

## Ultrafast pulse wave velocity technique in assessment of impacts of vitamin D deficiency on early carotid elasticity in patients with type 2 diabetes

LIU Anning, LIU Han, LI Yuhong \*

(Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the impacts of vitamin D deficiency on early carotid elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) using ultrafast pulse wave velocity (UFPWV) technique. **Methods** A total of 92 patients with T2DM were enrolled (T2DM group) and divided into vitamin D deficiency subgroup and vitamin D non-deficiency subgroup according to the level of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25[OH]D<sub>3</sub>), while 1 544 normal adults were taken as controls (control group). UFPWV technique was used to measure carotid elasticity parameters, including pulse wave velocity at the beginning of systole (PWV-BS) and the end of systole (PWV-ES), and clinical data and laboratory indicators of both groups were collected. Then statistical analysis of the above data was performed. **Results** ① Among T2DM group, the levels of body mass index (BMI), fasting blood glucose (FPG), systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol (TC), triglyceride, PWV-BS and PWV-ES of vitamin D deficiency subgroup were higher than those of non-deficient subgroup (all  $P < 0.05$ ), while the level of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was lower than that of the vitamin D non-deficient subgroup ( $P < 0.05$ ). ② Pearson correlation analysis showed that PWV-BS and PWV-ES were positively correlated with age, BMI, FPG, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and TC (all  $P < 0.05$ ) but negatively correlated with 25(OH)D<sub>3</sub> and HDL-C ( $P < 0.05$ ). ③ Multivariate linear stepwise regression analysis showed that FPG, systolic blood pressure, age and TC were risk factors for PWV-BS and PWV-ES (all  $P < 0.05$ ), whereas 25(OH)D<sub>3</sub> was a protective factor for PWV-ES ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** PWV-BS and PWV-ES values in T2DM patients with vitamin D deficiency significantly elevated. Vitamin D may be a protective factor for carotid elasticity in patients with T2DM. Monitoring vitamins level in T2DM patients is promptly supplemented. Vitamin D may delay the development of T2DM complications.

**[Keywords]** diabetes mellitus, type 2; vitamin D deficiency; carotid arteries; elasticity; ultrafast pulse wave velocity

**DOI:** 10.13929/j.issn.1003-3289.2020.06.000

## 极速脉搏波速度技术评价维生素 D 缺乏对 2 型糖尿病患者早期颈动脉弹性功能的影响

刘安宁, 刘晗, 李玉宏 \*

(锦州医科大学附属第一医院超声科, 辽宁 锦州 121001)

**[摘要]** **目的** 应用极速脉搏波速度(UFPWV)技术观察维生素 D 缺乏对 2 型糖尿病(T2DM)患者早期颈动脉弹性功能的影响。**方法** 根据 25-羟维生素 D<sub>3</sub>[25(OH)D<sub>3</sub>]水平将 92 例 T2DM 患者(T2DM 组)分为维生素 D 缺乏亚组和维生素 D 非缺乏亚组, 以 1 544 名健康成人为对照组, 记录 2 组临床资料及实验室指标, 应用 UFPWV 技术测量颈动脉弹性参数, 包括

[基金项目] 辽宁省自然科学基金(20170540381)、辽宁省兴辽英才计划(XLYC1802049)。

[第一作者] 刘安宁(1993—), 女, 山东济宁人, 在读硕士。研究方向: 心血管疾病的超声诊断。E-mail: liuanningxy@163.com

[通信作者] 李玉宏, 锦州医科大学附属第一医院超声科, 121001。E-mail: yuhong\_jiahui@163.com

[收稿日期] 2019-05-31 [修回日期] 2020-05-25

收缩期起始及结束时脉搏波速度(PWV-BS、PWV-ES),对上述数据进行统计学分析。结果 ① T2DM 组中,维生素 D 缺乏亚组体质量指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、收缩压、舒张压、总胆固醇(TC)、甘油三酯、PWV-BS、PWV-ES 水平均高于非缺乏亚组( $P$  均 $<0.05$ ),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于维生素 D 非缺乏组( $P<0.05$ )。② Pearson 相关分析发现,PWV-BS、PWV-ES 与年龄、BMI、FPG、收缩压、舒张压及 TC 呈正相关( $P$  均 $<0.05$ ),与 25(OH)D<sub>3</sub>、HDL-C 呈负相关( $P$  均 $<0.05$ )。③多元线性逐步回归分析显示,FPG、收缩压、年龄及 TC 是 PWV-BS、PWV-ES 的危险因素( $P$  均 $<0.05$ ),25(OH)D<sub>3</sub> 是 PWV-ES 的保护因素( $P<0.05$ )。结论 维生素 D 缺乏 T2DM 患者 PWV-BS、PWV-ES 明显升高;维生素 D 可能是 T2DM 患者颈动脉硬化的保护因素,监测 T2DM 患者维生素水平并及时补充维生素 D 或可延缓其并发症发生发展。

[关键词] 糖尿病,2型;维生素 D 缺乏;颈动脉;弹性;极速脉搏波速度

[中图分类号] R589.1; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2020)06-0000-00

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病率增长速度惊人<sup>[1]</sup>,已成为全球重要卫生保健问题。动脉粥样硬化性心血管病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是T2DM的主要并发症,也是致死和致残的主要原因<sup>[2]</sup>。维生素D缺乏在T2DM患者中普遍存在,且与其心血管病发生率和致死率相关<sup>[1]</sup>,在未发生心血管事件及颈动脉硬化之前判断维生素D缺乏是否对颈动脉硬化产生影响有着十分重要的临床意义。极速脉搏波速度(ultrafast pulse wave velocity, UFPWV)技术可在出现颈动脉明显硬化样改变之前预测颈动脉硬化趋势<sup>[3-5]</sup>。本研究以UFPWV技术检测维生素D缺乏对T2DM患者颈动脉弹性变化的影响,观察维生素D缺乏与糖尿病颈动脉硬化的关系。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1—6月锦州医科大学附属第一医院确诊的120例T2DM患者,均符合WHO(1999年)T2DM诊断标准<sup>[6]</sup>。排除标准:①颈动脉内-中膜增厚[内-中膜厚度(intima-media thickness, IMT) $\geqslant 1.0\text{ mm}$ ]或斑块形成(IMT $\geqslant 1.5\text{ mm}$ ]<sup>[7]</sup>;②严重肝肾功能障碍、肿瘤、自身免疫性及内分泌性疾病;③骨质疏松及其他骨代谢疾病及近期服用任何能影响体内25(OH)D<sub>3</sub>含量的药物;④

UFPWV采集失败。最终T2DM组纳入92例颈动脉结构尚未发生改变者,男56例,女36例,年龄15~66岁,平均(44.8±11.5)岁;根据是否存在维生素D缺乏将其分为维生素D缺乏亚组(64例)和维生素D非缺乏亚组(28例)<sup>[8]</sup>。另据2019年12月法国声科E超组织的中国汉族成年人彩色脉搏波速度(UFPWV)正常值多中心研究组编撰的《超声极速成像彩色脉搏波传导速度(UFPWV)检查手册》标准,以1544名脉搏波速度正常的健康成人为对照组,男581名,女963名。

1.2 仪器与方法 采用法国声科Supersonic Aixplorer超声诊断仪(内置UFPWV),切换探头为SL10-2,频率6~9MHz,选取Carotid条件。嘱受检者去枕或头低平卧,微上抬下颌,充分暴露颈部,将探头置于颈总动脉远端距球部分叉处约1~2cm处,取颈总动脉长轴平行最大切面,显示清晰管壁内膜(尤其前壁内膜)后,嘱受检者屏气,待图像稳定时点击PWV按钮,等待Acquiring和Processing图像;获取图像后调节二维增益及取样框,使追踪曲线与血管壁吻合,系统自动获得PWV-BS、PWV-ES及其标准差( $\Delta\pm$ ),以 $\Delta\pm\leqslant 20\%$ 视为测值可信(图1)。对每侧颈总动脉至少测量3次,取平均值;若测值不符合上述标准则予以剔除。由2名超声科高年资主治医师完成以上操作。

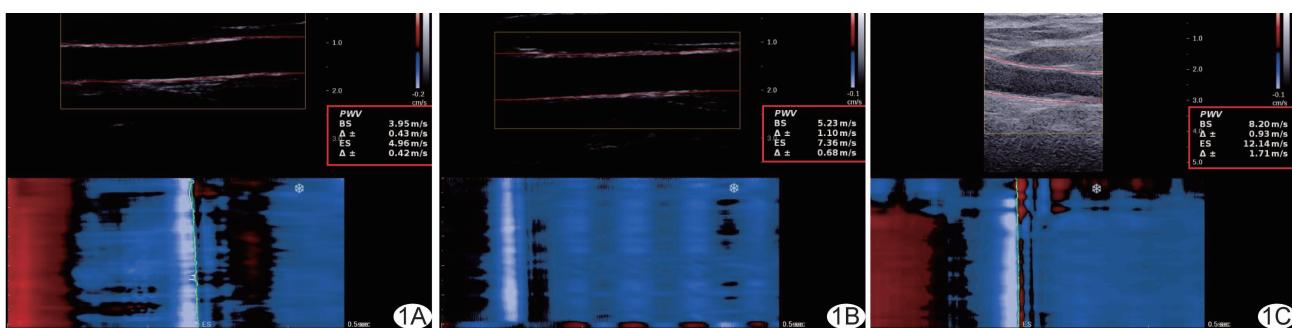


图1 UFPWV 测量 A. 正常人(女,35岁)UFPWV 值; B. 维生素 D 非缺乏 T2DM 患者(男,49岁)UFPWV 值; C. 维生素 D 缺乏 T2DM 患者(女,62岁)UFPWV 值(图中红色框所示为 PWV-BS、PWV-ES 及其  $\Delta\pm$ )

1.3 重复性检验 随机选取 30 例 T2DM 组患者,由 2 名医师分别测量 PWV-BS 和 PWV-ES,采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评价观察者内及研究者间测量结果的可重复性或一致性,  $ICC > 0.75$  为一致性好。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 和 Stata 15 统计分析软件。用  $\bar{x} \pm s$  表示符合正态分布的计量资料。以 Stata 软件对 T2DM 组与正常对照组、维生素 D 缺乏亚组与非缺乏亚组进行独立样本  $t$  检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Pearson 线性相关,PWV-BS、PWV-ES 影响因素筛选采用多元线性逐步回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床及实验室指标比较 T2DM 组中,维生素 D 缺乏亚组体质质量指数(body mass index, BMI)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、收缩压、舒张压、总胆固醇(total cholesterol, TC) 及甘油三酯(triglyceride, TG) 水平均高于非缺乏亚组( $P$  均  $< 0.05$ ),高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平低于非缺乏亚组( $P < 0.05$ ),而 2 亚组年龄、性别及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

2.2 PWV-BS、PWV-ES 比较 与正常对照组比较,T2DM 组 PWV-BS、PWV-ES 均明显增高( $P$  均  $<$

0.01),见表 2。T2DM 组中,维生素 D 缺乏亚组 PWV-BS 和 PWV-ES 均高于非缺乏亚组( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 3。

2.3 相关性分析 T2DM 组 PWV-BS、PWV-ES 均与年龄、BMI、FPG、收缩压、舒张压及 TC 呈正相关( $P$  均  $< 0.05$ ),与 HDL-C、25(OH)D<sub>3</sub> 呈负相关( $P < 0.05$ ),而与 LDL-C、TG 无明显相关( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 4。

2.4 多元线性 逐步回归分析分别以 PWV-BS、PWV-ES 为因变量,以年龄、BMI、FPG、TC、HDL-C、LDL-C、TG、25(OH)D<sub>3</sub> 为自变量,回归分析结果显示 FPG、收缩压、年龄、TC 及 HDL-C 均为 PWV-BS 的影响因素( $P$  均  $< 0.05$ ),收缩压、FPG、年龄、25(OH)D<sub>3</sub> 和 TC 则是 PWV-ES 的影响因素( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 5。

2.5 重复性检验 重复性检验显示各组数据比较  $ICC$  值均  $> 0.75$ ( $P < 0.001$ ),观察者间及观察者内测量的一致性均好。见表 6。

## 3 讨论

T2DM 是 ASCVD 事件的重要危险因素。动脉粥样硬化是一个复杂的过程,涉及动脉壁增厚(形态学)和血管硬化(功能)变化。颈动脉 IMT 是评估动脉粥样硬化最广泛的指标,但仅反映动脉壁形态变化<sup>[9]</sup>,即不可逆性改变,而早期糖尿病患者在此之前血管功能已发生变化<sup>[10]</sup>。

表 1 维生素 D 缺乏与非缺乏 T2DM 患者临床资料及实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄(岁)	男/女	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	FPG(mmol/L)	收缩压(mmHg)
维生素 D 缺乏亚组( $n=64$ )	44.4 ± 12.2	40/24	27.38 ± 3.01	14.84 ± 4.15	133.52 ± 12.63
维生素 D 非缺乏亚组( $n=28$ )	45.8 ± 9.5	16/12	25.52 ± 3.27	9.27 ± 2.80	125.36 ± 9.41
$t/\chi^2$ 值	0.53	0.24	-2.64	-6.48	-3.06
$P$ 值	0.60	0.63	0.01	<0.01	<0.01
组别	舒张压(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
维生素 D 缺乏亚组( $n=28$ )	90.97 ± 12.45	5.52 ± 0.99	2.71 ± 2.00	0.99 ± 0.29	2.85 ± 0.82
维生素 D 非缺乏亚组( $n=64$ )	82.61 ± 10.99	4.82 ± 0.72	1.84 ± 1.10	1.35 ± 0.30	3.10 ± 0.69
$t/\chi^2$ 值	-3.07	-3.35	-2.15	5.36	1.42
$P$ 值	<0.01	<0.01	0.03	<0.01	0.16

表 2 T2DM 组与正常对照组 PWV-BE、PWV-ES 比较(m/s,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	PWV-BS	PWV-ES
T2DM 组( $n=92$ )	6.96 ± 1.16	10.16 ± 1.86
正常对照组( $n=1544$ )	5.46 ± 1.12	7.02 ± 1.79
$t$ 值	-12.45	-16.31
$P$ 值	<0.01	<0.01

表 3 维生素 D 缺乏与非缺乏 T2DM 患者 PWV-BE、PWV-ES 比较(m/s,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	PWV-BS	PWV-ES
维生素 D 缺乏亚组( $n=64$ )	7.30 ± 1.17	10.75 ± 1.77
维生素 D 非缺乏亚组( $n=28$ )	6.15 ± 0.63	8.79 ± 1.21
$t$ 值	-4.88	-5.33
$P$ 值	<0.01	<0.01

表 4 T2DM 患者 PWV-BS 和 PWV-ES 与各因素相关性分析(n=92)

影响因素	PWV-BS		PWV-ES	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.42	<0.01	0.48	<0.01
BMI	0.37	<0.01	0.40	<0.01
FPG	0.69	<0.01	0.72	<0.01
25(OH)D3	-0.64	<0.01	-0.66	<0.01
收缩压	0.70	<0.01	0.73	<0.01
舒张压	0.67	<0.01	0.71	<0.01
TC	0.59	<0.01	0.58	<0.01
HDL-C	-0.44	<0.01	-0.41	<0.01
LDL-C	-0.16	0.06	-0.17	0.05
TG	0.14	0.09	0.14	0.09

表 5 多元逐步回归分析(n=92)

自变量	PWV-BS		PWV-ES	
	β 值	t 值	β 值	t 值
收缩压	0.31	4.04 *	0.31	4.62 *
FPG	0.37	4.71 *	0.27	3.26 *
年龄	0.01	2.62 #	0.26	4.46 *
25(OH)D3	-0.16	-1.64	-0.23	-3.04 *
TC	0.17	2.29 #	0.14	2.21 #
HDL-C	-0.15	-2.40 #	-0.03	-0.51

注: \* : P<0.01; #: P<0.05

表 6 UFPWV 技术测量 PWV-BS、PWV-ES 一致性检验

变量	组内		组间	
	ICC	P 值	ICC	P 值
PWV-BS	0.78	<0.05	0.76	<0.05
PWV-ES	0.82	<0.05	0.85	<0.05

通过 2 个部位之间的脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV)评估颈动脉僵硬度<sup>[1]</sup>是能够早期发现并诊断外周血管发生动脉粥样硬化的敏感方法<sup>[12]</sup>, PWV 越快, 动脉壁僵硬度越高, 顺应性越差, 但现有测量过程均较为复杂, 且不能准确反映局部血管状态。最近研究<sup>[13]</sup>认为以超快成像测量局部动脉脉搏波可全面体现动脉弹性功能。UFPWV 技术可有效评估颈动脉僵硬度, 被推荐为临床检测早期动脉异常的新方法<sup>[3-4]</sup>。

临床一般通过检测 25-羟维生素 D<sub>3</sub>[25(OH)D<sub>3</sub>]浓度来评估维生素 D 水平, 25(OH)D<sub>3</sub><20 ng/ml 定义为维生素 D 缺乏<sup>[8]</sup>。本研究发现 T2DM 组中维生素 D 缺乏亚组 PWV-BS、PWV-ES 均高于非缺乏亚组, 而 BMI、FPG、收缩压、舒张压及 TC 均非缺乏亚

组, 符合 MARTINS 等<sup>[14]</sup>对维生素 D 缺乏与糖尿病、高血压、超重、高 TG 血症等重要心血管病危险因素之间存在密切关联的结论。MANDARINO 等<sup>[15]</sup>观察到维生素 D 缺乏症患者中肥胖、血脂异常、代谢综合征、糖尿病患病率较高。本研究还发现维生素 D 缺乏亚组 HDL-C 水平低于非缺乏亚组, 符合 MONTEIRO JÚNIOR 等<sup>[16]</sup>25(OH)D<sub>3</sub> 和 HDL-C 水平之间存在正相关的结论, 推测 T2DM 患者中维生素 D 缺乏可能直接影响颈动脉僵硬度, 导致 PWV 传导速度加快, 并可能通过影响血压、血糖、血脂而间接导致颈动脉弹性减低。

本研究发现 25(OH)D<sub>3</sub> 是 PWV-ES 的保护因素, 而 FPG、收缩压、年龄、TC 则为 PWV-BS、PWV-ES 的危险因素。PAN 等<sup>[9,17]</sup>认为颈动脉 IMT 正常时, UFPWV 技术可早期检测 T2DM 患者颈动脉功能, 且 PWV-ES 是更适用于定量评估其颈动脉功能变化, 故有理由认为维生素 D 可能是 T2DM 患者颈动脉弹性的保护因素。作为维生素 D 的活性形式, 1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> 通过与维生素 D 受体结合而直接参与广泛调节心血管的生理和病理过程, 而心血管系统所有主要细胞类型中均存在维生素 D 受体, 特别是直接参与动脉粥样硬化过程者如动脉壁细胞(内皮细胞和平滑肌细胞)和免疫细胞<sup>[18-20]</sup>。维生素 D 缺乏将引发一系列血管壁慢性炎症反应, 使血管壁僵硬度增加, 继而导致 PWV 加快。因此, 维生素 D 不仅影响 T2DM 患者颈动脉弹性, 还是颈动脉硬化的保护因素; 推测维生素 D 缺乏可能与传统动脉粥样硬化危险因素有关。

综上, 维生素 D 可能是 T2DM 患者颈动脉硬化的保护因素, 维生素 D 缺乏与 T2DM 患者颈动脉僵硬度直接相关。应常规监测 T2DM 患者维生素 D 水平, 必要时及时补充, 或可对并发症的发生、发展起到延缓作用。但本研究样本量较小, 且多数患者正在服用抗高血压和/或抗高血脂药物, 不能排除药物对颈动脉特性影响的可能, 尚需加大样本量进一步观察。

## 参考文献

- LIPS P, EEKHOFF M, van SCHOOR N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 173: 280-285.
- WANG C C L, HESS C N, HIATT W R, et al. Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations [J].

- Circulation, 2016, 133(24):2459-502.
- [3] PAN F S, YU L, LUO J, et al. Carotid artery stiffness assessment by ultrafast ultrasound imaging: Feasibility and potential influencing factors [J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(12):2759-2767.
- [4] LI X, JIANG J, ZHANG H, et al. Measurement of carotid pulse wave velocity using ultrafast ultrasound imaging in hypertensive patients [J]. J Med Ultrason (2001), 2017, 44(2):183-190.
- [5] 薛念余, 许幼峰, 邹春鹏, 等. 极速脉搏波技术定量评价 2 型糖尿病患者结构正常颈动脉弹性的应用研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2016, 25(10):910-911.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- [7] 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.
- [8] HOLICK M F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(2):153-165.
- [9] PAN F S, XU M, YU L, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and carotid artery stiffness assessed by ultrafast ultrasound imaging in patients with type 2 diabetes [J]. Eur J Radiol, 2019, 111:34-40.
- [10] TANIWAKI H, KAWAGISHI T, EMOTO M, et al. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes. Vessel wall properties in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 1999, 22(11):1851-1857.
- [11] LAURENT S, MARAIS L, BOUTOUYRIE P. The noninvasive assessment of vascular aging [J]. Can J Cardiol, 2016, 32(5):669-679.
- [12] NAKAMURA U, IWASE M, NOHARA S, et al. Usefulness of brachial-ankle pulse wave velocity measurement: Correlation with abdominal aortic calcification [J]. Hypertens Res, 2003, 26(2):163-167.
- [13] VAPPOU J, LUO J, KONOFRAGOU E E. Pulse wave imaging for noninvasive and quantitative measurement of arterial stiffness in vivo [J]. Am J Hypertens, 2010, 23(4):393-398.
- [14] MARTINS D, WOLF M, PAN D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Arch Intern Med, 2007, 167(11):1159-1165.
- [15] MANDARINO N R, FD J, SALGADO J V, et al. Is vitamin D deficiency a new risk factor for cardiovascular disease [J]. Open Cardiovasc Med J, 2015, 9:40-49.
- [16] MONTEIRO JÚNIOR F C, MANDARINO N R, SANTOS E M, et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and carotid intima-media thickness in a Brazilian population descended from African slaves [J]. Braz J Med Biol Res, 2018, 51(4):e7185.
- [17] ZHU Z Q, CHEN L S, WANG H, et al. Carotid stiffness and atherosclerotic risk: Non-invasive quantification with ultrafast ultrasound pulse wave velocity [J]. Eur Radiol, 2019, 29(3):1507-1517.
- [18] KASSI E, ADAMOPOULOS C, BASDRA E K, et al. Role of vitamin D in atherosclerosis [J]. Circulation, 2013, 128(23):2517-2531.
- [19] YIN K, YOU Y, SWIER V, et al. Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(11):2432-2442.
- [20] HAAS M J, JAFRI M, WEHMEIER K R, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress by vitamin D in endothelial cells [J]. Free Radic Biol Med, 2016, 99:1-10.