

2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块与骨密度的相关性分析

于婷婷¹, 黄娜娜², 苏娇¹, 孙英³, 周瑾³, 王秋灵³, 唐与晓³, 陈述林³

(1. 青岛大学, 山东省青岛市 266071; 2. 临沂市中心医院内分泌科, 山东省临沂市 276400;

3. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院内分泌科, 山东省烟台市 264000)

[关键词] 颈动脉粥样硬化斑块; 2 型糖尿病; 骨质疏松; 骨密度

[摘要] 目的 探讨住院 2 型糖尿病(T2DM)患者不同性别骨量减少(包括骨质疏松与低骨量)相关影响因素及其与颈动脉粥样硬化斑块之间的关系。方法 回顾性分析 720 例 T2DM 患者的临床资料, 将入选对象分为男性组和女性组, 每组再分为骨量正常组和骨量减少组, 颈动脉有斑块组和颈动脉无斑块组。结果 在男性骨量减少组(77 例)中, 存在粥样斑块 68 例(88.31%), 与骨量正常组(164 例)比较, 骨量减少组粥样斑块的发生率明显升高($P < 0.05$); 斑块形成组骨密度(BMD)明显减低($P < 0.05$)。在女性骨量减少组(255 例)中, 存在粥样斑块 191 例(74.90%), 与骨量正常组(224 例)比较, 骨量减少组粥样斑块的发生率明显升高($P < 0.05$); 斑块形成组骨密度明显减低($P < 0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示, 男性骨量减少的影响因素有年龄($OR = 1.059, P = 0.002$), 体质指数(BMI) ($OR = 0.853, P = 0.004$), 空腹血糖(FBG) ($OR = 1.138, P = 0.044$), 有无颈动脉斑块($OR = 2.514, P = 0.035$)。女性骨量减少的影响因素有年龄($OR = 1.117, P = 0.000$), 绝经年龄($OR = 0.946, P = 0.031$), BMI ($OR = 0.910, P = 0.003$)。结论 T2DM 患者颈动脉粥样硬化斑块与骨量减少密切相关。女性患者由于增龄等共同危险因素的存在, 二者常相伴发生, 然而在男性患者中, 颈动脉粥样硬化斑块的形成是骨质疏松的危险因素, 因此, 颈动脉硬化的发展常伴有骨量变化, 易发生骨质疏松。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The relationship between carotid atherosclerotic plaque and bone mineral density in type 2 diabetic patients

YU Tingting¹, HUANG Nana², SU Jiao¹, SUN Ying³, ZHOU Jin³, WANG Qiuling³, TANG Yuxiao³, CHEN Shulin³

(1. Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071; 2. Department of Endocrinology, Linyi Central Hospital, Linyi, Shandong 276400; 3. Department of Endocrinology, Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai, Shandong 264000, China)

[KEY WORDS] carotid atherosclerotic plaque; type 2 diabetes mellitus; osteoporosis; bone mineral density

[ABSTRACT] Aim To investigate the correlation between carotid atherosclerotic plaque and bone mineral density (BMD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Methods Analysing the clinical data of 720 patients with T2DM, the selected subjects were divided into male group and female group, and each group was further divided into normal bone mass group and osteopenia group, carotid artery plaque group and without carotid artery plaque group.

Results In the male osteopenia group (77 cases), there were 68 cases of atheromatous plaque (88.31%). Compared with the normal bone mass group (164 cases), the incidence of atherosclerotic plaque in the osteopenia group was significantly increased ($P < 0.05$), and the bone mineral density (BMD) in the plaque formation group was significantly decreased ($P < 0.05$). In the female osteopenia group (255 cases), 191 (74.90%) had atherosclerotic plaques. Compared with normal bone mass group (224 cases), the incidence of atherosclerotic plaques in osteopenia group was significantly increased ($P < 0.05$), and BMD in plaque formation group was significantly decreased ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the influence factors of male bone mass reduction included age ($OR = 1.059, P = 0.002$), BMI ($OR = 0.853, P = 0.004$), FBG ($OR = 1.138, P = 0.044$), presence of carotid artery plaque ($OR = 2.514, P = 0.035$);

[收稿日期] 2018-05-29

[修回日期] 2018-07-20

[基金项目] 国家自然科学基金(81700695); 山东省自然科学基金(ZR2011HQ043)

[作者简介] 于婷婷, 硕士研究生, 研究方向为内分泌与代谢病, E-mail 为 651077783@qq.com。通信作者陈述林, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病大血管病变, E-mail 为 13573523696@163.com。

the influencing factors of female bone mass reduction included age ($OR=1.117$, $P=0.000$), menopause age ($OR=0.946$, $P=0.031$), BMI ($OR=0.910$, $P=0.003$). **Conclusions** Carotid atherosclerotic plaque is closely related to bone loss in T2DM patients, which often occurs together in women as a result of the existence of common risk factors. However, in male patients, the formation of carotid atherosclerotic plaques is a risk factor for osteoporosis. Therefore, the development of carotid atherosclerosis is often accompanied by changes in bone mass, which is prone to osteoporosis.

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、动脉粥样硬化 (arteriosclerosis, As)、骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 发病率逐年增加, 严重影响了老年人的生活质量, 共同成为世界性的公共卫生问题。一方面, 骨质疏松症是一种与增龄相关的以骨量低、骨组织微结构破坏, 致脆性增加, 易发生骨折为特征的慢性疾病^[1]。基于以上诊断标准, 据统计, 2006 年我国骨质疏松患者近 7 000 万, 骨量减少者已超过 2 亿人^[2]。另一方面, 动脉粥样硬化是以失去动脉壁的弹性, 内膜中膜增厚和斑块形成为主要特征^[3], 动脉粥样硬化往往提示心肌梗死的危险性, 2012 年统计表明心血管疾病导致世界范围内的死亡人数超过 17 500 万人^[4]。T2DM 引起的氧化应激、炎症、糖脂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。本文研究 T2DM 患者不同性别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。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 1 月至 2018 年 2 月在青岛大学附属烟台毓璜顶医院内分泌科住院的 T2DM 患者 720 例, 男性 241 例, 女性 479 例, 平均年龄 62.73 ± 8.43 岁, 糖尿病平均病程 12.30 ± 7.56 年, 平均糖化血红蛋白 8.91%。入选标准: 符合 1999 年 WHO T2DM 诊断标准; 符合 2017 年《原发性骨质疏松症诊疗指南》诊断标准; 所有患者资料完整行骨密度 (bone mineral density, BMD) 检查同时行颈动脉彩色多普勒超声检查。排除标准: 患有甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、肝肾功能不全、慢性胃肠道疾病、恶性肿瘤、风湿性疾病等; 长期应用激素、钙剂及抗骨质疏松等任何影响骨代谢药物。

1.2 病史及一般资料采集

测量患者入院时的身高、体质量、血压, 计算体质指数 (body mass index, BMI); 详细询问患者年龄、糖尿病病程、绝经年龄、吸烟及饮酒史、相关药物使用情况 (降糖药物、激素、钙剂) 等临床基本资料。

1.3 生化检查

清晨空腹 12 h 抽取肘正中静脉血标本进行检测。使用贝克曼 AU5800 型全自动生化分析仪测定空腹 C 肽 (fasting C-peptide, C-P)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、载脂蛋白 A1 (ApoA1)、血钙 (calcium, Ca)、血磷、肝功能、肾功能、甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 等; 用爱科莱 HA-8180 型全自动糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 分析仪测定 HbA1c。

1.4 血管超声检测动脉粥样硬化斑块

采用飞利浦 iE33 超声诊断仪, 探头频率 9 MHz, 由超声科专人操作, 按照中国医师协会超声医师分会超声检查指南^[5]进行检查。受检者取仰卧位, 充分暴露颈部, 探头置于颈部纵横扫查, 观察整个颈总动脉及分叉部近端约 2 cm 范围内颈内动脉、颈外动脉, 测定颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT), 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。颈动脉粥样硬化斑块诊断标准: $IMT > 1.5$ mm 被诊断为粥样硬化斑块形成^[6]。

1.5 骨密度的测定

BMD 测定采用美国 Lunar 公司生产的 DEXA BMD 测量仪 (GE Lunar-iDXA), 测定患者股骨颈及髌部的 BMD 值及 T 值, 通过 enCORE 软件 (General Electric Company, Madison city, USA, version 13.60.033) 分析。根据 WHO 诊断标准: 受检部位只要有一个或一个以上的 T 值 $\leq -2.5SD$ 诊断为骨质疏松; $-2.5SD < T \leq -1.0SD$ 为低骨量; $T > -1.0SD$ 为骨量正常。根据骨密度测定结果分为骨量正常组及骨量减少组 (包含低骨量及骨质疏松)。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 21.0 软件进行单因素和多因素分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 t 检验, 非正态分布的数据经对数转换后如为正态分布采用 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), $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。计数资料分析采用 χ^2 检验; 相关指标采用多因素 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入 720 例住院的 T2DM 患者, 平均年龄 (62.73 ± 8.43) 岁, 其中女性占 66.52%。平均糖尿病病程 12 年, 平均 HbA1c 8.91%。

2.2 不同骨密度患者组间临床资料的比较

男性骨量减少组与骨量正常组年龄、BMI、肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)、

颈动脉斑块形成比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 骨量减少组与骨量正常组病程、HbA1c、FBG、C-P、TC、TG、HDLc、LDLc、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、尿酸 (uric acid, UA)、胰岛素应用史、高血压病史、吸烟史、饮酒史等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 1)。

女性骨量减少组与骨量正常组年龄、病程、BMI、eGFR、颈动脉斑块形成比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 骨量减少组与骨量正常组绝经年龄、HbA1c、FBG、C-P、TC、TG、HDLc、LDLc、SCr、UA、胰岛素应用史、高血压病史、吸烟史、饮酒史等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 1)。

表 1. 2 型糖尿病不同骨密度患者间临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data between different BMD groups in type 2 diabetes mellitus

临床资料	男性			女性		
	骨量正常组 ($n = 164$)	骨量减少组 ($n = 77$)	P	骨量正常组 ($n = 224$)	骨量减少组 ($n = 255$)	P
年龄 (岁)	59.69 ± 8.36	64.43 ± 8.46	0.000	59.75 ± 7.66	66.80 ± 7.22	0.000
病程 (年)	10.00 (5.25, 15.00)	10.00 (6.00, 18.00)	0.444	11.00 (5.00, 17.00)	13.00 (9.00, 20.00)	0.000
绝经年龄 (岁)	—	—	—	50.46 ± 4.23	49.78 ± 4.48	0.114
BMI (kg/m^2)	26.67 ± 2.99	25.38 ± 2.85	0.002	26.78 ± 3.64	25.66 ± 3.55	0.001
HbA1c (%)	8.79 ± 1.92	8.81 ± 1.82	0.941	8.96 ± 1.80	8.98 ± 1.85	0.870
FBG (mmol/L)	8.08 ± 2.47	8.31 ± 2.47	0.495	8.08 ± 2.67	8.31 ± 2.55	0.322
TG (mmol/L)	1.92 ± 1.90	1.77 ± 1.40	0.540	1.83 ± 1.22	1.87 ± 1.36	0.780
TC (mmol/L)	4.76 ± 1.28	4.63 ± 1.06	0.455	5.27 ± 1.26	5.09 ± 1.19	0.110
HDLc (mmol/L)	1.10 ± 0.26	1.08 ± 0.24	0.440	1.24 ± 0.32	1.24 ± 0.27	0.917
LDLc (mmol/L)	2.83 ± 0.98	2.76 ± 0.85	0.563	3.06 ± 0.98	2.87 ± 0.98	0.036
SCr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	67.88 ± 15.42	64.78 ± 13.53	0.133	53.46 ± 22.75	54.38 ± 18.90	0.630
UA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	340.50 ± 84.01	328.38 ± 76.41	0.285	304.33 ± 83.20	300.61 ± 207.19	0.802
eGFR (mL/min)	123.17 ± 35.59	110.36 ± 30.51	0.007	120.35 ± 66.89	98.11 ± 31.89	0.000
胰岛素应用 [例 (%)]	36 (32.1)	41 (31.8)	0.952	77 (53.1)	102 (56.0)	0.596
高血压病 [例 (%)]	81 (49.4)	43 (55.8)	0.350	136 (60.7)	161 (63.1)	0.586
饮酒史 [例 (%)]	72 (43.9)	28 (36.4)	0.268	—	—	—
吸烟史 [例 (%)]	91 (55.5)	35 (45.5)	0.146	—	—	—
颈动脉斑块形成 [例 (%)]	117 (71.3)	68 (88.3)	0.004	149 (66.5)	191 (74.9)	0.044

2.3 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化与骨代谢相关指标的关系

2 型糖尿病患者无论男性还是女性动脉粥样硬化斑块组 BMD 值 (股骨颈、髌关节) 较无斑块组明显减低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。PTH、碱性磷酸酶、钙等指标比较, 差异无统计学意义 ($P >$

0.05; 表 2)。

2.4 以有无骨量下降为因变量行二元 Logistic 回归分析

在男性组, 以有无骨量下降 (骨量正常组为 0, 骨量减少组为 1) 二分变量为因变量, 以年龄、病程、BMI、HbA1c、FBG、LDLc、eGFR、有无吸烟史、有无

饮酒史、有无高血压、有无颈动脉斑块为自变量进行 Logistic 回归分析,具有统计学意义的相关因素是:年龄($OR=1.059, P=0.002$)、BMI($OR=0.853, P=0.004$)、FBG($OR=1.138, P=0.044$)、有无颈动脉斑块($OR=2.514, P=0.035$;表 3)。

在女性组,以有无骨量下降(骨量正常组为 0,

骨量减少组为 1)二分变量为因变量,以年龄、病程、绝经年龄、BMI、HbA1c、FBG、LDLC、eGFR、有无高血压、有无颈动脉斑块为自变量进行 Logistic 回归分析,具有统计学意义的相关因素是:年龄($OR=1.117, P=0.000$)、绝经年龄($OR=0.946, P=0.031$)、BMI($OR=0.910, P=0.003$;表 4)。

表 2. 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化斑块形成与骨代谢相关指标的关系

Table 2. The relationship between atherosclerotic plaque formation and bone metabolism in type 2 diabetes patients

指 标	男性			女性		
	无斑块组	斑块组	<i>P</i>	无斑块组	斑块组	<i>P</i>
PTH (ng/L)	33.11±10.99	34.34±18.02	0.628	34.88±11.31	37.23±14.97	0.097
碱性磷酸酶 (U/L)	63.39±15.06	64.67±16.02	0.602	73.44±21.73	77.20±44.47	0.341
Ca (mmol/L)	2.25±0.84	2.24±0.09	0.551	2.24±0.09	2.25±0.10	0.319
BMD 值(g/cm^2)						
左侧股骨颈	0.995±0.162	0.918±0.137	0.001	0.881±0.146	0.821±0.144	0.000
右侧股骨颈	0.991±0.150	0.926±0.133	0.002	0.883±0.150	0.824±0.142	0.000
左侧髋关节	1.089±0.163	1.022±0.146	0.004	0.967±0.154	0.905±0.146	0.000
右侧髋关节	1.091±0.157	1.028±0.148	0.007	0.967±0.153	0.908±0.145	0.000

表 3. 男性多因素 Logistic 回归分析结果

Table 3. Male multivariate Logistic regression analysis results

变量	回归系数	标准误	Wald	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
年龄	0.057	0.018	9.625	0.002	1.059	1.021~1.098
BMI	-0.159	0.055	8.239	0.004	0.853	0.765~0.951
FBG	0.130	0.064	4.050	0.044	1.138	1.003~1.291
有无颈动脉斑块	0.922	0.436	4.461	0.035	2.514	1.069~5.914

表 4. 女性多因素 Logistic 回归分析结果

Table 4. Female multivariate Logistic regression analysis results

变量	回归系数	标准误	Wald	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
年龄	0.110	0.016	48.046	0.000	1.117	1.082~1.152
绝经年龄	-0.055	0.026	4.667	0.031	0.946	0.900~0.995
BMI	-0.094	0.032	8.954	0.003	0.910	0.855~0.968

3 讨 论

近年来,对于 T2DM 患者骨量变化的研究结果不尽相同,有研究认为糖尿病病程的不同阶段骨密度可减少、增加或正常^[7-10],但骨折风险升高^[11]。骨量变化主要与病程、血糖水平、高血糖介导炎症介质、脂质异常、钙代谢异常、慢性血管并发症等密切相关^[12-13]。大血管病变为 T2DM 常见的慢性血管并发症,颈动脉位置表浅,易被体表超声检测,临

床广泛应用超声检测颈动脉内膜中膜及斑块评价动脉粥样硬化程度^[14]。多项流行病学研究发现,动脉粥样硬化与骨质疏松之间存在着共同的危险因素、信号转导途径、分子调控机制,而使其互为因果。例如一项研究表明,影响骨代谢的人血清 25-羟维生素 D 可能是心血管疾病的保护性因素^[15],另有研究表明,骨保护素不仅是调节骨代谢的标志物之一,同时通过调节糖脂代谢和内皮功能、抑制血管钙化、抑制炎症、抑制凋亡等机制参与动脉粥样

硬化发生发展过程^[16]。Bagger 等^[17]认为动脉粥样硬化和骨质疏松在老龄、糖代谢异常、吸烟和饮酒等共同危险因素下导致体内钙代谢失衡,钙从骨组织中大量释放随血液循环沉积在心血管并促使钙化性血管细胞向成骨样细胞转化,导致动脉粥样硬化,钙流失加速了骨质疏松的发生。另有学者认为动脉粥样硬化与骨质疏松是由于共同危险因素,骨骼中血管发生动脉粥样硬化,血流灌注不足,加速了骨质疏松的发生。

既往研究表明,颈动脉粥样硬化和骨质疏松多相伴发生^[18-21]。例如,Troms 等研究表明,排除性别等多种混杂因素后,钙化性回声斑是骨质疏松的独立危险因素。另外,Hyder 等^[22]对 904 例绝经后女性及 929 例男性研究发现,颈动脉彩色多普勒超声有斑块形成的患者其腰椎 BMD 值越低。本研究表明,无论男性或者女性,低骨量患者颈动脉粥样硬化的斑块发生率更高,存在颈动脉粥样硬化斑块的患者与无斑块组相比,其骨密度更低。二者是否确实存在这种负相关,当纳入年龄、病程等多因素 Logistic 回归分析后,男性患者仍存在显著相关性,说明颈动脉粥样硬化斑块为男性 T2DM 患者骨质疏松的独立危险因素,年龄、颈动脉粥样硬化斑块、空腹血糖为危险因素,BMI 为保护性因素,而糖化血红蛋白、血脂、糖尿病病程、有无高血压、有无吸烟史、有无饮酒史均非独立危险因素,与文献报道一致^[22-25]。相反,女性患者经多因素 Logistic 回归分析后两者相关的显著性消失,年龄为危险因素,BMI、绝经年龄为保护性因素,而糖化血红蛋白、空腹血糖、血脂、糖尿病病程、有无高血压均非独立危险因素。说明骨量丢失和动脉粥样硬化均与年龄、绝经年龄密切相关,考虑女性患者雌激素在二者发病过程中发挥重要作用。本研究表明,男性与女性之间结果不同,该性别差异可能主要与男性和女性骨骼代谢过程不同相关。男性的骨量峰值比女性高^[26],骨质疏松发病年龄晚且多受其他因素影响^[27],例如吸烟及饮酒史,而女性患者雌激素在二者发病过程中发挥更重要作用。本研究表明,无论男性或者女性,BMI 均为保护性因素,BMI 作为骨密度的保护性因素已获得国内外大多数研究者共识。有学者认为,较大的 BMI 是一种机械负荷因素有利于骨量的维持,BMI 值越高,骨作为力学支架所接受的应力也就越大,从而刺激了骨形成。对于骨强度和骨矿含量的维持及提高有很大利益,从而预防骨质疏松的发生。另有研究表明,高 BMI 患者血浆性激素结合球蛋白降低,从而有利于游离的睾酮及雌

激素上升,利于维持骨密度进而减少骨质疏松的发生^[28]。

综上所述,男性 T2DM 患者颈动脉粥样硬化斑块形成可能导致低骨量,积极预防和治疗颈动脉粥样硬化斑块将有助于减少男性 T2DM 患者骨质疏松症的发病率,减少骨折的发生。应在男性 T2DM 中加强颈部血管及骨密度的检查,早期干预治疗,防止骨质疏松性骨折的发生。而女性患者低骨量主要与年龄及绝经年龄相关,特别绝经后女性应加强骨密度的检查,早期干预治疗,防止骨质疏松性骨折的发生。

[参考文献]

- [1] Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) [J]. Arch Osteoporos, 2013, 8: 136.
- [2] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书[J]. 中华健康管理学杂志, 2009, 3: 148-154.
- [3] Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification [J]. Endocr Rev, 2004, 25: 629-672.
- [4] World Health Organization. "Cardiovascular diseases (CVDs): key facts" [EB/OL]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
- [5] 中国医师协会超声医师分会. 血管和浅表器官超声检查指南[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011; 23-28.
- [6] Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis [J]. Stroke, 1990, 21: 1567-1572.
- [7] Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies [J]. Eur J Epidemiol, 2012, 27: 319-332.
- [8] Adil C, Aydin T, Taspınar Ö, et al. Bone mineral density evaluation of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Phys Ther Sci, 2015, 27: 179-182.
- [9] Anaforoglu I, Nar-Demirer A, Bascil-Tutuncu N. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes [J]. J Diabetes Complications, 2009, 23: 12-17.
- [10] 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: 831-837.

- [11] Strotmeyer ES. Diabetes mellitus, bone mineral density, and fracture risk [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007, 14: 429-435.
- [12] 王玉楠, 许琳, 吴瑶强, 等. 2型糖尿病患者合并骨量减少及骨质疏松症相关影响因素分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(8): 1045-1048.
- [13] Goldshtein I, Nguyen AM, dePapp AE, et al. Epidemiology and correlates of osteoporotic fractures among type 2 diabetic patients[J]. *Arch Osteoporos*, 2018, 13: 15.
- [14] Singh A S, Atam V, Jain N, et al. Association of carotid plaque echogenicity with recurrence of ischemic stroke [J]. *NAJ Med Sci*, 2013, 5(6): 371-376.
- [15] 王思明, 王默, 李红霞, 等. 人血清 25-羟基维生素 D 水平与心血管病危险因素的相关性研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(9): 729 - 733.
- [16] 许赫, 刘长山, 窦建新. 骨保护素与动脉粥样硬化的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(9): 968-972.
- [17] Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, et al. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis perse? [J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18: 505-512.
- [18] van den Bos F, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ. Links between atherosclerosis and osteoporosis in middle aged and elderly men [J]. *J Nutr Health Aging*, 2018, 22: 639-644.
- [19] Zhu J, Guo F, Zhang J. Relationship of calcification in the carotid or coronary arteries and osteoporosis in the elderly [J]. *Minerva Med*, 2018. doi:10.23736/S0026-4806.18.05632-X.
- [20] Kim SN, Lee HS, Nam HS, et al. Carotid intima-media thickness is inversely related to bone density in female but not in male patients with acute stroke[J]. *J Neuroimaging*, 2016, 26: 83-88.
- [21] Frysz M, Deere K, Lawlor DA, et al. Bone mineral density is positively related to carotid intima-media thickness: findings from a population-based study in adolescents and premenopausal women[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31: 2139-2148.
- [22] Hyder JA, Allison MA, Barrett-Connor E, et al. Bone mineral density and atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis, abdominal aortic calcium study [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209: 283-289.
- [23] Lee HT, Shin J, Min SY, et al. Relationship between bone mineral density and a 10-year risk for coronary artery disease in a healthy Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010[J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26: 66-71.
- [24] Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, et al. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 455-468.
- [25] Mario de Almeida Pereira Coutinho, Elba Bandeira, Juliana Maria Coelho Maia de Almeida, 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, 6: 1-6.
- [26] Matar M, Al-Shaar L, Maalouf J, et al. The relationship between calciotropic hormones, IGF-1, and bone mass across pubertal stages [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 4860-4870.
- [27] Tuck SP. Osteoporosis in the aging male: treatment options[J]. *Clin Interv Aging*, 2007, 2: 521-536.
- [28] De Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16: 1330-1338.
- (此文编辑 许雪梅)