [J]. 中国心理卫生杂志, 2003, 17(2): 124-129.
- [2] 于琪, 田秀荣. 2209名医学院本科生心理健康状况调查分析 [J]. 沈阳医学院学报, 2007, 9(3): 157-158.
- [3] 杜世全, 盛治进. 对高等医学院校体育教育改革的思考 [J]. 安徽体育科技, 2008, 29(6): 70-72.
- [4] 王雁飞. 社会支持与身心健康关系研究述评 [J]. 心理科学, 2004, 27(5): 1175-1177.
- [5] 邱良武, 张洪建, 疏韵. 云南省医科大学生体质健康现状及对策分析 [J]. 医学与社会, 2009, 22(11): 28-29.
- (2011-12-17 收稿)

[1] 刘欣, 徐海波. 15年来中国心理卫生杂志有关大学生