

老年 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与骨密度的相关性研究

柯亭羽, 牛学琴, 段志胜, 李孔龙, 杜娟

(昆明医科大学第二附属医院老年内分泌科, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 探讨老年 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与骨质疏松症的关系. **方法** 昆明医科大学第二附属医院住院 2 型糖尿病患者 200 例行颈部血管彩超, IMT<1.0 mm 为对照组, IMT \geq 1.0 mm 为实验组. 均用双能 X 线骨密度测量技术检测骨密度, 分为骨量正常组与骨量变化组, 分析各组生化指标及颈动脉粥样硬化斑块与骨密度的相关性. **结果** 实验组发生骨量变化的机率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 年龄、HOMA、TC、TG、LDL-C、UA、MAU、硬化斑块是骨量减低的独立危险因素, BMI 是保护因素 ($P < 0.01$). **结论** 老年 2 型糖尿病患者颈部血管病变与骨密度密切相关.

[关键词] 2 型糖尿病; 颈动脉粥样硬化; 骨密度

[中图分类号] R598 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 04-0037-04

Correlation between Carotid Atherosclerosis and Bone Mineral Density in Elderly Patients with Type 2 Diabetes

KE Ting-yu, NIU Xue-qin, DUAN Zhi-sheng, LI Kong-long, DU Juan

(Dept. of Agedness Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To analyze and discuss the correlation between carotid atherosclerosis and bone mineral density in elderly patients with type 2 diabetes. **Methods** 200 elderly patients with type 2 diabetes in the second affiliated hospital of Kunming Medical University were divided into two groups by carotid duplex ultrasound, IMT<1.0mm as the control group and IMT \geq 1.0mm as the experimental group. The bone mineral density was detected by Dual-energy X-ray absorptiometry measurement. **Results** The probability of bone mass change in the experimental group was higher than that in the control group, and the difference has statistical significance ($P < 0.01$). The age, HOMA, TC, TG, LDL-C, UA, MAU, and atheromatous plaques individually was an independent risk factor of bone mass decrease, while BMI was the protective factor. **Conclusion** The neck vascular lesions are closely related to the bone mineral density of the elderly patients with type 2 diabetes.

[Key words] Type 2 diabetes; Carotid Atherosclerosis; Bone mineral density

2 型糖尿病 (Type 2 diabetes, T2DM) 的发病率在全球范围内呈逐年增加趋势, 糖尿病是心脑血管疾病的独立危险因素, 在糖尿病患者中发生心脑血管疾病的风险增加 2~4 倍^[1], 而动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 则是缺血性脑血管病最主要的病因. 骨质疏松症 (Osteoporosis OP) 是一种退化性疾病, 随年龄的增大, 患病风险增大. 作为糖尿病的另一并发症, 是一种以骨量降低和

骨组织微结构破坏为特征, 导致脆性增加, 易于骨折的代谢性疾病 (世界卫生组织, WHO). 现在的研究显示骨密度与动脉粥样硬化传统心血管疾病危险因素影响之外^[2]. 本研究采用双能 X 线技术 (DXA) 和超声检测方法 (DUBFD) 分别对老年 2 型糖尿病患者进行多部位骨密度测定及颈动脉超声检测, 通过对 2 型糖尿病患者颈动脉中内膜厚度及骨密度变化危险因素的评估, 比较各种

[基金项目] 云南省科技厅重点基金资助项目 (2009CA008)

[作者简介] 柯亭羽 (1973~), 女, 辽宁岫岩县人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事内分泌专业临床工作.

[通讯作者] 杜娟. E-mail:ketingu@hotmail.com

因素对颈动脉硬化和骨量代谢的影响,探讨 2 型糖尿病患者骨密度改变与颈动脉粥样硬化的关系,为糖尿病性骨质疏松症和动脉粥样硬化相关并发症的临床防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

2011 年 3 月至 2014 年 10 月昆明医科大学第二附属医院住院患者,共 200 例,女性 104 例,男性 96 例,年龄 ≥ 60 岁,长期定居本市区的居民,饮食大致相同,运动量均适中。

1.2 诊断标准

所有患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准:(1)糖尿病症状 + 任意时间血浆葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L;或(2)空腹血浆葡萄糖水平 ≥ 7.0 mmol/L,至少测 2 次或 OGTT 实验中,2 h 血浆葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L。骨质疏松依据 WHO 诊断标准:以 T 值 ≥ -1.0 为骨量正常;T 值在 $-2.5 \sim -1.0$ 为骨量减少;T ≤ -2.5 为骨质疏松症。

1.3 排除标准

(1) 极度衰弱者;(2) 重要脏器或其他内分泌疾病患者,如代谢性骨病、甲状腺及甲状旁腺疾病、肾上腺疾病、类风湿性关节炎、慢性肝病等;(3) 常年服用激素或其他各种影响骨代谢药物者;(4) 有骨质疏松家族史者;(5) 有大量吸烟饮酒史、排除偏瘫、长期卧床、局部制动的患者。

1.4 主要检测项目

1.4.1 人体参数及实验室检查 每研究对象均由同一名医师测量身高,体重,计算 BMI,测量血压,收缩压 (SBP),舒张压 (DBP);询问吸烟、饮酒史及糖尿病病程,体重指数

$BMI = \frac{\text{体重}}{\text{身高}^2}$ (kg/m^2)。抽取空腹血前至少禁食 8 h,

前臂正中静脉血 2~3 mL,离心,抽取血清,检测糖化血红蛋白 (HbA1c,高效液相色谱法,日本奥林巴斯公司型号奥林巴斯 5 400)。如应用胰岛素,化验前一日停用胰岛素,次晨空腹口服葡萄糖 83 g,于服前及服后 30、60、120、180 min 分别抽取正中静脉血,测定血糖(葡萄糖氧化酶法)、胰岛素、C 肽 (RIA 法) 水平;用稳态模式评估法 (HOMA) 评价胰岛素抵抗 [以胰岛素抵抗指数

$(HOMA-IR) = \frac{FBG \times FINS}{22.5}$ 表示。检测总胆固醇

(TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、极低密度脂

蛋白胆固醇 (VLDL-C)、载脂蛋白 a (APOa),载脂蛋白 b (APOb)。血钙 (Ca)、血磷 (P)、碱性磷酸酶 (ALP)、尿酸 (UA)、同型半胱氨酸 (Hcy)、血流变学凝血动能及纤维蛋白原 (Fib) 及微量白蛋白尿 (MAU) (型号 beckman image 800,美国贝克曼公司)。

1.4.2 颈动脉超声检查 由从事超声工作 5 a 以上且经过统一培训的超声医生对调查对象进行检查。采用型号 EUB7500 影像彩色多普勒诊断仪 (日本日立公司生产),高频探头,频率 5~12 MHz。患者检查前休息 5~10 min,取平卧位,扫查双侧颈总动脉、颈总动脉分叉处、颈内、外动脉起始处,测量 IMT,观察有无斑块并记录斑块的位置、大小和性质。根据 IMT 分为对照组与实验组:(1) IMT < 1.0 mm 为正常值,设为对照组;(2) IMT ≥ 1.0 mm,标准判定颈动脉内中膜增厚,提示发生动脉粥样硬化,设为实验组。

1.4.3 骨密度的测定 试验对象均用美国 GE 公司生产的双能量 X 线骨密度仪 (型号 GE Health care 13.31) 测定骨密度,女性患者检测腰椎正位、男性患者检测左股骨区骨密度。参照 WHO 诊断标准^[2]:以 T 值 ≥ -1.0 为骨量正常;T 值在 $-2.5 \sim -1.0$ 为骨量减少;T ≤ -2.5 为骨质疏松症。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 软件包进行统计学处理。非正态分布数据先取自然对数转换后使其符合正态分布再行统计学分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。采用多元线性回归分析糖尿病患者骨量变化可能的危险因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组一般资料及生化指标比较

对照组与实验组 2 组之间:实验组年龄、病程、SDP、HbA1c、FPG、HOMA、TG、TC、VLDL、UA、MUA、Hcy、Fib 均高于对照组,HDL 低于对照组,差异有统计学意义 (P < 0.05);实验组骨量变化 (骨质疏松与骨量下降) 发生率 (67.1%) 明显高于对照组 (47.2%),差异有统计学意义 (P < 0.01);FINS、Ca、P 2 组间未见显著差异 (P > 0.05),见表 1。

2.2 2 组骨质疏松发病率的比较

实验组即 2 型糖尿病颈动脉硬化组骨量减低 (骨质疏松与骨量下降) 发生率为 67.1%,对照组 2 型糖尿病无颈动脉硬化骨量变化 (骨质疏松与骨

量下降) 发生率为 47.2%, 实验组明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2.

表 1 2 组一般资料及生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The comparison of general information and biochemical criteria between the control group and the experimental group ($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组	实验组
年龄 (岁)	66.23 ± 7.16	71.69 ± 6.13*
病程 (a)	6.50 ± 1.05	9.63 ± 1.78*
BMI (kg/m ²)	23.79 ± 2.58	24.68 ± 2.63
SBP (mmHg)	123.74 ± 12.21	136.54 ± 17.15**
DBP (mmHg)	72.97 ± 8.94	78.54 ± 9.56
HbA1c (%)	8.95 ± 2.76	11.62 ± 3.66*
FINS (mIU/mL)	10.76 ± 6.21	11.01 ± 9.27
FC-P (uU/m)	2.01 ± 1.53	2.26 ± 1.86
FPG (mmol/L)	7.08 ± 2.38	10.22 ± 2.37
HOMA (mmol/L)	3.72 ± 2.75	5.19 ± 3.89**
TG (mmol/L)	2.39 ± 1.50	4.39 ± 1.75*
TC (mmol/L)	4.19 ± 1.10	5.09 ± 1.00**
HDL-C (mmol/L)	1.11 ± 0.36	0.73 ± 0.31**
LDL-C (mmol/L)	3.33 ± 1.08	3.62 ± 0.76**
VLDL (mmol/L)	2.43 ± 0.93	3.44 ± 0.81**
APOa (g/L)	1.09 ± 0.16	1.03 ± 0.19
APOb (g/L)	0.75 ± 0.25	1.02 ± 0.64
脂蛋白 (g/L)	11.84 ± 12.33	19.54 ± 17.60
APL (IU/L)	88.87 ± 26.61	71.69 ± 27.38
Ca (mmol/L)	2.13 ± 0.11	2.08 ± 0.15
P (mmol/L)	1.09 ± 0.26	1.01 ± 0.24
UA (mmol/L)	315.97 ± 57.23	364.23 ± 92.92*
Hcy (μmol/L)	9.31 ± 2.67	11.71 ± 3.44*
MAU (mg/L)	2.01 ± 1.76	5.15 ± 2.27**
Fib (g/L)	3.32 ± 0.67	4.16 ± 0.43**
骨量变化发生率 (%)	47.2	67.1**

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 2 对照组与实验组骨量变化的比较 [n (%)]

Tab. 2 The comparison of bone mass change between the control group and the experimental group [n (%)]

分 组	骨量正常	骨量变化*	总 数
对照组	19(52.8)	17(47.2)	36(100)
实验组	54(32.9)	110(67.1)	164(100)
总数	73(36.5)	127(63.5)	200(100)

与骨量正常比较, * $P < 0.05$.

2.3 男性 2 组之间骨密度比较

股骨颈、Ward's 三角、全部骨密度有统计学

意义 ($P < 0.05$), 粗隆 2 组间无显著差异 ($P = 0.05$), 见表 3.

2.4 女性 2 组之间骨密度比较

对照组的骨密度高于实验组, L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_{1-4} 骨密度差异有统计学意义 ($P < 0.05$), L_4 骨密度两组间无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 4.

2.5 颈动脉粥样硬化与骨密度的相关性分析

BMD 与 IMT 行 Pearson 相关分析表明男性患者股骨颈、Ward's 三角及全部 BMD 与颈动脉 IMT 呈负相关 ($r = -0.433, -0.297, -0.243, P < 0.05$), 粗隆 BMD 与 IMT 负相关不明显 ($r = -0.170, P > 0.05$), 见图 1. 女性患者 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_{1-4} ($r = -0.305, -0.370, -0.287, -0.349$, 均 $P < 0.05$), L_4 的 BMD 与 IMT 负相关不明显 ($r = -0.115, P > 0.05$), 见图 2.

表 3 2 组男性患者骨密度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 The comparison of bone mineral density of female patients between the control group and the experimental group ($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组	实验组
股骨颈	0.92 ± 0.19	0.79 ± 0.08*
Ward's 三角	0.85 ± 0.20	0.64 ± 0.13*
粗隆	0.87 ± 0.16	0.73 ± 0.10
全部	0.96 ± 0.18	0.78 ± 0.15*

与对照组比较, * $P < 0.05$.

表 4 2 组女性患者骨密度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 The comparison of bone mineral density of female patients between the control group and the experimental group ($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组	实验组
L_1	0.90 ± 0.11	0.71 ± 0.12**
L_2	0.89 ± 0.15	0.68 ± 0.13*
L_3	0.93 ± 0.17	0.79 ± 0.12*
L_4	0.94 ± 0.16	0.78 ± 0.16
L_{1-4}	0.94 ± 0.13	0.76 ± 0.08*

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

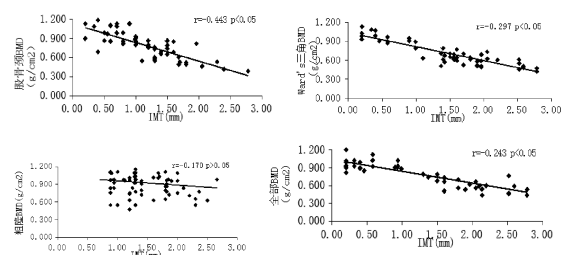


图 1 男性患者各部位 BMD 与 IMT 的相关性

Fig. 1 The correlation between BMD and IMT in each parts of male patients

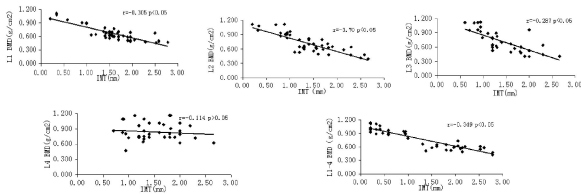


图 2 女性患者各部位 BMD 与 IMT 的相关性

Fig. 2 The correlation between BMD and IMT in each parts of female patients

3 讨论

大量资料显示,糖尿病患者动脉粥样硬化和骨质疏松的发生率较非糖尿病患者高,对于 2 型糖尿病中动脉粥样硬化和骨质疏松症的联系,国内研究认为胰岛素抵抗 (IR) 和高胰岛素血症在糖尿病动脉粥样硬化形成及骨质疏松症中起着重要的作用,IR 不仅可导致血管内皮细胞功能紊乱,加速脂质的沉积,促进动脉粥样硬化的形成^[3],胰岛素作用的相对缺乏还可导致骨矿物质代谢异常,亦可因高血糖致渗透性利尿,引起尿钙、磷丢失过多而引起血钙、磷下降,导致骨量下降,使发生骨质疏松的几率增加^[4]。高血脂状态下,骨骼中的脂蛋白亦可被氧化,氧化性低密度脂蛋白能够抑制前成骨细胞的分化,破骨细胞作用会增强,使骨吸收增加,发生骨质疏松的危险性明显增大^[5]。

国外研究显示,在高血糖状态下,糖基化终末产物 (AGEs) 生成增多,同时参与了动脉粥样硬化和糖尿病性骨质疏松的形成。一方面作用于平滑肌细胞和单核细胞,诱导各类黏附分子、细胞因子等生成增多,扩大炎症反应,损伤内皮细胞,血管通透性增加,血管壁增厚,加速脂质沉积^[6];另一方面糖尿病中过度的糖基化可能导致骨量减低,有研究显示^[7]糖基化诱导的非酶促交联物在骨骼中的含量随疾病的进展而增加,尽管具有相同的骨密度测量值,含有较高非酶促交联物的骨骼生物力学性能明显受到损害。在 IR 参与动脉硬化和骨量减低的研究中,结果基本与国内研究一致,认为高胰岛素血症可直接刺激动脉内膜平滑肌细胞增生,使中层平滑肌细胞向内膜下迁移,细胞内脂质沉积,促进动脉硬化的发展^[8];胰岛素作用缺陷时,成骨细胞活性降低、骨吸收相对增强,胰岛素不能与成骨细胞表面的胰岛素生长因子-1 (IGF-1) 受体结合去有效的刺激骨细胞增殖,亦

不能促进 1, 25-(OH) 2D3 的合成,促进肠道对钙磷的吸收,会加重骨矿化障碍^[9]。

本研究从临床角度提示 BMD 降低与颈动脉硬化斑块之间存在一定的关系。在多因素 Logistic 回归分析显示年龄、病程、硬化斑块、HOMA、TC、TG、LDL-C、UA、MA 是骨量减低的独立危险因素,BMI 是保护因素。骨质疏松症和动脉粥样硬化均为老年人的常见病,早期测定 BMD,对低骨量人群及时采取干预治疗可能对防治动脉钙化有益,提高老年人心血管疾病的综合防治效果。但由于本研究为非随机对照试验,而且样本量较小,颈动脉粥样硬化斑块的钙化是否直接由骨吸收及钙的迁徙性转移所致尚需进一步探讨,骨质疏松与动脉硬化是一个多病因、多途径、由多种分子参与的十分复杂的过程,在这一过程中我们尚有众多未知领域,需要不断结合新技术继续进行更深入、细致的研究。

[参考文献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 2010
- [2] TANKO L B, BAGGER Y Z, CHRISTIANSEN C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women [J]. *Calf tissue Int*, 2003, 73(2): 15-20.
- [3] 倪长林, 贾艳坤, 邢岩, 等. 2 型糖尿病患者颈、股动脉内膜中层厚度与胰岛素抵抗和餐后血糖的相关性研究 [J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(12): 677-678.
- [4] 黄国良, 张莹. 糖尿病性骨质疏松的评价与对策 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2006, 2(4): 4-6.
- [5] 刘波, 于世凤, 庞淑珍. 辛伐他汀对破骨细胞性骨吸收及大鼠骨代谢的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2005, 11(3): 351-355.
- [6] BASTA G, LAZZERINI G, MASSARO M, et al. Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses [J]. *Circulation*, 2002, 105(7): 816-822.
- [7] SAITO M, FUJII K, MORI Y, MARUMO K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats [J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17(5): 1514-1523.
- [8] SEMENKOVICH C F. Insulin resistance and atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7): 1831-1822.
- [9] PITTAS A G, LAU J, HU F B, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(3): 2017-2029.
- [9] YAMAGUCHI T, SUGIMOTO T, YANO S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Endocr J*, 2002, 49(2): 211-217.

(2015-01-28 收稿)