

· 论 著 ·

2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与骨密度的相关性研究

邓 静 冯正平* 李晓宇

重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016

中图分类号: R543.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 03-0295-05

摘要: 目的 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 患者颈动脉粥样硬化 (CA) 与骨密度 (BMD) 的相关性。方法 选取 T2DM 患者 201 例, 根据颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 分为正常组和动脉粥样硬化组。测量血压、身高、体重, 并检测生化指标, 采用彩色多普勒超声测定颈动脉 IMT, 双能 X 线吸收仪 (DXA) 测定腰椎 1-4、股骨颈、股骨转子、ward's 和全髋部的骨密度。结果 男性 T2DM 患者动脉粥样硬化组 L_1 、Ward's 骨密度均低于正常组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。女性 T2DM 患者动脉粥样硬化组 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_{1-4} 、Ward's、全髋部的骨密度均低于正常组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示 T2DM 患者颈动脉 IMT 与各部位骨密度均成负相关。结论 T2DM 患者颈动脉粥样硬化与骨密度密切相关。

关键词: 2 型糖尿病; 颈动脉粥样硬化; 颈动脉内膜中层厚度; 骨密度

The correlation between carotid atherosclerosis and bone mineral density in type 2 diabetic patients

DENG Jing, FENG Zhengping, LI Xiaoyu

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, ChongQing 400016, China

Corresponding author: FENG Zhengping, Email: fengzhengping@sina.com

Abstract: Objective To evaluate the correlation between carotid atherosclerosis (CA) and bone mineral density (BMD) in type 2 diabetic (T2DM) patients. **Methods** 201 T2DM patients were divided into normal group and atherosclerotic group according to their IMT. Their blood pressure, body height, body weight and biochemical indexes were measured. Their carotid IMT was measured by ultrasonography. The L_1 , L_2 , L_3 , L_{1-4} , neck, troch, ward's and total bone mineral density was measured by Dual energy X-Ray absorptiomtry (DXA). **Results** The L_1 and ward's bone mineral density was significantly lower in atherosclerotic group than that in normal group in male patients with T2DM ($P < 0.05$). The L_1 , L_2 , L_3 , L_{1-4} , ward's and total bone mineral density was significantly lower in atherosclerotic group than that in normal group in female patients with T2DM ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the carotid IMT was negatively related with all bone mineral density in T2DM patients. **Conclusion** The carotid atherosclerosis is closely correlated with the bone mineral density in T2DM patients.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Carotid atherosclerosis; Carotid artery intima-media thickness; Bone mineral density

随着我国人口老龄化的加速, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的患病率在逐年增加, 现已成为主要的公共健康问题^[1]。动脉粥样硬化和骨质疏松症均为 T2DM 患者的常见并发症, 并且成为 DM 患者致死、致残的主要原因之一。颈动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 作为动脉粥样硬化的早期指标, 可预测心血管事件的发生风

险^[2], 而骨密度 (bone mineral density, BMD) 作为诊断骨质疏松症的金标准。目前研究显示, 颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis, CA) 与骨密度密切相关^[3-5], 其具体机制尚不明确。因此本研究拟探讨 T2DM 患者颈动脉粥样硬化与骨密度的相关性, 并探讨相关的机制, 为防治 T2DM 的并发症提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 9 月至 2014 年 10 月在重庆医科大学附属第一医院内分泌科住院的 T2DM 患者 201

基金项目: 国家临床重点专科建设项目资助 (2011); 重庆市卫生局科研基金资助项目 (12-02-041)

* 通讯作者: 冯正平, Email: fengzhengping@sina.com

例,其中男性 83 例,女性 118 例。纳入标准:均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准;WHO 骨质疏松诊断标准。排除标准:①严重肝、肾功能不全;②甲状腺、甲状旁腺、肾上腺等内分泌疾病;③严重感染;④恶性肿瘤及结缔组织病;⑤糖尿病急性并发症如酮症酸中毒、高糖高渗综合征;⑥长期服用钙剂、激素及抗骨质疏松等任何影响骨代谢药物。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集:收集研究对象的年龄、身高、体重、血压、吸烟史、糖尿病病程等。计算体质指数 (body mass index, BMI): $BMI = \text{体重 (kg)} / \text{身高 (m}^2\text{)}$ 。

1.2.2 实验室检查:采用日立 7600 自动生化分析仪检测血空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein- cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein- cholesterol, LDL-C)、钙 (calcium, Ca)。糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)采用高压液相离子交换层析法。

1.2.3 颈动脉检查:采用东芝 Aplio300 多功能彩色多谱勒超声诊断仪,患者取仰卧位,充分暴露其颈部,探头置于胸锁乳头肌前缘或后缘前横纵向观察双侧颈总动脉及颈动脉分叉处,选取距离颈动脉分叉处 1~1.5 mm 位置测量 IMT,计算双侧颈总动脉 IMT 平均值,根据 2009 年《血管超声检查指南》标准^[6]:颈动脉 IMT ≥ 1.0 mm 为内膜增厚,局限性 IMT 增厚 ≥ 1.5 mm 为斑块,发现 IMT 增厚或/和斑

块者即为动脉粥样硬化。同时记录斑块的部位、大小。

1.2.4 骨密度测定:采用美国 Hologic 公司的 Discovery A 骨密度仪双能 X 线吸收法 (Dual energy X-ray absorptionmetry, DXA)测定所有患者腰椎 (L₁-L₄)、股骨颈、股骨转子、ward's、全髋部的骨密度,结果以体积骨密度 (BMD)值 (g/cm²)表示。

1.3 分组

按颈动脉 IMT 分为正常组 (IMT < 1.0 mm 组) (n = 91) 和动脉粥样硬化组 (IMT ≥ 1.0 mm 组) (n = 110)。

1.4 统计分析

采用 SPSS19.0 软件进行分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;两个连续型随机变量的相关采用 Pearson 相关分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 患者的基本资料

两组患者性别、吸烟史、BMI、舒张压,血 HbA1c、FPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Ca 比较,差异均无统计学意义。而动脉粥样硬化组年龄大于正常组,差异有统计学意义 (*P* < 0.01)。动脉粥样硬化组糖尿病病程高于正常组,差异有统计学意义 (*P* < 0.01)。动脉粥样硬化组收缩压明显高于正常组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05) (表 1)。

表 1 T2DM 患者 IMT 正常组与动脉粥样硬化组基本资料 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Basic data of T2DM patients in normal IMT group and atherosclerotic group ($\bar{x} \pm s$)

项目 (item)	IMT 正常组 (normal IMT group)	动脉粥样硬化组 (atherosclerotic group)	<i>t</i> 值/ χ^2 (<i>t</i> -value)	<i>P</i> 值 (<i>P</i> -value)
例数 (The number of cases)	91	110		
年龄 (岁) Age (years)	60.0 $\pm$ 0.90	67.77 $\pm$ 0.80	-6.475	0.000
性别 (男/女,例) Sex (men/women, cases)	40/51	43/67	$\chi^2 = 0.486$	0.486
吸烟史 (年) Smoking history (years)	9.73 $\pm$ 1.61	8.83 $\pm$ 1.51	0.403	0.687
BMI (kg/m ²)	24.25 $\pm$ 0.36	23.75 $\pm$ 0.37	0.966	0.335
糖尿病病程 (年) Duration of DM (years)	7.29 $\pm$ 0.60	10.56 $\pm$ 0.64	-3.691	0.000
收缩压 (mmHg) SBP (mmHg)	130.81 $\pm$ 1.89	137.31 $\pm$ 1.90	-2.404	0.017

项目 (item)	IMT 正常组 (normal IMT group)	动脉粥样硬化组 (atherosclerotic group)	t 值/ χ^2 (t-value)	P 值 (P-value)
舒张压 (mmHg)				
DBP (mmHg)	78.95 $\pm$ 1.13	76.93 $\pm$ 1.04	1.312	0.191
HbA1c (%)	8.48 $\pm$ 0.25	8.49 $\pm$ 0.22	-0.056	0.955
FPG (mmol/L)	8.58 $\pm$ 0.29	8.93 $\pm$ 0.30	-0.825	0.410
TC (mmol/L)	4.59 $\pm$ 0.23	4.28 $\pm$ 0.10	1.303	0.194
TG (mmol/L)	1.96 $\pm$ 0.19	1.83 $\pm$ 0.16	0.519	0.605
HDL-C (mmol/L)	1.19 $\pm$ 0.04	1.18 $\pm$ 0.03	0.127	0.899
LDL-C (mmol/L)	2.58 $\pm$ 0.09	2.58 $\pm$ 0.09	0.002	0.999
Ca (mmol/L)	2.28 $\pm$ 0.01	2.27 $\pm$ 0.01	0.482	0.630

2.2 男性 T2DM 患者颈动脉 IMT 与骨密度的分析 粥样硬化组 L₁、Ward's 骨密度均低于正常组,差异结果:两组患者 L₂、L₃、L₄、L₁₋₄、股骨颈、股骨转子、全髋部的骨密度比较,差异均无统计学意义。而动脉

有统计学意义(P<0.05)(表 2)。

表 2 男性 T2DM 患者 IMT 正常组与动脉粥样硬化组骨密度($\bar{x} \pm s$)

Table 2 BMD of male patients with T2DM in normal IMT group and atherosclerotic group ($\bar{x} \pm s$)

项目 (item)	IMT 正常组 (normal IMT group)	动脉粥样硬化组 (atherosclerotic group)	t 值 (t-value)	P 值 (P-value)
例数 (The number of cases)	40	43		
L ₁ (g/cm ²)	0.831 $\pm$ 0.116	0.757 $\pm$ 0.170	2.337	0.022
L ₂ (g/cm ²)	0.881 $\pm$ 0.107	0.817 $\pm$ 0.199	1.846	0.069
L ₃ (g/cm ²)	0.902 $\pm$ 0.118	0.835 $\pm$ 0.194	1.899	0.062
L ₄ (g/cm ²)	0.873 $\pm$ 0.126	0.836 $\pm$ 0.199	1.029	0.307
L ₁₋₄ (g/cm ²)	0.873 $\pm$ 0.113	0.828 $\pm$ 0.187	1.334	0.187
股骨颈(g/cm ²)				
Neck(g/cm ²)	0.703 $\pm$ 0.103	0.668 $\pm$ 0.116	1.459	0.148
股骨转子(g/cm ²)				
Troch(g/cm ²)	0.645 $\pm$ 0.087	0.621 $\pm$ 0.105	1.118	0.267
Ward's(g/cm ²)	0.536 $\pm$ 0.130	0.476 $\pm$ 0.132	2.090	0.040
全髋部(g/cm ²)				
Total(g/cm ²)	0.856 $\pm$ 0.106	0.818 $\pm$ 0.133	1.442	0.153

2.3 女性 T2DM 患者颈动脉 IMT 与骨密度的分析 L₁₋₄、ward's、全髋部骨密度均低于正常组,差异均有结果:两组患者 L₄、股骨颈、股骨转子骨密度比较,统计学意义(P<0.05)(表 3)。差异均无统计学意义。动脉粥样硬化组 L₁、L₂、L₃、

表 3 女性 T2DM 患者 IMT 正常组与动脉粥样硬化组骨密度($\bar{x} \pm s$)

Table 3 BMD of female patients withT2DM in normal IMT group and atherosclerotic group ($\bar{x} \pm s$)

项目 (item)	IMT 正常组 (normal IMT group)	动脉粥样硬化组 (atherosclerotic group)	t 值 (t-value)	P 值 (P-value)
例数 (The number of cases)	51	67		
L ₁ (g/cm ²)	0.707 $\pm$ 0.091	0.625 $\pm$ 0.118	4.099	0.000
L ₂ (g/cm ²)	0.726 $\pm$ 0.106	0.660 $\pm$ 0.133	2.897	0.005
L ₃ (g/cm ²)	0.733 $\pm$ 0.149	0.673 $\pm$ 0.142	2.234	0.027
L ₄ (g/cm ²)	0.932 $\pm$ 1.251	0.669 $\pm$ 0.151	1.686	0.095
L ₁₋₄ (g/cm ²)	0.735 $\pm$ 0.098	0.671 $\pm$ 0.133	2.888	0.005
股骨颈(g/cm ²)				
Neck(g/cm ²)	0.593 $\pm$ 0.095	0.556 $\pm$ 0.105	1.956	0.053

项目 (item)	IMT 正常组 (normal IMT group)	动脉粥样硬化组 (atherosclerotic group)	t 值 (t-value)	P 值 (P-value)
股骨转子(g/cm ²) Troch(g/cm ²)	0.551 ± 0.091	0.516 ± 0.098	1.952	0.053
ward's(g/cm ²)	0.454 ± 0.121	0.380 ± 0.126	3.215	0.002
全髌部(g/cm ²) Total(g/cm ²)	0.735 ± 0.118	0.674 ± 0.125	2.692	0.008

2.4 颈动脉 IMT 与骨密度的 Pearson 相关性分析结果

T2DM 患者颈动脉 IMT 与 L₁、L₂、L₃、L₄、L₁₋₄、股骨颈、股骨转子、ward's、全髌部骨密度均成负相关(表 4)。

表 4 颈动脉 IMT 与骨密度的 Pearson 相关分析
Table 4 Pearson correlation analysis between the carotid IMT and BMD

变量 (variable)	r 值 (r-value)	P 值 (P-value)
L ₁	-0.039	0.618
L ₂	-0.040	0.665
L ₃	-0.038	0.689
L ₄	-0.001	0.993
L ₁₋₄	-0.045	0.630
股骨颈 (Neck)	-0.027	0.772
股骨转子 (Troch)	-0.078	0.402
ward's	-0.036	0.700
全髌部 (Total)	-0.098	0.291

3 讨论

目前研究表明,T2DM 患者的骨密度可增加、减少或不变^[7-9],骨密度的变化主要与 DM 病程、血糖水平、DM 慢性血管并发症等密切相关^[10-11]。大血管病变为 T2DM 常见的慢性血管并发症,其中颈动脉粥样硬化是 T2DM 大血管病变的基本病理改变。颈动脉粥样硬化与骨密度密切相关,段志胜等^[12]研究显示,老年 T2DM 患者,无论男性还是女性患者,动脉粥样硬化组的骨密度低于颈动脉 IMT 正常组。de Almeida 等^[13]研究表明,男性 T2DM 患者中,除年龄、糖尿病病程、吸烟、血脂等传统危险因素,颈动脉 IMT 与骨密度负相关。Friedlander 等^[14]研究发现,存在颈动脉粥样硬化斑块的女性患者与颈动脉 IMT 正常组相比,其股骨颈骨密度更低。研究显示,在绝经后的女性患者,颈动脉 IMT 与骨密度成负相关^[5,15]。本研究结果发现,男性 T2DM 患者动脉粥样硬化组 L₁、ward's 骨密度均低于颈动脉 IMT

正常组,女性 T2DM 患者动脉粥样硬化组 L₁、L₂、L₃、L₁₋₄、ward's、全髌部骨密度均低于颈动脉 IMT 正常组。Pearson 相关分析显示 T2DM 患者颈动脉 IMT 与 L₁、L₂、L₃、L₄、L₁₋₄、股骨颈、股骨转子、ward's、全髌部骨密度均成负相关。上述结果表明,颈动脉粥样硬化与骨密度存在相关性,为负相关。

目前研究表明,破骨细胞分化因子受体(receptor activator of nuclear factor-κB ligand, RANKL)/护骨素(osteoprotegerin, OPG)系统、氧化脂质、高同型半胱氨酸血症、炎症等可能参与了颈动脉粥样硬化和骨质疏松的发生发展^[15]。Kelesidis^[16]等研究显示,在患有 HIV 的患者,RANKL/OPG 系统通过影响骨转换和动脉的粥样硬化,参与骨质疏松和动脉粥样硬化的形成。Cornicelli 等^[17]研究表明,过表达 12/15 脂氧合酶可使得骨量减少,抑制 12/15 脂氧合酶的表达可提高骨量及减少动脉粥样硬化的形成。Tousoulis 等^[18]研究发现,高同型半胱氨酸可促进脂蛋白氧化,抑制内皮细胞一氧化氮合成,从而损伤血管内皮细胞,促进动脉粥样硬化的形成。Herrmann 等^[19]研究表明,高同型半胱氨酸可激活破骨细胞,促进骨吸收,使得骨量减少。

目前认为糖尿病病程、年龄、收缩压为颈动脉粥样硬化的危险因素^[20,21]。T2DM 患者中,糖尿病病程与骨质疏松的发生成正相关^[10]。El 等^[22]研究表明,随年龄增加骨密度逐渐下降。本研究结果发现,颈动脉粥样硬化组年龄大于正常组,颈动脉粥样硬化组糖尿病病程高于正常组,差异均有统计学意义。上述结果表明,糖尿病病程与年龄可能共同参与了颈动脉粥样硬化和骨质疏松的发生发展,随年龄增加,糖尿病病程延长,越容易发生颈动脉粥样硬化和骨质疏松。

由于 T2DM 患者中,颈动脉粥样硬化与骨密度存在相关性。所以 T2DM 患者发生颈动脉粥样硬化时,需监测其骨密度变化,可以判断骨质疏松症的发生、发展,从而降低患者骨折的风险。

【参考文献】

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in china[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] Kawamoto R, Katoh T, Kusunoki T, et al. Carotid atherosclerosis as a surrogate maker of cardiovascular disease in diabetic patients[J]. ISRN Endocrinol, 2013; 979481.
- [3] Hmamouchi I, Allali F, Khazzani H, et al. Low bone mineral density is related to atherosclerosis in postmenopausal Moroccan women[J]. BMC Public Health, 2009, 9: 388.
- [4] Tamaki J, Iki M, Hirano Y, et al. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study [J]. Osteoporos Int, 2009, 20(1): 53-60.
- [5] Värri M, Tuomainen TP, Honkanen R, et al. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women—The OSTPRE-BBA study [J]. Maturitas, 2014, 78(4): 304-309.
- [6] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18(10): 911-920.
Branch of the Chinese Medical Association sonographer. Vascular ultrasound guide[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2009, 18(10): 911-920. (in Chinese)
- [7] Siddapur PR, Patil AB, Borde VS. Comparison of Bone Mineral Density, T-Scores and Serum Zinc between Diabetic and Non Diabetic Postmenopausal Women with Osteoporosis [J]. J Lab Physicians, 2015, 7(1): 43-48.
- [8] Adil C, Aydin T, Taspinar Ö, et al. Bone mineral density evaluation of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Phys Ther Sci, 2015, 27(1): 179-182.
- [9] Kamalanathan S, Nambiar V, Shivane V, et al. Bone mineral density and factors influencing it in Asian Indian population with type 2 diabetes mellitus[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2014, 18(6): 831-837.
- [10] 孙琴, 冯玉兰, 邢学农. 2型糖尿病合并骨质疏松症的相关因素分析[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(1): 34-36.
Sun Q, Feng YL, Xing XN. Analysis of related factors of osteoporosis in type 2 diabetes [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineal Research, 2013, 6(1): 34-36. (in Chinese)
- [11] Issa C, Zantout MS, Azar ST. Osteoporosis in men with diabetes mellitus[J]. J Osteoporos, 2011, 2011: 651867. 期卷页
- [12] 段志胜. 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[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2013.
- [13] Duan Zhisheng. The relevant study of carotid atherosclerosis and bone mineral density in elderly patients with type 2 diabetes[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2013. (in Chinese)
- [14] de Almeida Pereira Coutinho M, Bandeira E, de Almeida JM, et al. Low Bone Mass is Associated with Increased Carotid Intima Media Thickness in Men with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2013, 10(6): 1-6.
- [15] Friedlander AH, Chang TI, Aghazadehsanai N, et al. Panoramic images of white and black post-menopausal females evidencing carotid calcifications are at high risk of comorbid osteopenia of the femoral neck[J]. Dentomaxillofac Radiol, 2013, 42(5): 20120195.
- [16] Mohammadi A, Shateri K, Behzadi F, et al. Relationship between intima-media thickness and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12): 5535-5540.
- [17] Kelesidis T, Currier JS, Yang OO, et al. Role of RANKL-RANKL/osteoprotegerin pathway in cardiovascular and bone disease associated with HIV infection[J]. AIDS Rev, 2014, 16(3): 123-133.
- [18] Cornicelli JA, Trivedi BK. 15-Lipoxygenase and its inhibition: a novel therapeutic target for vascular disease[J]. Curr Pharm Des, 1999, 5(1): 11-20.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 李雯, 周勇, 刘雪梅, 等. 中老年人颈动脉斑块检出率及其影响因素[J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(3): 232-236.
Li W, Zhou Y, Liu XM, et al. The detection rate and influential factors of carotid artery plaque in the elderly population [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2012, 20(3): 232-236. (in Chinese)
- [22] 王静. 2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化危险因素的 meta 分析 [D]. 河北: 河北医科大学, 2011: 1417-1419.
Wang J. Meta-analysis of the Risk Factors for Type 2 Diabetes with Carotid Atherosclerosis [D]. Hebei: Hebei Medical University, 2011: 1417-1419. (in Chinese)
- [23] El Maghraoui A, Ghazi M, Gassim S, et al. Risk factors of osteoporosis in healthy Moroccan men [J]. BMC Musculoskeletal Disord, 2010, 11(148): 148.

(收稿日期: 2015-08-13)