

· 论 著 ·

阿仑膦酸钠与阿法骨化醇对骨质疏松老年女性患者动脉硬化参数的影响^{*}

李霞绯, 吴娟[△]

(重庆市第三人民医院老年病科 400014)

摘 要:目的 探讨阿仑膦酸钠及阿法骨化醇联合治疗对 2 型糖尿病(T2DM)合并骨质疏松老年女性患者动脉硬化的影响。方法 选取 T2DM 合并骨质疏松老年女性 28 例作为骨质疏松组, T2DM 非骨质疏松老年女性 25 例作为对照组, 给予骨质疏松组阿仑膦酸钠及阿法骨化醇联合治疗 12 个月, 观察股骨颈和 ward 三角区骨密度(BMD)、T 值、踝臂指数(ABI)、踝血管指数(CAVI)、颈动脉内膜中层厚度(IMT)、糖化血红蛋白、血脂、血压的变化。结果 与对照组比较, 骨质疏松组 BMD、T 值及 ABI 明显下降($P<0.01$), 而 CAVI、IMT 明显升高($P<0.05$)。与治疗前比较, 骨质疏松组治疗 12 个月后动脉硬化参数 ABI、CAVI 及 IMT 无明显变化, 而股骨颈、ward 三角 BMD、T 值明显升高($P<0.05$); 对照组的动脉硬化程度在 12 个月后较前加重($P<0.05$), 骨密度、T 值无明显变化。结论 阿仑膦酸钠联合阿法骨化醇治疗 T2DM 合并骨质疏松老年女性患者能改善其动脉硬化参数, 对其心脑血管疾病的防治有一定作用。

关键词:动脉硬化; 骨质疏松; 阿仑膦酸钠; 阿法骨化醇

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.25.002

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)25-2955-04

Effects of alendronate sodium and alfacalcidol on parameters of atherosclerosis in old women with type 2 diabetes mellitus complicating osteoporosis^{*}

Li Xiafei, Wu Juan[△]

(Department of Geratology, Chongqing Municipal Third People's Hospital, Chongqing 400014, China)

Abstract: **Objective** To observe the effects of alendronate sodium and alfacalcidol on the parameters of atherosclerosis in old women with type 2 diabetes mellitus(T2DM) complicating osteoporosis. **Methods** 28 old women with T2DM complicating osteoporosis were taken as the osteoporosis group and 25 old women with T2DM and without osteoporosis were taken as the control group. Alendronate sodium(70 mg/week) and alfacalcidol(0.5 μ g/d) were given to the osteoporosis group for 12 month. The parameters of the bone mass density (BMD) of femoral neck and, T value, ankle brachial index(ABI), cardio-ankle vascular index(CAVI) and carotid artery intima-media thickness(IMT), blood fat and glycosylated hemoglobin were observed. **Results** Compared with the control group, BMD, T value and ABI in the osteoporosis group were significantly decreased($P<0.01$), while CAVI and IMT were obviously increased($P<0.05$). Compared with before treatment ABI, CAVI and IMT after 12 month treatment in the osteoporosis group had no significant changes, but BMD and T value of femoral neck and ward triangle area were significantly increased($P<0.05$), the atherosclerosis degree after 12 months in the control group was significantly aggravated($P<0.05$). BMD and T value had no obvious change. **Conclusion** Alendronate sodium combined with alfacalcidol for treating T2DM complicating osteoporosis can improve the atherosclerosis parameters and has certain role in preventing and treating cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Key words: atherosclerosis; osteoporosis; alendronate sodium; alfacalcidol

双磷酸盐和活性维生素 D₃ 是临床常用的治疗骨质疏松药物。研究表明利塞膦酸钠治疗骨质疏松后降低了心血管疾病, 特别是中风的病死率^[1], 而活性维生素 D₃ 能减少肾脏疾病终末期患者心血管死亡风险^[2]。因此认为双磷酸盐及活性维生素 D₃ 具有抗动脉粥样硬化的作用。在老年人中常同时发生动脉粥样硬化、血管钙化与骨质疏松, 并且骨质疏松及动脉粥样硬化也是 2 型糖尿病患者的常见并发症, 其共同的病理生理机制及相关性成为目前研究的热点。而女性患者由于其自身生理特点, 骨质疏松的发生率远高于男性, 一般女性绝经后年数越久, 发生骨质疏松的风险性越大^[3]。因此, 本研究拟采用踝臂指数(ankle brachial index, ABI)、踝血管指数(cardio ankle vascular index, CAVI)、颈动脉内膜中层厚度(intima media thickness, IMT)作为动脉硬化参数, 观察骨质疏松治疗

中阿仑膦酸钠及阿法骨化醇对 2 型糖尿病合并骨质疏松的老年女性患者动脉粥样硬化的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为本院老年科 2011 年 4 月至 2011 年 10 月门诊及住院患者。所有患者均符合 1999 年世界卫生组织的 2 型糖尿病诊断标准^[4]。骨质疏松的诊断标准为^[5]: 脊柱或股骨颈骨密度 T 值小于 -2.5, 或者 T 值小于 -1.5 并有脆性骨折史。所有受试者均排除影响骨代谢的其他疾病, 之前未服用过已知的影响骨钙代谢的药物(长期服用糖皮质激素、甲状腺激素、雌激素等)及偏瘫、长期卧床、局部制动。所有受试者均无肝、肾功能异常。骨质疏松组为 28 例 2 型糖尿病并骨质疏松老年女性患者, 年龄 66~85 岁, 平均(75.46 $\pm$ 5.37)岁, 平均体质量(55.29 $\pm$ 7.32)kg; 对照组为 25 例年龄及体质

^{*} 基金项目: 重庆市卫生局资助项目(2012-2-216)。 作者简介: 李霞绯(1977~), 主治医师, 硕士, 主要从事动脉硬化、骨质疏松的研究。

[△] 通讯作者, Tel: 13883598589; E-mail: wj423@126.com。

量相匹配的糖尿病非骨质疏松老年女性,年龄 66~81 岁,平均(73.52±4.50)岁,平均体质量(58.54±7.4)kg。骨质疏松组给予阿伦膦酸钠每周 70 mg 及阿法骨化醇每天 0.5 μg 治疗,持续 12 个月。两组均给予膳食补钙,未服用钙剂。所有试验对象在纳入 12 个月后进行骨密度、动脉硬化指数、身高、体质量、血压以及生化指标测定。

1.2 方法

1.2.1 骨密度(BMD)测定 采用美国 Norland 公司生产的 Prodigy 型双能 X 线骨密度仪,由同一专业技术人员测定检试者股颈及 ward 三角区 BMD 及计算 T 值。

1.2.2 动脉硬化检测 CAVI、ABI 采用北京福田电子医疗仪器有限公司的 VS-1000 动脉硬化检测仪测定。IMT 经 Philips il/22 彩色多普勒检测仪测定。同时测定左、右两侧的侧的 CAVI、ABI 和 IMT。

1.2.3 一般指标及生化指标的检测 受试者均由同一人测量血压、身高、体质量。空腹 10 h,测定血浆生化指标:三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用独立样本 t 检验,组间治疗前后指标均数采用配对样本 t 检验,两组间非计量资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组间基线特征比较 骨质疏松组和对照组比较,其股颈和 ward 三角区的 BMD、T 值明显下降,骨质疏松组 ABI 较对照组低,而 CAVI、IMT 明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),其他参数差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 治疗前后骨密度及动脉硬化指标的变化 骨质疏松组治疗 12 个月后其股颈及 ward 三角区 BMD、T 值明显升高,动脉硬化参数 ABI、CAVI 及 IMT 无明显变化。同时,骨质疏松组治疗 12 个月后其 LDL 降低,HDL 升高。而对照组的动脉硬化程度在 12 个月后均较之前加重,见表 2。

表 1 实验组 and 对照组基线特征比较($\bar{x} \pm s$)			
项目	骨质疏松组 ($n=28$)	对照组 ($n=25$)	P
年龄(岁)	75.46±5.37	73.52±4.50	0.162
体质量指数(kg/m ²)	22.78±3.28	23.95±2.98	0.181
收缩压(mm Hg)	135.93±14.77	133.92±13.20	0.606
舒张压(mm Hg)	70.57±6.71	68.48±7.82	0.299
HbA1c(%)	6.66±0.87	7.02±0.94	0.155
TG(mmol/L)	1.81±0.94	1.78±0.89	0.893
HDL(mmol/L)	2.75±0.57	2.68±0.67	0.673
LDL(mmol/L)	1.26±0.34	1.32±0.32	0.505
股骨颈 BMD(g/cm ²)	0.57±0.11	0.67±0.10	0.001
ward 三角区 BMD(g/cm ²)	0.39±0.10	0.47±0.11	0.005
股骨颈 T 值	-2.48±0.56	-1.38±0.96	0.000
ward 三角区 T 值	-2.51±0.60	-1.29±0.88	0.000
ABI 左	1.00±0.14	1.10±0.10	0.006
ABI 右	1.00±0.14	1.10±0.10	0.004
CAVI 左	10.69±1.21	9.88±1.47	0.035
CAVI 右	10.74±1.20	9.98±1.35	0.037
IMT 左(mm)	1.01±0.14	0.93±0.12	0.032
IMT 右(mm)	1.02±0.14	0.92±0.13	0.014
胰岛素(n)	15	10	0.323
口服降糖药(n)	24	18	0.219
ACEI 或 ARB(n)	19	16	0.767
钙通道阻滞剂(n)	23	19	0.582
他汀类降脂药(n)	21	17	0.572
阿司匹林(n)	14	15	0.465

表 2 骨质疏松组治疗前后骨密度及动脉硬化指标的变化($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组			骨质疏松组		
	治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P
HbA1c(%)	7.02±0.94	6.72±0.45	0.176	6.66±0.87	6.94±0.53	0.143
收缩压(mm Hg)	133.92±13.2	132.64±11.60	0.647	135.93±14.77	134.71±11.83	0.425
舒张压(mm Hg)	68.48±7.82	67.04±7.37	0.243	70.57±6.71	68.07±7.19	0.066
TG(mmol/L)	1.78±0.89	1.45±0.78	0.105	1.81±0.94	1.54±0.75	0.218
LDL(mmol/L)	2.68±0.67	2.46±0.69	0.166	2.75±0.57	2.56±0.60	0.046
HDL(mmol/L)	1.32±0.32	1.29±0.39	0.679	1.26±0.34	1.44±0.36	0.044
股骨颈 BMD(g/cm ²)	0.67±0.10	0.68±0.10	0.645	0.57±0.11	0.60±0.12	0.011
ward BMD(g/cm ²)	0.47±0.11	0.50±0.15	0.360	0.39±0.10	0.43±0.09	0.014
股骨颈 T	-1.38±0.96	-1.51±0.77	0.271	-2.48±0.56	-2.25±0.48	0.011
ward T	-1.29±0.88	-1.40±0.98	0.501	-2.51±0.60	-2.33±0.59	0.02
ABI 左	1.10±0.10	1.00±0.18	0.033	1.00±0.14	0.97±0.12	0.065
ABI 右	1.10±0.10	1.00±0.18	0.025	1.00±0.14	0.97±0.13	0.087
CAVI 左	9.88±1.47	10.43±1.15	0.024	10.69±1.21	11.08±1.08	0.066

续表 2 骨质疏松组治疗前后骨密度及动脉硬化指标的变化

项目	对照组			骨质疏松组		
	治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P
CAVI 右	9.98±1.35	10.48±0.14	0.044	10.74±1.20	11.11±1.05	0.075
IMT 左(mm)	0.93±0.12	0.99±0.13	0.036	1.01±0.14	1.05±0.13	0.163
IMT 右(mm)	0.92±0.13	0.98±0.14	0.022	1.02±0.14	1.06±0.13	0.122

3 讨 论

2 型糖尿病患者心血管疾病发生率大约是年龄匹配的非糖尿病患者的 2~4 倍^[6],而且老年 2 型糖尿病患者更易患骨质疏松^[7]。许多研究已证实了动脉粥样硬化与骨质疏松的关系,认为绝经后女性动脉钙化与降低的 BMD 相关^[8]。而动脉僵硬是心血管疾病发病率及病死率的重要危险因素^[9]。IMT 是反映全身动脉硬化的早期指标,Bartman 等^[10]证实超声测定的 IMT 可用来评估糖尿病患者心血管疾病风险。ABI 是公认的反映外周血管闭塞程度的指标,Pasqualini 等^[11]的研究认为升高的 ABI 是内科住院患者心血管死亡及全因死亡的独立预测因子。CAVI 是近年来推出的一项新的能够反映动脉血管僵硬改变的检测技术,具有重复性好以及血压非依赖性的特点,有文献报道 CAVI、IMT 和 ABI 这 3 个血管指数在糖尿病患者中具有很好的相关性^[12]。因此这 3 个指标可作为临床上预测心血管疾病的有效指标。本研究发现,骨质疏松组动脉硬化参数 CAVI 及 IMT 明显高于对照组,而 ABI 明显低于对照组,提示骨质疏松患者动脉硬化程度较非骨质疏松患者严重,从而也反映了骨质疏松与动脉硬化的相关性。经过阿法骨化醇联合阿仑膦酸钠治疗后,骨质疏松组的动脉硬化程度无明显进展,而对照组的动脉硬化程度进一步恶化。同样说明 2 型糖尿病患者骨质疏松与动脉硬化或心血管疾病相关。体外实验及基因表达研究结果表明,人类的血管钙化过程与骨的构建、重建过程相似,是一个可调节的过程,动脉钙化的机制类似于成骨过程,涉及许多能引起组织矿化的细胞、蛋白质及细胞因子,而通过抑制破骨细胞骨的重吸收来减少骨量丢失的制剂(如双磷酸盐、骨保护素)能够抑制动脉钙化^[13]。

大量研究证实了双磷酸盐与动脉粥样硬化的关系,阿仑膦酸钠能显著降低绝经后骨质疏松女性患者颈动脉内膜中层厚度^[14]。而也有一些研究得出了相反的结果,认为阿仑膦酸盐及伊班膦酸盐不能改善绝经后骨质疏松女性颈动脉 IMT 和主 动脉钙化^[15]。本研究则发现,经过阿法骨化醇联合阿仑膦酸钠治疗 1 年后,骨质疏松组的动脉硬化程度无明显进展,而对照组的动脉硬化程度进一步恶化,说明阿仑膦酸钠联合阿法骨化醇治疗能抑制 2 型糖尿病并骨质疏松老年女性患者动脉硬化的进展。已有许多研究揭示了二磷酸盐抗动脉粥样硬化的机制。D'Amelio 等^[16]发现,利塞膦酸盐能降低绝经后女性循环破骨细胞前体及炎症细胞因子——肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor,TNF-α)的水平,从而阻止绝经后骨质疏松的发生、发展。Albadawi 等^[17]研究发现,唑来膦酸盐能有效抑制人血管平滑肌细胞的增殖、黏附和迁移,从而抑制血管内膜的过度增生。同时本实验结果发现,实验组阿仑膦酸钠联合阿法骨化醇治疗 12 个月后其 HDL 有所上升,而 LDL 较之前有所下降,也提示其可能通过调节紊乱的血脂来发挥其抗动脉粥样硬化的作用。

活性维生素 D₃ 与动脉硬化的关系也受到越来越多的关注,Ogawa 等^[18]研究证实血浆 1α,25 二羟基维生素 D₃ 水平与

动脉钙化程度呈负相关。大量研究发现 1α,25 二羟基维生素 D₃ 能够下调核转录因子-κB 基因的表达,从而激活抗炎细胞因子白细胞介素(IL)-10,同时抑制前炎细胞因子 IL-6、IL-12、TNF-α 的产生,而炎症反应正是动脉粥样硬化发生、发展的主要原因^[19]。Artaza 等^[20]的研究证实维生素 D₃ 能抑制血管平滑肌细胞的增殖。以上研究均提示维生素 D₃ 的代谢参与了动脉粥样硬化的发生、发展。本研究中实验组治疗前后动脉硬化参数的改变也提示维生素 D₃ 可能参与了抗动脉粥样硬化的过程。

综上所述,阿仑膦酸钠联合阿法骨化醇治疗 2 型糖尿病合并骨质疏松老年女性患者能改善其动脉硬化参数,对其心脑血管疾病的防治有一定作用。当然,还需要更大样本量及更深入的研究来证实阿仑膦酸盐及阿法骨化醇等抗骨质疏松药物对动脉硬化的影响及其机制。

参考文献:

[1] Ippei K,Toru Y,Kumi H,et al. Effects of treatment with risedronate and alfacalcidol on progression of atherosclerosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus accompanied with osteoporosis[J]. Am J Med Sci, 2010,339(6):519-524.

[2] Ogawa M,Ogawa T,Inoue T,et al. Effect of alfacalcidol therapy on the survival of chronic hemodialysis patients[J]. Ther Apher Dial,2012,16(3):248-253.

[3] 李慧林,朱汉民,程摇群,等. 绝经妇女绝经后年限及年龄与骨量丢失率关系[J]. 中国骨质疏松杂志,2007,13(7):502-504.

[4] 廖二元,莫朝晖. 内分泌学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1375.

[5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011,4(1):2-17.

[6] 郝雅斌,洪旭,尹洁,等. 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[J]. 中国骨质疏松杂志, 2012,18(1):40-43.

[7] Xia J,Zhong Y,Huang G,Chen Y,et al. The relationship between insulin resistance and osteoporosis in elderly male type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy[J]. Ann Endocrinol,2012,73(6):546-551.

[8] Frost ML,Grella R,Millasseau SC,et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening[J]. Calcif Tissue Int,2008,83(2):112-120.

[9] Kenichiro K,Astuhiko I,Kanako B,et al. Differential effects in cardiovascular markers between high-dose an-

- giotensin II receptor blocker monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in hypertension[J]. *Int J Hypertens*, 2011, 201(3):284-290.
- [10] Bartman W, Pierzcha K. Clinical determinants of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus type 2[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2012, 46(6):519-528.
- [11] Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, et al. Prognostic value of low and high ankle-brachial index in hospitalized medical patients[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(2):240-244.
- [12] 王红漫, 陈登容. 心踝血管指数在老年人大动脉硬化诊断中的意义[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2009, 4(1):228-230.
- [13] Wojciech K, Beata N, Marek S, et al. The mechanism of vascular calcification: a systematic review[J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(1):1-11.
- [14] Celiloglu M, Aydin Y, Balci P, et al. The effect of alendronate sodium on carotid artery intima-media thickness and lipid profile in women with postmenopausal osteoporosis[J]. *Menopause*, 2009, 16(4):689-693.
- [15] Delibasi T, Emral R, Erdogan MF, et al. Effects of alendronate sodium therapy on carotid intima media thickness in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Adv Ther* 2007, 24(3):319-325.
- [16] D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, et al. Risedronate reduces osteoclast precursors and cytokine production in postmenopausal osteoporotic women[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(3):373-379.
- [17] Albadawi H, Haurani MJ, Oklu R, et al. Differential effect of zoledronic acid on human vascular smooth muscle cells[J]. *J Surg Res*, 2012, 144(5):667-676.
- [18] Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M, et al. Relation of oral lalpha-hydroxy vitamin D3 to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients[J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(1):1-6.
- [19] Artaza JN, Contreras S, Garcia LA, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: potential role in health disparities[J]. *J Health Care Poor Underserved*, 2011, 22(4):23-38.
- [20] Artaza JN, Sirad F, Ferrini MG, et al. 1, 25-(OH)2 Vitamin D3 inhibits cell proliferation by promoting cell cycle arrest without inducing apoptosis and modifies cell morphology of mesenchymal multipotent cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 119(1/2):73-83.

(收稿日期:2013-03-04 修回日期:2013-05-29)

(上接第 2954 页)

- aspergillosis: clinical significance of the halo sign[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(3):373-379.
- [2] Hot A, Maunoury C, Poiree S, et al. Diagnostic contribution of the positron emission scanning with 18F-FDG for invasive fungal infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 17(3):409-417.
- [3] Koo S, Bryar JM, Page JH, et al. Diagnostic performance of the (1-3)-beta-D-glucan assay for invasive fungal disease[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(11):1650-1659.
- [4] Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, et al. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study[J]. *Cancer*, 2001, 91(2):311-318.
- [5] Bille J. New nonculture-based methods for the diagnosis of invasive andidiasis[J]. *Curr Opin Care*, 2010, 16(5):460-464.
- [6] Pagano L, Caira M, Valentini CG. Current therapeutic approaches to fungal infections in immunocompromised hematological patients[J]. *Blood Rev*, 2010, 24(2):51-61.
- [7] 中国内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(5):451-454.
- [8] Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, et al. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(8):1041-1050.
- [9] Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56(1):123-132.
- [10] Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(34):5471-5489.
- [11] Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants[J]. *Blood*, 2004, 103(4):1527-1533.
- [12] Bow EJ. Invasive fungal infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: epidemiology from the transplant physician's viewpoint[J]. *Mycopathologia*, 2009, 168(6):283-297.
- [13] Wada H, Tanabe S, Ichikawa K. Development of treatment adherence by jellyfication of itraconazole oral solution[J]. *Jpn J Antibiot*, 2009, 62(1):17-25.

(收稿日期:2013-04-07 修回日期:2013-06-02)