

· 临床研究 ·

绝经后 2 型糖尿病患者下肢动脉硬化与骨密度的相关性探讨

郝雅斌 洪旭 尹洁 于恒池

中图分类号: R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)01-0040-04

摘要: 目的 探讨绝经后 2 型糖尿病患者下肢动脉硬化与骨密度及其影响因素的相关性。方法 选择正常 BMI 的绝经后 2 型糖尿病患者 109 例,测定踝肱指数(ABI)并进行下肢动脉彩超检查,同时测量脊柱(L1~4)和股骨颈(Neck)的骨密度(BMD),以 ABI 大小分为外周动脉疾病(PAD)组和非外周动脉疾病组。结果 PAD 组的 Neck 的骨密度值为 $(0.5999 \pm 0.1175) \text{ g/cm}^2$, 低于非 PAD 组 $(0.6909 \pm 0.1242) \text{ g/cm}^2$, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 而 PAD 组内,轻、重症两组间 Neck 骨密度仍存在统计学差异 ($P < 0.01$)。PAD 组与非 PAD 组年龄、糖尿病病程、BMI、脊柱骨密度无统计学差异。PAD 组患者较非 PAD 组收缩压水平升高 ($P < 0.01$)。结论 绝经后 2 型糖尿病患者下肢动脉病变与髋部骨质疏松密切相关,二者常同时存在,并可能相互影响,其共同的病理生理机制值得关注。

关键词: 2 型糖尿病,绝经,骨密度,踝肱指数,动脉硬化

The association between arteriosclerosis of the lower extremities and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes HAO Yabin, HONG Xu, YIN Jie, et al. Department of Endocrinology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: HONG Xu, Email: hxfriend@hotmail.com

Abstract: **Objective** To explore the association between arteriosclerosis of the lower extremities and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with type 2 diabetes. **Methods** One hundred and nine postmenopausal women with type 2 diabetes and normal BMI were chosen. Ankle brachial index (ABI) was measured and ultrasound measurement of lower limb artery was conducted. Meanwhile, BMD of lumbar vertebrae 1-4 and the femoral neck were measured. The patients were divided into the peripheral artery disease (PAD) group and non peripheral artery disease (NPAD) group according to the results of ABI. **Results** BMD of the femoral neck in PAD group $(0.5999 \pm 0.1175 \text{ g/cm}^2)$ was lower than that in NPAD group $(0.6909 \pm 0.1242 \text{ g/cm}^2)$, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The difference of BMD of the femoral neck between the mild patients and the severe patients in the PAD group was statistically significant ($P < 0.01$). There were no significant difference of age, the course of diabetes, BMI, and the lumbar BMD between PAD group and NDAP group. The systolic blood pressure of patients in PAD group was higher than that in NDAP group ($P < 0.01$). **Conclusion** Arteriosclerosis of the lower extremities in postmenopausal women with type 2 diabetes is associated with BMD. They always exist at the same time and affect each other. The common pathophysiological mechanism is worthy to be concerned.

Key words: Type 2 diabetes; Menopause; Bone mineral density; Ankle brachial index; Arteriosclerosis

股骨颈骨折严重影响中老年患者的生存质量。下肢动脉硬化所引起的下肢乏力、活动不利也是 2 型糖尿病患者发生跌倒损伤的原因之一。动脉硬化和骨质疏松是否具有相关性或者是否具有共同的病

理生理机制正被大家广泛研究。踝肱指数的测量是评估下肢动脉硬化的简单方法,而下肢动脉彩超则可进一步了解动脉血流及血管壁情况。本研究应用踝肱指数及下肢动脉彩超评价绝经后 2 型糖尿病患者下肢动脉硬化程度,分析下肢动脉病变与骨质疏松的相关性,并对其可能的影响因素进行分析,为进一步研究糖尿病血管并发症与骨质疏松的内在联系提供依据。

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院内分泌科

通讯作者:洪旭,Email:hxfriend@hotmail.com

万方数据

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2007 年至 2011 年于北京友谊医院内分泌科住院的绝经后 2 型糖尿病患者,入选患者均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)的 2 型糖尿病诊断标准,年龄 55 ~ 65 岁, BMI 18.5 ~ 22.9 kg/m², 糖尿病病程 5 ~ 10 年。排除以下疾病及因素:①肾病、肝病、营养不良、甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能亢进、高泌乳素血症、卵巢切除、风湿性关节炎、强直性脊椎炎、Paget's 骨病、癌症、长期卧床、非创伤性骨折及骨骼畸形等;②曾经有类固醇、抗癫痫药、利尿剂、氟化物及雌激素等长期用药史;③测定时人工伪差、测量中体位变动及明显的脊柱畸形、不可压缩性血管^[1]或其他技术问题。

1.2 方法

1.2.1 一般资料记录:入选患者均测量直立位身高、体重,计算体重指数(BMI)。记录糖尿病病程。测量平静状态下血压(收缩压 SBP/舒张压 DBP)。

1.2.2 生化指标采集:入选患者均在同一临床检验中心化验血生化指标。包括:碱性磷酸酶(ALP)、尿酸(UA)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A(APOA)、载脂蛋白 B(APOB)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.2.3 骨密度测定:采用双能 X 线骨密度仪(Hologic discovery W)由同一专业技术人员测定脊柱(L₁ ~ L₄)及左侧股骨颈(Neck)的骨密度。

1.2.4 下肢动脉评估:采用 Huntleigh Dopplex MD2 多普勒血流探测仪,根据美国心脏血管及介入放射学协会建议测定标准^[2]由同一检测人员检测。采用 GE LOGIQ-500 超声波检测仪,由同一专业人员探测下肢动脉,记录血管壁状态、血流情况、阻力指数、是否存在斑块、狭窄或闭塞。

1.2.5 分组:以 ABI 大小按照美国心脏协会和美国心脏病学会(ACC/AHA)制定的外周动脉疾病实践指南^[1]分为非外周动脉疾病组(非 PAD 组, 0.9 ≤ ABI ≤ 1.30)和外周动脉疾病组(PAD 组, ABI < 0.9),在外周动脉疾病组中根据是否存在动脉狭窄(50% 以上)再分为重症组和轻症组。

1.3 统计学方法

用 SPSS17 统计软件包进行统计学处理,所测数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用非参数检验进行万方数据

两组组间非正态分布的数据比较,应用 pearson 检验分析变量间相关性。

2 结果

2.1 分组比较

共入选绝经后 2 型糖尿病女性患者 109 例,平均年龄 60.08 ± 3.17 岁,平均糖尿病病程 7.44 ± 1.78 年,平均 BMI 21.92 ± 1.71 kg/m²。按照 ABI 不同进行分组后,非 PAD 组 75 例,平均年龄 59.73 ± 3.34 岁,糖尿病病程 7.31 ± 1.68 年,平均 BMI 22.10 ± 1.72 kg/m²;PAD 组 34 例,平均年龄 60.85 ± 2.64 岁,糖尿病病程 7.74 ± 1.97 年,平均 BMI 21.52 ± 1.64 kg/m²。两组年龄、糖尿病病程、BMI、脊柱骨密度无统计学差异,SBP、UA、Neck 骨密度具有显著性差异。而两组 DBP、ALP、血脂、CRP、IGF-1、HbA1c 无统计学差异(表 1)。在 PAD 组中,重症组,即在彩超下有下肢动脉狭窄大于 50% 者 15 例,轻症组,即在彩超下无狭窄或狭窄程度不足 50% 者 19 例。两组比较,仅 Neck 骨密度有统计学差异(表 2)。

表 1 外周动脉疾病组及非外周动脉疾病组一般资料及辅助检查结果的组间比较

项目	PAD 组	非 PAD 组
例数(例)	34	75
年龄(岁)	60.85 ± 2.64	59.73 ± 3.34
糖尿病病程(年)	7.74 ± 1.97	7.31 ± 1.68
BMI(kg/m ²)	21.52 ± 1.64	22.10 ± 1.72
SBP(mmHg)	141.03 ± 21.24	130.51 ± 15.96 **
DBP(mmHg)	73.97 ± 8.24	75.12 ± 9.72
ALP(U/L)	81.94 ± 20.01	77.40 ± 23.32
UA(μmol/L)	301.02 ± 117.72	256.11 ± 59.08 *
TG(mmol/L)	1.68 ± 0.96	1.81 ± 1.13
LDL-C(mmol/L)	2.86 ± 0.82	2.85 ± 0.80
HDL-C(mmol/L)	0.91 ± 0.25	0.95 ± 0.24
APOA(g/L)	1.21 ± 0.27	1.22 ± 0.23
APOB(g/L)	0.95 ± 0.21	0.98 ± 0.26
hs-CRP(md/L)	2.12 ± 2.73	1.54 ± 1.77
IGF-1(ng/ml)	116.81 ± 47.57	114.53 ± 38.92
HbA1c(%)	9.17 ± 2.33	8.87 ± 2.56
ABI	0.74 ± 0.20	1.03 ± 0.06 **
L1 ~ 4(g/cm ²)	0.8313 ± 0.1349	0.8574 ± 0.1506
Neck(g/cm ²)	0.5999 ± 0.1175	0.6909 ± 0.1242 **

注:两组比较,* P < 0.05,** P < 0.01

表 2 外周动脉疾病组内轻症组与重症组一般资料
及辅助检查结果的比较

项目	轻症组	重症组
例数(例)	19	15
年龄(岁)	59.95 ± 2.57	62.00 ± 2.33
糖尿病病程(年)	8.00 ± 1.97	7.40 ± 1.99
BMI(kg/m ²)	22.15 ± 1.80	20.72 ± 0.98
SBP(mmHg)	141.32 ± 23.08	140.67 ± 19.44
DBP(mmHg)	74.21 ± 9.02	73.67 ± 7.43
ALP(U/L)	77.21 ± 18.57	87.93 ± 20.78
UA(μmol/L)	262.63 ± 68.19	349.65 ± 148.83
TG(mmol/L)	1.39 ± 0.58	2.05 ± 1.22
LDL-C(mmol/L)	2.86 ± 0.88	2.87 ± 0.76
HDL-C(mmol/L)	0.96 ± 0.30	0.84 ± 0.15
APOA(g/L)	1.22 ± 0.30	1.19 ± 0.24
APOB(g/L)	0.90 ± 0.24	1.01 ± 0.15
hs-CRP(md/L)	2.12 ± 2.74	2.12 ± 2.82
IGF-1(ng/ml)	123.87 ± 48.50	107.86 ± 46.43
HbA1c(%)	9.25 ± 2.61	9.08 ± 2.01
ABI	0.81 ± 0.08	0.66 ± 0.26
L1~4(g/cm ²)	0.8676 ± 0.1304	0.7853 ± 0.1302
Neck(g/cm ²)	0.6478 ± 0.0937	0.5393 ± 0.1191**

注:两组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.2 影响因素分析

ABI 与 Neck 骨密度呈正相关关系,与 SBP、ALP 呈负相关关系;骨密度(L1~4 及 Neck)均与 BMI 正相关,与年龄、糖尿病病程呈负相关。其中,脊柱骨密度与 ALP 呈负相关,股骨颈骨密度与 ABI 呈正相关并与 SBP 呈负相关(表 3)。

表 3 ABI 及骨密度的影响因素分析($\bar{x} \pm s$)

变量	ABI		BMD(L1~4)		BMD(Neck)	
	r	P	r	P	r	P
年龄	-0.166	0.084	-0.292**	0.002	-0.400**	0.000
BMI	0.191	0.057	0.233*	0.015	0.321**	0.001
糖尿病病程	-0.082	0.396	-0.323**	0.001	-0.229*	0.017
SBP	-0.296**	0.002	-0.137	0.155	-0.289**	0.002
DBP	0.057	0.555	0.055	0.573	0.002	0.981
ALP	-0.215*	0.025	-0.324**	0.001	-0.168	0.081
UA	-0.154	0.109	0.083	0.394	-0.103	0.287
TG	0.048	0.623	0.012	0.904	-0.141	0.143
LDL-C	-0.055	0.572	0.024	0.805	0.073	0.453
HDL-C	0.096	0.322	0.091	0.346	0.131	0.175
APOA	0.079	0.412	-0.099	0.306	-0.124	0.201
APOB	-0.030	0.753	-0.148	0.124	-0.089	0.360
hs-CRP	-0.069	0.475	-0.021	0.829	-0.108	0.262
HbA1c	-0.002	0.982	0.008	0.934	-0.016	0.870
IGF-1	0.027	0.783	0.039	0.687	0.117	0.224
ABI	—	—	0.145	0.132	0.348**	0.000
BMD(L1~4)	0.145	0.132	—	—	0.740**	0.000
BMD(Neck)	0.348**	0.000	0.740**	0.000	—	—

注:* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

万方数据

3 讨论

骨质疏松症及 2 型糖尿病,作为两大代谢性疾病发病率有逐年升高趋势。

研究提示,影响骨密度的因素很多,如年龄、种族、家族史、绝经和骨骼体积大小、钙和维生素 D 的摄入、吸烟、运动少的生活方式和体重等。本研究结果中年龄、BMI、糖尿病病程等因素均与骨密度相关。在对 BMD 影响因素的分析中,年龄与骨密度呈负相关,这与国内外研究结果一致。BMD 达到峰值以后,随年龄增长逐渐降低。而绝经后妇女雌激素水平显著下降,引起骨丢失增加,从而发生骨质疏松的危险性增大^[3]。BMI 作为骨密度的保护性因素已获得大多数研究者共识。研究认为,之所以较大的 BMI 有助于骨量的维持是因为体重是一种机械负荷因素,体重越大,骨作为力学支架接受的应力也越大,相对高的机械应力刺激了骨形成,从而有利于维持或提高骨强度和骨矿含量,延缓骨质疏松的发生和降低其程度。另外,高体重指数常伴有血浆性激素结合球蛋白(SHBG)的下降,使游离雌激素和睾酮上升,有助于防止患者发生骨丢失,维持或升高骨密度^[4]。

虽然骨质疏松症,特别是在影响肢体活动、发生骨折后,可致患者全因死亡率升高^[5],但在临床上人们对该病的重视程度远远小于糖尿病、血脂异常等其他代谢性疾病,忽视了疾病间的内在联系。

2 型糖尿病作为现今社会中一个发病率较高的代谢性疾病,可使大血管病变危险增加 2~4 倍^[6]。对于 2 型糖尿病患者,下肢动脉病变影响到下肢血液供应,可能进一步出现骨骼、肌肉、神经、皮肤的损伤,影响患者行走、站立,容易跌倒,同时患者将来心血管病的发病率和死亡率较一般人群增加 2~5 倍^[7]。踝肱指数(ABI),作为诊断周围动脉疾病的一种无创手段^[8,9],是动脉粥样硬化、心脑血管事件和死亡率的强有力的预测因子^[10]。国内外多项大规模的临床试验已经证实:ABI 可以作为 PAD 的初筛、病变严重程度的判断、病变进展的监测、预后判断的重要指标。

基于以上背景,本研究以 ABI 作为评估下肢动脉硬化化的标准,观察其与骨密度的关系,发现 PAD 组股骨颈的骨密度明显低于非 PAD 组,在一定程度上显示了动脉硬化与骨质疏松共存性。研究中非 PAD 组脊柱骨密度均值略高于 PAD 组,但无统计学差异,考虑可能与股骨颈较脊柱对局部血供及营养

支持的依赖性更强有关。同时由于研究样本量较小,尚存在一定的局限性。

研究中两组患者收缩压水平同样存在着显著性差异,股骨颈骨密度以及 ABI 均与其成负相关关系。由此推断,血压水平也许是动脉硬化和骨质疏松共同的病理生理原因。众多研究已经证实,由于血管内血液在高压的影响下,长期冲击动脉壁,引起动脉内膜机械性损伤,造成血脂易在动脉壁沉积,形成脂质斑块并造成动脉硬化狭窄;最后使血管壁变薄、边脆,形成动脉硬化。动物研究已证实患有高血压的大鼠的骨矿物质密度低于血压正常大鼠的骨密度^[11]。而来自英、美两国的临床研究表明,妇女高血压与以后骨质疏松的发生有关联。该研究纳入了 3676 名受试妇女,发现收缩压高于 148mmHg 的妇女骨矿物质的丢失率是收缩压正常妇女的 2 倍,且研究提示血压与骨矿物质丢失之间的关联可能归因于血压升高时发生的大量尿钙流失倾向^[12]。此外,本研究入选者均为绝经后 2 型糖尿病患者,可能普遍存在雌激素减少、胰岛素抵抗及慢性炎症,而以往的多项研究均提示雌激素缺乏和慢性炎症反应也是骨量丢失和动脉硬化的共同危险因素^[13]。

从两种疾病干预治疗的手段看,也提示二者之间存在着内在联系。适当运动有助于维持骨量,同样也有利于改善循环功能和脂代谢,对动脉粥样硬化起到预防作用;应用他汀类、ACEI 类药物可以通过稳定斑块、降低炎症反应等多方面保护血管,他汀可以通过促进 NOS 表达,增加成骨细胞系 BMP2,促进骨形成^[14],而 ACEI 可以通过抑制血管紧张素 II 而抑制破骨细胞的活化减少骨吸收^[15]。

总之,动脉硬化与骨质疏松可能是同一疾病在不同组织的表现。而 ABI 及骨密度的检查无创伤、成本低,可尽早作为筛查 PAD 和骨质疏松的手段,早期评估绝经后 2 型糖尿病患者周围动脉及骨量情况,及早进行必要的干预,合理应用相关药物,减少致残率,提高老年 2 型糖尿病患者的生活质量。

【参 考 文 献】

- [1] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47 (6): 1239-1312.
- [2] David Sacks, Curtis W. Bakal, Peter T. Beatty, et al. Position Statement on the Use of the Ankle-Brachial Index in the Evaluation of Patients with Peripheral Vascular Disease: A Consensus Statement Developed by the Standards Division of the Society of Cardiovascular & Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol*, 2002, 13(4): 353.
- [3] Devine A, Dick IM, Dhaliwal SS, et al. Prediction of incident osteoporotic fractures in elderly women using the free estradiol index. *Osteoporos Int*, 2005, 16 (2): 216-221.
- [4] De Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2005, 16 (11): 1330-1338.
- [5] Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*, 2010, 152(6): 380-390.
- [6] Schmolling Y, Del Valle FJ, de Oteyza CP, et al. Ankle-brachial index testing is particularly indicated in patients with metabolic syndrome but without known arterial disease. *Rev Clin Esp*, 2008, 208 (4): 175-181.
- [7] Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, et al. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. *Atherosclerosis*, 2006, 189 (1): 61-69.
- [8] Criqui MH, Denenberg JO, Bird CE, et al. The correlation between symptoms and non-invasive test results in patients referred for peripheral arterial disease testing. *Vasc Med*, 1996, 1 (1): 65-71.
- [9] Ludyga T, Kuczmik W B, Kazibudzki M, et al. Ankle-brachial pressure index estimated by laser doppler in patients suffering from peripheral arterial obstructive disease. *Annals of Vascular Surgery*, 2007, 21(4): 452-457.
- [10] Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 538-545.
- [11] Mizutani K, Ikeda K, Kawai Y, et al. Resveratrol attenuates ovariectomy-induced hypertension and bone loss in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vit*, 2008, 46(2): 78-83.
- [12] Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet*, 1999, 354(9183): 971-975.
- [13] Roberto Pacifici. Estrogen Deficiency, T cells and bone loss. *Cellular Immunology*, 2008, 252: 68-80.
- [14] 穆树林, 张柳, 梁春雨. 他汀类药物对骨质疏松症的影响研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 8: 583-586.
- [15] 蔡若男, 叶宽萍, 金晖. 骨质疏松与动脉粥样硬化相关发病机制的研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2009, 10: 789-792.

(收稿日期: 2011-08-16)

绝经后2型糖尿病患者下肢动脉硬化与骨密度的相关性探讨

作者: 郝雅斌, 洪旭, 尹洁, 于恒池
作者单位: 首都医科大学附属北京友谊医院内分泌科, 北京, 100050
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2012, 18(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201201011.aspx