

2型糖尿病患者骨密度与颈动脉粥样硬化斑块相关性分析

张晓梅 郑维维 胡肇衡 纪立农

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)11-0785-03

摘要:目的 探讨2型糖尿病患者骨量减低相关因素及其与颈动脉粥样硬化斑块之间的相关性。方法 341例2型糖尿病患者,行双能X线骨密度测定,同时行双侧颈动脉彩色多普勒检查并进行各项生化指标检测。结果 2型糖尿病患者骨量减低组颈动脉粥样硬化斑块发生率高于骨量正常组($P < 0.01$)女性患者更显著。Logistic回归分析显示骨量减低的影响因素有性别($P = 0.021$, $OR = 1.748$)、年龄($P = 0.000$, $OR = 1.046$)、收缩压($P = 0.010$, $OR = 1.018$),而有否颈动脉粥样硬化斑块未能进入模型。结论 在2型糖尿病患者,颈动脉粥样硬化斑块发生率与骨量减低有关尚不能被证实,两者均受增龄影响,尤其在女性。

关键词: 糖尿病; 骨质疏松; 骨密度; 动脉硬化; 斑块

The relationship between decrease of BMD and carotid atherosclerosis plaque in type 2 diabetes ZHANG Xiaomei, ZHENG Weiwei, HU Zhaozheng, et al. Pecking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Abstract: **Objective** To investigate the relative factors of the change of bone mineral density (BMD) and the relationship between decrease of BMD and carotid atherosclerosis plaque in type 2 diabetes (T2DM). **Methods:** 341 type 2 diabetes were measured with BMD by dual energy X-ray absorptiometry, biochemistry tests and carotid color ultrasonographic dopplar at the same time. **Results:** In type 2 diabetes, the occurrence of carotid atherosclerosis plaque in lower bone mass density group is higher than that of normal bone mass density group ($P < 0.01$). Multifactor Logistic regression analysis indicates that sex, age, systolic pressure except carotid atherosclerosis plaque entered the equation. **Conclusion:** In type 2 diabetes, carotid atherosclerosis plaque probably may have some relationship with decrease of BMD but not the independent risk factor. Age, female and higher systolic pressure are the independent risk factors of decrease of BMD.

Key words: Type 2 diabetes; Osteoporosis; Bone mass density; Atherosclerosis; Plaque

有文献相继报道糖尿病实验动物模型或临床糖尿病患者存在骨矿物含量减低,但文献中报道糖尿病患者骨量减少的发生率并不完全一致^[1],亦有研究认为骨密度减低会增加颈动脉粥样硬化斑块的发生率^[2],提示骨质疏松与大血管病变可能存在联系。本文分析2型糖尿病患者骨量减低的相关影响因素,着重探讨骨量减低与颈动脉粥样硬化斑块之间是否存在相关性加以分析。

1 材料和方法

1.1 研究对象

收集2006年10月至2007年9月于我院内分泌科住院的2型糖尿病患者341例,均符合1999年WHO糖尿病诊断标准,所有患者资料完整行骨密度检查同时行颈动脉彩色多普勒超声检查。其中男性204例,女性137例,年龄(56 ± 11)岁,糖尿病病程为($1 \sim 12$)年。均除外甲状腺、甲状旁腺、慢性肝脏肾脏疾病。根据腰椎及髌部骨密度检查结果分为骨量正常、骨量减少和骨质疏松,分别为209、117、15例。分类按WHO骨质疏松的诊断标准^[3]即T值(T-Score) > -1.0 SD为骨量正常, $-2.5 < T \text{值} \leq -1.0$ SD为骨量减少, $T \text{值} \leq -2.5$ SD为骨质疏松。根据颈动脉彩色多普勒检查结果分为有颈动脉斑块组169例和无颈动脉斑块组172例,分类按颈动脉粥样硬化斑块诊断标准:IMT(血管内中膜厚度) $>$

作者单位: 100044 北京 北京大学人民医院内分泌科

通讯作者: 胡肇衡, Email: huzhaoheng@sina.com

1.5mm 被诊断为粥样硬化斑块形成^[4]。询问病史同时记录身高、体重、腰围、臀围、血压等。其他辅助检查包括血脂、血肌酐、尿酸(UA)、C肽、糖基化血红蛋白(HbA1c)等。

1.2 检测仪器与方法

1.2.1 血脂、血糖、血肌酐由 7170 型全自动生化分析仪(日立公司,日本)测定。血清 C 肽测定采用化学发光法(试剂盒由罗氏公司提供);HbA1c 采用基于高效液相亲和层析法的 PRIMUS 糖化血红蛋白测定仪(USA)测定。

1.2.2 骨密度检测 采用 Hologic-DELPHI 型 DXA 骨密度仪测定腰椎(L₁₋₄)前后位及左髌部 BMD(若左髌部发生过骨折或存有明显病变则改测右髌部),进行统计分析。准确度 < 0.8%,每日体模测试 CV < 0.5%。

1.2.3 颈动脉粥样硬化斑块检测:颈动脉超声测量方法应用德国西门子 512 超声诊断仪,探头频率 7.5 MHz,充分暴露颈部,探头置于颈部纵横扫查,自颈动脉起始部作纵向及横向扫查,依次显示颈总动脉分叉部分及分叉近端约 2 cm 范围内的颈内和颈外动脉。观察内中膜厚度,记录颈动脉粥样硬化斑块发生的部位、厚度、长度及血管狭窄程度。

1.3 统计学处理

数据处理采用 SPSS 13.0 软件。正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料用中位数(四分位距)表示。两组间均数比较用 t 检验,非正态分布的数据经对数转换后如为正态分布用 t 检验,对数转换后仍呈非正态分布数据采用秩和检验(Kruskal-Wallis Test)检验水准设为 $\alpha = 0.01$, $P < 0.01$ 为差异具有统计学意义。计数资料分析用 χ^2 检验,相关指标采用多因素 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 一般临床资料比较显示,2 型糖尿病骨量减低组(包括低骨量和骨质疏松)颈动脉硬化斑块发生率明显高于骨量正常组;与正常骨量组比较骨量减低组年龄偏大,收缩压增高(P 均 < 0.01);各组空腹血糖、C 肽、糖化血红蛋白、血脂代谢及其他生化指标未见显著差异,见表 1。

BMI:体重指数;FBS:空腹血糖;HbA1C:糖化血红蛋白;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇酯;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇酯;Cre:肌酐;UA:尿酸;C-P(空腹 C 肽)。

2.2 2 型糖尿病患者骨量减低组颈动脉粥样硬化

斑块比例明显高于骨量正常组($P < 0.01$),见表 2。

表 1 2 型糖尿病不同骨量分级一般临床资料比较

Table with 3 columns: 项目, 骨量正常组, 骨量减低组 (包括低骨量及骨质疏松). Rows include 例数, 年龄(岁), 性别(男/女), 腰臀比, 病程(年), 收缩压(mmHg), 舒张压(mmHg), BM(kg/m²), FBS(mmol/L), HbA1C(%), TC(mmol/L), TG(mmol/L), HDL-C(mmol/L), LDL-C(mmol/L), Cre, UA, C-P(μg/L), 颈动脉斑块发生率.

注: t 检验与秩和检验;与骨量正常组比较 * $P < 0.01$

表 2 2 型糖尿病患者不同骨量分级颈动脉粥样硬化斑块比较

Table with 4 columns: 组别, 无颈动脉斑块, 有颈动脉斑块, Total. Rows include 骨量正常组, 骨量减低组 (低骨量和骨质疏松)*, Total.

注:与骨量正常比较 * $P < 0.01$

2.3 女性 2 型糖尿病患者骨量减低组颈动脉粥样硬化斑块发生率明显高于骨量正常组($P < 0.01$),见表 3。男性 2 型糖尿病患者正常骨量与骨量减低组颈动脉粥样硬化斑块发生率差异无显著性($P = 0.877$)。

表 3 女性 2 型糖尿病患者不同骨量分级颈动脉硬化斑块比较

Table with 4 columns: 组别, 无颈动脉斑块, 有颈动脉斑块, Total. Rows include 骨量正常组, 骨量减低组 (低骨量和骨质疏松)*, Total.

注:与骨量正常组比较 * $P < 0.01$

2.4 以有无骨量下降二分变量为因变量,以性别、年龄、病程、收缩压、BMI、有无颈动脉粥样硬化斑块为自变量进行 Logistic 回归分析,具有统计学意义的相关因素是:性别($P = 0.021$, $OR = 1.748$)、年龄($P = 0.000$, $OR = 1.046$)、收缩压($P = 0.010$, $OR = 1.018$)。Logist 回归方程为: $Logit(P) = -6.128 + 0.558X$ 性别 + $0.045X$ 年龄 + $0.017X$ 收缩压。有无颈动脉粥样硬化斑块未进入回归模型($P = 0.814$)。将上述因变量与自变量强迫纳入 Logistic 回归模型

(Enter) 具有统计学意义的相关因素是: 性别 ($P = 0.027$, $OR = 1.721$)、年龄 ($P = 0.002$, $OR = 1.043$)、收缩压 ($P = 0.006$, $OR = 1.020$)。Logist 回归方程为: $\text{Logit}(P) = -4.372 + 0.543X_{\text{性别}} + 0.042X_{\text{年龄}} + 0.019X_{\text{收缩压}}$ 。颈动脉粥样硬化斑块仍无统计学意义 ($P = 0.617$, $OR = 1.152$)。

表 4 多因素 Logistic 回归分析结果 (Forward conditional)

项目	β	S.E.	Wald	P	OR
性别	0.558	0.242	5.327	0.021	1.748
年龄	0.045	0.011	15.575	0.000	1.046
收缩压	0.017	0.007	6.655	0.010	1.018
Constant	-6.128	1.024	35.807	0.000	0.002

注: Constant 常数; β 标准回归系数; S.E. 标准误

3 讨论

2 型糖尿病患者的骨量变化尚无定论, 有研究认为 2 型糖尿病患者中骨质疏松症的发生率较高。其发生机理可能与胰岛素缺乏导致骨矿物质代谢异常有关, 亦可能与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, 继发甲旁亢致骨钙动员, 骨量下降有关^[5]。另外 2 型糖尿病患者病程发展过程中容易并发包括颈动脉在内的大血管病变, 某些降脂药物如他汀类药物在降脂、稳定硬化斑块同时有抗骨质疏松的作用^[6], 表明动脉粥样硬化斑块与骨质疏松可能存在内在联系。有研究报道颈动脉内中层膜厚度及斑块发生率与各部位骨密度呈负相关。绝经后妇女低骨量与颈动脉粥样硬化斑块独立相关。绝经后妇女一旦发生颈动脉斑块, 其非脊柱骨折的风险亦增加^[7]。但亦有学者认为 2 型糖尿病患者颈动脉斑块尚不能成为骨量变化的独立影响因子^[8]。目前有关二者相关性的研究结果不尽一致, 在 2 型糖尿病患者中进行的研究亦较少。

笔者研究表明 2 型糖尿病患者骨量减低组颈动脉粥样硬化斑块发生率高于骨量正常组, 差异有显著性 ($P < 0.01$), 按性别进行亚组分析后表明女性患者差异更明显。是否两者确实存在这种负相关? 当纳入年龄、性别等多因素 Logistic 回归分析后两者相关的显著性消失, 说明骨量丢失和动脉粥样硬化均与年龄的增加密切相关, 调整年龄后两者的直接相关变得不明显, 与文献报道一致^[9]。本实验研究对象年龄为 (56 ± 11) 岁, 在这种年龄段糖尿病患者, 女性在围绝经期及绝经期, 雌激素水平下降, 是骨量减低和骨质疏松高发年龄^[10], 而男性的骨量丢失要晚发生 10 年余, 在这同样发生动脉粥样硬化斑块的糖尿病人群中女性的低骨量比例更高些。由此推断

2 型糖尿病患者骨量减低组颈动脉粥样硬化斑块发生率高是由于增龄和性别的影响, 两者没有独立相关性。本研究骨量减低组空腹血糖 (C 肽) 及糖化血红蛋白与骨量正常的患者差异无显著性, 可能由于 2 型糖尿病患者观察骨量变化与血糖的关系是长期的过程, 而空腹血糖 (C 肽) 与糖化血红蛋白仅能反映中短期的糖代谢紊乱, 故不能作为观察其对骨代谢长期影响的指标。

本研究多因素 Logistic 回归分析显示除增龄、性别外, 高收缩压是骨量减低的独立危险因素, 国内亦有相似报道^[11]。可能与原发性高血压患者尿钙排出增加, 血清钙离子水平下降, 继发性 PTH 分泌增加, 易发生高转换型骨质疏松症有关^[12]。

2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块发生与骨量减低究竟有无内在联系, 积极降压及防治动脉粥样硬化能否延缓骨质疏松进程至今仍有争议, 是今后临床工作中需要进一步研究的课题。

【参 考 文 献】

- [1] Seino Y, Ishids H. Diabetic osteopenia: pathophysiology and clinical aspects. *Diabetes Metab Rev*, 1995, 11(1): 21-35.
- [2] Jorgensen L, Joakimsen O, Rosvold Berntsen Gro K, et al. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study. *Am J Epidemiol*, 2004, 160(6): 549-556.
- [3] 王洪复. 骨质疏松的诊断. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(4): 285-287.
- [4] 华扬. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学. 北京: 科学出版社, 2002: 167-169.
- [5] 黄国良, 张莹. 糖尿病性骨质疏松的评价与对策. *实用糖尿病杂志*, 2006, 2(4): 4-6.
- [6] Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 12 year longitudinal study. *Bone*, 2003, 32: 427-433.
- [7] Jorgensen L, Joakimsen O, Mathiesen EB, et al. Carotid plaque echogenicity and risk of nonvertebral fractures in women: a longitudinal population-based study. *Calcif Tissue Int*, 2006, 79(4): 207-213.
- [8] 阮园, 吴天凤, 江纛, 等. 老年 2 型糖尿病患者颈动脉钙化与骨质疏松的关系. *浙江实用医学*, 2008, 13(1): 21-22.
- [9] Homma S, Hirose N, Ishida H, et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*, 2001, 32: 830-835.
- [10] Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis Int*, 2005, 16(6): 581-589.
- [11] 贺琳, 黄力. 高血压病与原发性骨质疏松症的相关性研究. *北京中医药大学学报*, 2008, 15(2): 1-3.
- [12] ANTONIOS TF, Macgregor GA. Deleterious effects of salt intake other than effects on blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1995, 22(3): 180-184.

(收稿日期: 2008-07-21)