

· 综述 ·

2型糖尿病患者骨质疏松与动脉粥样硬化发病机理探讨

段志胜(综述) 陈春燕*(审校)

云南省第三人民医院,昆明 650101

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013) 09-1006-05

摘要: 骨质疏松和动脉粥样硬化是2型糖尿病患者常见的并发症,也是常见的老年病,它们具有相同的发病机制和危险因素。糖基化终产物、胰岛素抵抗、氧化脂质、护骨素等参与或促使其共同发病,T2DM患者骨质疏松症和动脉粥样硬化的病理机制存在着相关性,可能属于同一内分泌过程,仍需要进一步深入的研究去探讨,为防治骨质疏松症和动脉粥样硬化提供参考依据。现对其进行简单阐述,将有助于提高老年病的综合防治。

关键词: 2型糖尿病;骨质疏松;动脉粥样硬化;发病机理

The pathogenesis of atherosclerosis and osteoporosis in patients with type 2 diabetes DUAN Zhisheng, CHEN Chunyan

The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650101, China

Corresponding author: CHEN Chunyan, Email: kmccy@sohu.com

Abstract: Osteoporosis and atherosclerosis are common complications in patients with type 2 diabetes. They are also common diseases in the elderly. They have same pathogenesis and risk factors. Glycation end-stage products, insulin resistance, oxidation of lipids, and osteoprotegerin participate in or stimulate their co-attack. The pathological mechanism of osteoporosis and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes may be associated with each other, and they may be related to the same endocrine process. Further study should be performed in order to provide evidence for the prevention and treatment of osteoporosis and atherosclerosis. This paper reviews their correlation briefly, which may help to improve the comprehensive prevention and treatment of diseases in the elderly.

Key words: Type 2 diabetes; Osteoporosis; Arteriosclerosis; Pathogenesis

随着生活水平的提高,老龄人口的增多,2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus、T2DM)、骨质疏松症(Osteoporosis、OP)和动脉粥样硬化(Arteriosclerosis)的发病率不断增加,共同成为世界性的公共卫生问题,而由2型糖尿病引起的脂质代谢紊乱等共同参与骨质疏松、动脉硬化形成的病理生理过程,现将二者的共同发病机制作一综述,为骨质疏松和动脉硬化的防治提供新的思路。

流行病学显示,在一项老年女性的横断面研究中,颈动脉内膜厚度(IMT)与腰椎、股骨颈、全髋关节的骨密度呈显著的负相关,并且随着IMT增加发生骨质疏松性椎体骨折的风险也增加^[1]。在对5781名老年男性(大于65岁)受试者的前瞻性研究中,评估其踝肱指数和髌部骨密度及骨折情况,随访

5年,结果表明有外周血管疾病的受试者发生骨密度减少的机率是无外周血管疾病患者的2倍多,骨折的风险也增加1.47倍^[2]。另一项关于骨密度与心肌梗死的研究中,参加受试者6872名,对其进行平均5.7年的随访,发现无论是男性或女性低骨量与心肌梗死风险相关,骨量减少是独立于吸烟、高血压、高脂血症发生冠状动脉疾病的一个独立危险因素^[3]。

钙代谢异常是OP、动脉硬化的共同机制。血浆钙离子浓度的升高主要受甲状旁腺激素(PTH)、1.25(OH)₂D₃的调节,当血钙降低时,PTH可促进骨细胞溶解骨钙的作用,并使破骨细胞吸收骨基质的作用增强,从而导致骨钙从骨组织中不断释出;并通过增强肾脏1α-羟化酶的活性,促进1.25(OH)₂D₃的合成,促进钙的吸收,以恢复血钙的稳态,但这种代偿是以骨量丢失为代价的。正常情况下,

*通讯作者:陈春燕,Email:kmccy@sohu.com

机体内的钙浓度必须维持在一个适当的水平,当细胞内钙的含量长期的处于高水平不仅会使线粒体功能受损和释放细胞色素 C,激活磷脂酶、蛋白酶、内切酶,损伤血管内皮细胞,增加通透性,导致不可逆的细胞死亡,还可刺激内皮细胞的增生和增殖,诱发炎症反应及氧化应激,促使血栓形成,脂质的沉积,导致血管钙化的发生^[4]。同样,细胞内钙浓度低于正常时,可以通过压力信号通路,激活相关凋亡基因,促使血管病变的发展^[5]。而 2 型糖尿病是以胰岛素抵抗为主的一组代谢性疾病,随着病程进展常有血脂、尿酸、同型半胱氨酸、尿微量蛋白水平的异常,共同影响着血管、骨的代谢。

1 高血糖对骨密度、动脉硬化的影响

高血糖状态下,糖基化终末产物(AGEs)生产增多,作用于平滑肌细胞、单核细胞和巨噬细胞表面的炎性配体 RAGE,可诱导各类黏附分子、细胞因子和趋化因子的合成和释放,扩大炎症反应,损伤内皮细胞,持久刺激可引起细胞增生,血管壁增厚,血管壁弹性下降,血管通透性增加,加速脂质沉积,促使动脉粥样硬化的形成^[6]。此外,AGEs 不仅能修饰脂蛋白形成糖基化脂蛋白,使动脉壁蛋白质发生不可逆的变化,引起动脉壁胶原纤维堆积,平滑肌细胞增殖,基质增生;还可通过氧化低密度脂蛋白,作用于内皮细胞,增加血管通透性,收缩血管,激活细胞内的氧化应激反应及调节组织因子、血栓调节蛋白基因转录途径等,诱导与炎症和动脉粥样硬化有关的多基因表达,促使动脉粥样硬化的形成^[7]。

长期处于高血糖状态环境中,骨骼蛋白可发生非酶促糖基化,损害骨质量。在动物实验研究中发现^[8],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,虽然具有相同的骨密度测量值,但含有较高非酶促交联物的糖尿病大鼠骨骼生物力学性能明显受到损害,提示糖尿病中过度的糖基化可能导致骨质量减低的原因。另外,高血糖引起的渗透性利尿以及肾血流动力学的改变可以导致大量钙、磷从尿中丢失;糖尿病并发症引起的胃肠道功能紊乱使肠钙吸收减少,也会导致骨量减少^[9]。随着糖尿病病程的进展,相关并发症如视网膜病变,周围神经病变,外周血管病变等出现,也可通过体力活动的减少,骨组织局部的缺血等影响骨质的代谢。

2 胰岛素抵抗(IR)对骨密度、动脉硬化的影响

IR 下胰岛素不能正常发挥生理作用,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样生长因子-1(IGF-1)受体结合去有效的刺激成骨细胞增殖,亦不能促进 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的合成,促进肠道对钙磷的吸收,并通过影响蛋白质、脂肪、糖的代谢,使骨胶原合成减少,进一步加重骨矿化障碍^[10,17]。在 IR 参与动脉硬化的形成中,认为 IR 可引起血管内皮细胞的破坏,抗氧化作用失调,使动脉平滑肌细胞增殖,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^[11]。

3 脂质异常对骨密度、动脉硬化的影响

血脂异常促使动脉粥样硬化的形成已是不争的事实,在与骨质疏松的研究中显示:血脂升高,对骨代谢直接影响是破骨细胞作用增强,成骨细胞作用被抑制;在高糖毒性环境下,脂质存在过氧化或糖基化,氧化的脂蛋白除了增强破骨细胞的分化,同样能够抑制成骨细胞的分化,使成骨细胞的活性降低^[7,12]。Poli A 等^[13]在对 1303 绝经妇女的临床研究中,通过测定骨密度与低密度脂蛋白胆固醇,探讨二者的关系,结果显示低密度脂蛋白高的女性其腰椎骨量减低发生增加,说明低密度脂蛋白胆固醇是骨量减少的一危险因素。Yamaguchi 等^[14]在研究绝经后女性的血脂和骨质疏松关系时,发现血浆 LDL、HDL 水平与骨密度密切相关,LDL 水平升高,腰椎、桡骨远端发生骨量减低或骨质疏松的机会增加,说明血浆 LDL 水平与骨密度呈负相关,血浆 HDL 水平与骨密度呈明显正相关。他汀类药物在发挥其积极有效调脂、稳定斑块作用的同时,可抑制破骨细胞骨吸收功能,提高患者的骨密度,起到抗骨质疏松的作用^[15]。

4 高血糖介导的炎症介质对骨密度、动脉硬化的影响

炎症反应在糖尿病并发症中起着重要作用,血糖控制失衡,通过高糖毒性等介导的 AGEs、氧化应激及葡萄糖自身氧化作用的增强,可诱导大量活性氧簇(ROS)的生成,并减少一氧化氮(NO)的合成,使内皮细胞功能紊乱,启动炎症反应释放炎症相关因子(如 IL-6、TNF- α 等),导致脂质的沉积,脂质过氧化,平滑肌细胞的增殖,激活血小板,血栓的形成,促使动脉粥样硬化的形成^[16]。对于骨代谢而言,IL-6 与受体结合不仅促进破骨前体细胞增殖分化,

抑制破骨细胞的凋亡;还可与 TNF- α 通过 NF- κ B 通路 RANKL/RANK 系统刺激破骨细胞的活性,增加胶原酶的释放,使骨基质降解,促进骨吸收;并抑制 IGF、转化生长因子(TGF)的合成和释放,它们在骨形成和维护骨量方面起重要作用,能增强成骨细胞活性,促进其增殖、分化、成熟,刺激胶原的表达,减少骨胶原降解,抑制破骨细胞的活性,促进其凋亡^[17]。

5 雌激素对骨密度、动脉硬化的影响

T2DM 多发于中老年患者,雌激素水平缺乏,不能发挥正常的生理作用,导致骨质疏松的发生。目前认为:(1)雌激素作用于破骨细胞的受体,抑制破骨细胞前体细胞的分化成熟及破骨细胞的形成及活性^[18],并诱导破骨细胞及破骨细胞前体细胞的凋亡,以此降低破骨细胞的数量^[19]。(2)雌激素可抑制 IL-6、TNF 等细胞因子的分泌,阻断此类细胞因子参与破骨细胞的增殖、分化和活化,促进破骨细胞的凋亡,也能通过影响 OPG/RANKL/RANK 作用机制,影响骨代谢^[20]。(3)可上调 IGF、TGF,促进骨的形成,通过对钙、磷的调节影响骨量变化^[21,22]。

雌激素对血管的保护作用,主要通过血管内皮细胞上的雌激素受体结合,刺激内皮细胞 NO 合酶的表达,增加 NO 的释放,抑制炎症因子的分泌^[21];参与脂质代谢,降低极低密度脂蛋白胆固醇,并显著增加高密度脂蛋白及其功能,减少胆固醇在动脉管壁的沉积;并可作为一种抗氧化剂,阻止低密度脂蛋白的过氧化,保护高密度脂蛋白氧化,进而延缓动脉粥样硬化的形成。因此,绝经后雌激素水平降低,血脂异常发生率增高,从而导致动脉硬化发病率升高,并抑制细胞因子或炎症介质的释放,延缓动脉粥样硬化的进程^[22]。

6 OPG/RANKL/RANK 系统对骨密度、动脉硬化的影响

护骨素(osteoprotegerin, OPG)是 TNF 受体超家族的一种,表达于骨骼系统的成骨细胞,心血管系统的内皮细胞和平滑肌细胞;RANKL(核因子 κ B 受体活化因子配体(ligand of receptor activator of NF- κ B, RANKL)表达于多种组织,二者竞争结合表达于破骨细胞前体细胞的核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of NF- κ B, RANK),RANKL 可与破骨细胞表面的 RANK 结合,启动 RANKL 信号转导,参与前体破骨细胞分化及活化形成,进而增加骨

吸收活性^[23,26];并可刺激血管细胞骨化或钙化;刺激细胞增殖、迁移和基质重构^[23],参与骨质疏松和动脉硬化的过程。最近一项研究显示 2 型糖尿病患者 OPG 是升高的^[24],作为机体的一种保护因子,是 RANKL 的诱饵受体,和 RANK 竞争与 RANKL 结合,从而阻断 RANK 与 RANKL 的结合,抑制破骨细胞的合成、成熟,减少骨吸收^[25];同时通过抑制骨吸收降低血钙达到抑制血管钙化^[26]。

7 血尿酸对骨密度、动脉硬化的影响

T2DM 作为一种代谢性疾病常合并高尿酸血症,尿酸增高,尿酸盐结晶可沉积在肾脏引起肾功能损害,致肾脏合成 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 减少,肠道吸收钙能力下降;当引起痛风发作时,有不同程度的关节损害,引起活动受限,对骨骼及成骨细胞的机械刺激减弱,从而导致骨形成减少,骨吸收增加。但有研究^[27]认为血尿酸是一种重要的内源性抗氧化剂,对于氧化应激参与骨质疏松和动脉硬化病理机制来讲,是一种有益的因素,可以增加骨密度,减少老年人骨折的风险。

同样,尿酸盐结晶沉积于血管壁,可直接损害血管壁,作为一种炎症物质,可以刺激肥大细胞,释放各种炎症因子,引起血管内皮功能紊乱,减少一氧化氮的释放,激活血小板和凝血过程,使血液处于高凝状态,促进血栓的形成^[28]。国外研究显示^[29],尿酸水平可以作为 2 型糖尿病患者大血管病变的预测指标,是冠心病的独立危险因素和死亡的独立预警因子。

8 同型半胱氨酸对骨密度、动脉硬化的影响

同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是含巯基氨基酸,是蛋氨酸活性甲基化代谢旁路中形成的中间产物。Hcy 浓度增加,特异地激活破骨细胞的活性,促进骨吸收^[30];激活细胞内 ROS 的产生,不仅直接激活破骨细胞的形成及其活性,还可通过 ROS 介导的细胞的凋亡,促使成骨细胞减少,骨量减少,共同促进骨质疏松的发生和发展。此外,可干扰胶原蛋白的形成交叉连接,防止不溶性纤维的形成,抑制赖氨酰氧化酶,可能延迟合成更复杂的交叉连接的胶原^[31]。但也有研究认为高 Hcy 与骨质疏松的这种关系只存在于女性^[32],及 Hcy 与骨密度无相关性^[33]。

血 Hcy 对心血管系统的影响已有大量研究,可促使氧自由基生产,引起内皮细胞损伤,导致动脉粥

样硬化,并促进脂蛋白的氧化,氧化修饰的脂蛋白易被巨噬细胞吞噬,影响内皮细胞一氧化氮的合成,增加血小板的粘附性,影响凝血功能,促使动脉粥样硬化的形成^[34]。Hcy也可通过刺激细胞间黏附分子的表达,诱导单核细胞与血管内皮细胞间黏附,促进炎症反应,引起动脉粥样硬化^[35]。

9 尿微量白蛋白对骨密度、动脉硬化的影响

糖尿病肾病是糖尿病常见并发症之一,早起通过监测尿微量白蛋白及尿蛋白评价肾功能,当二者均升高时,提示有不同程度的肾损害,导致肾小管重吸收钙、磷能力下降;1 α -羟化酶活性受到抑制,1,25(OH)₂D₃合成不足,并引起甲状腺激素增加,共同促使骨质疏松的形成。尿蛋白渗漏的增加又将进一步加速血管内皮细胞结构和功能病变,使血管内壁通透性增加,导致脂蛋白等生物大分子物质在内皮积聚,引起动脉硬化,最终引发心血管疾病^[36]。研究发现,随着尿微量蛋白增加,动脉硬化程度也在加重^[37]。

综上所述,T2DM患者骨质疏松症和动脉粥样硬化的病理机制存在着相关性,可能属于同一内分泌过程,仍需要进一步深入的研究去探讨,为防治骨质疏松症和动脉粥样硬化提供参考依据。

【 参 考 文 献 】

[1] Fodor D, Bondor C, Albu A, et al. Relation between intima-media thickness and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study. Sao Paulo MedJ. 2011,129(3):139-145.

[2] Collins TC, Ewing SK, Diem SJ, et al. Peripheral arterial disease is associated with higher rates of hip bone loss and increased fracture risk in older men. Circulation. 2009,119:2305-2312.

[3] Wiklund P, Nordström A, Jansson JH, et al. Low bone mineral density is associated with increased risk for myocardial infarction in men and women. Osteoporos Int. 2012,23(3):963-970.

[4] Solida Mak, Hua Sun, Frances Acevedo, et al. Differential expression of genes in the calcium-signaling pathway underlies lesion development in the LDb mouse model of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2010,213(1):40-51.

[5] Yuan Z, Miyoshi T, Bao Y, et al. Microarray analysis of gene expression in mouse aorta reveals role of the calcium signaling pathway in control of atherosclerosis susceptibility. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009,296:H1336-1343.

[6] Wang L, Li Q, Du J, et al. Advanced glycation end products induce moesin phosphorylation in murine retinal endothelium. Acta Diabetol. 2012,49(1):47-55.

[7] Churdchomjan W, Kheolamai P, Manochantr S, et al. Comparison of endothelial progenitor cell function in type 2 diabetes with good and poor glycemic control. BMC EndocrDisord. 2010,7;10:5.

[8] 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. Osteoporos Int. 2006,17:1514-1523.

[9] Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol MeTab. 2007,92:2017-2029.

[10] Raghavan VA. Insulin resistance and atherosclerosis. Heart Fail Clin. 2012,8(4):575-587.

[11] Lee KK, Fortmann SP, Fair JM, et al. Insulin resistance independently predicts the progression of coronary artery calcification. Am Heart J. 2009,157(5):939-945.

[12] Tintut Y, Morony s, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004,24(2):e6-10.

[13] Poli A, Bruschi F, Cesana B, et al. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 2003,102(5PT1):922-926.

[14] Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. Endocr J. 2002,49(2):211-217.

[15] Li X, Song QS, Wang JY, et al. Simvastatin induces estrogen receptor-alpha expression in bone, restores bone loss, and decreases ER α expression and uterine wet weight in ovariectomized rats. J Bone Miner MeTab. 2011,29(4):396-403.

[16] Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou N, et al. Pathophysiology of atherosclerosis; the role of inflammation. Curr Pharm Des. 2011,17(37):4089-4110.

[17] Feng Zhengping, Deng Huacong. The research Progress in the mechanism of the development of diabetic osteoporosis. Chin J Osteoporos, 2012,18(3):281-285.

[18] Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. Cell. 2007,130(5):811-823.

[19] Novack DV. Estrogen and bone; osteoclasts take center stage. Cell MeTab. 2007,6(4):254-256.

[20] Duplomb L, Baudhuin M, Charrier C, et al. IL-6 inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by diverting cells into the macrophage lineage; key role of Serine phosphorylation of STAT3 [J]. Endocrinology. 2008,149(7):3688-3697.

[21] Novella S, Heras M, Hermenegildo C, et al. Effects of estrogen on vascular inflammation; a matter of timing. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012,32(8):2035-2042.

[22] Isotton AL, Wender MC, Casagrande A, et al. Effects of oral and transdermal estrogen on IGF1, IGFBP3, IGFBP1, serum lipids, and glucose in patients with hypopituitarism during GH treatment: a randomized study. Eur J Endocrinol. 2012,166(2):207-213.

- [23] P. Pennisi, E. Russo, A. Gaudio, et al. The association between carotid or femoral atherosclerosis and low bone mass in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. Does osteoprotegerin play a role?. *Maturitas*. 2010, 67(4):358-362.
- [24] O'Sullivan EP, Ashley DT, Davenport C, et al. Osteoprotegerin and biomarkers of vascular inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010, 26(6):496-502.
- [25] Shargorodsky M, Boaz M, Luckish A, et al. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2009, 204:608-611.
- [26] Sato K, Niessner A, Kopecky SL, et al. TRAIL—expressing T cells induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in the atherosclerotic plaque. *J Exp Med*. 2006, 203(3):239-250.
- [27] Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, et al. Serum Uric Acid Is Associated With Bone Health in Older Men: A Cross-Sectional Population-Based Study. *J Bone Miner Res*. 2011, 26(5):955-964.
- [28] Papežíková I, Pekarová M, Kolářová H, et al. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production. *Free Radic Res*. 2012, Dec 4. [Epub ahead of print].
- [29] Hayden MR, T yagi SC. Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. *Nutr Metab*. 2004, 19(1):10.
- [30] Herrmann M, Widmann T, Herrmann W. Re: "elevated serum homocysteine and McKusick's hypothesis of a disturbed collagen cross-linking: what do we really know?". *Bone*. 2006, 39(6):1385-1386.
- [31] Yilmaz N, Eren E. Homocysteine oxidative stress and relation to bone mineral density in post-menopausal osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*. 2009, 21(4-5):353-357.
- [32] Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, et al. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med*. 2006, 166(1):88-94.
- [33] Rumbak I, Zizic V, Sokolic L, et al. Bone mineral density is not associated with homocysteine level, folate and vitamin B12 status. *Arch Gynecol Obstet*. 2012, 285(4):991-1000.
- [34] Tousoulis D, Bouras G, Antoniadis C, et al. Methionine-induced homocysteinemia impairs endothelial function in hypertensives: the role of asymmetrical dimethylarginine and antioxidant vitamins. *Am J Hypertens*. 2011, 24(8):936-942.
- [35] Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, et al. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012, 344:e3533.
- [36] Ozyol A, Yucel O, Ege MR, et al. Microalbuminuria is associated with the severity of coronary artery disease independently of other cardiovascular risk factors. *Angiology*. 2012, 63(6):457-460.
- [37] Araki S, Haneda M, Koya D. Reduction in microalbuminuria as integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2007, 56(6):1727.

(收稿日期:2013-02-25)

(上接第1005页)

- [13] Wang tm, Hsu JF, Jee WS, et al. Evidence for reduced cancellous bone mass in the spontaneously hypertensive rat. *Bone Miner*, 1993, 20(3):251-264.
- [14] Inoue T, Moriya A, Goto K, et al. What is the difference of bone growth in SHR and SD rats? *Clin Exp Pharmacol Physiol suppl*, 1995, 22(1):S242-S243.
- [15] Antonios TF, Macgregor GA. Deleterious effects of salt intake other than effects on blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1995, 22(3):180-184.
- [16] Kenny AM, Boxer R, Walsh S, et al. Femoral bone mineral density in patients with heart failure. *Osteoporos Int*, 2006, 17(9):1420-1427.
- [17] van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, et al. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation*, 2008, 118(19):1946-1952.
- [18] Carbone L, Buzkova P, Fink HA, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the cardiovascular health study. *Eur Heart J*, 2010, 31(1):77-84.
- [19] Schleithoff SS, Zittermann A, Stutgen B, et al. Low serum levels of intact osteocalcin in patients with congestive heart failure. *J Bone Miner Metab*, 2003, 21(4):247-252.
- [20] Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J*, 2002, 49(2):211-217.
- [21] Cui LH, Shin MH, Chung EK. Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre- and post-menopausal rural women in South Korea. *Osteoporos Int*, 2005, 16(12):1975-1981.
- [22] Luegmayr E, Glantschnig H, Wesolowski GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ*, 2004, 11(Suppl 1):S108-S118.
- [23] Jedrzejuk D, Milewicz A. Consequences of menopause in women with diabetes mellitus - a clinical problem. *Gynecol Endocrinol*, 2005, 21(5):280-286.

(收稿日期:2013-01-24)

2型糖尿病患者骨质疏松与动脉粥样硬化发病机理探讨

作者: [段志胜, DUAN Zhisheng](#)
作者单位: [云南省第三人民医院, 昆明, 650101](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2013, 19(9)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgzsszz201309029.aspx