

2型糖尿病合并骨质疏松症患者类胰岛素生长因子-1与骨转换关系研究

翁建平 姚斌 胡国亮 廖瑛 李延兵 修玲玲 廖志红 余斌杰

【摘要】 目的 了解2型糖尿病合并骨质疏松患者其类胰岛素生长因子-1(IGF-1)的变化与骨转换之关系。**方法** 分别测定2型糖尿病合并骨质疏松组(A组)、2型糖尿病未合并骨质疏松组(B组)、绝经后骨质疏松组(C组)和对照组(D组)的血清 IGF-1、总碱性磷酸酶(总 AKP)、骨特异性碱性磷酸酶(骨 AKP)、骨钙素(BGP)、尿吡啶啉(PYD)、尿脱氧吡啶啉(DPD)、全段甲状旁腺素(iPTH),并进行组间比较和聚类相关分析。**结果** A、C组病例其尿 PYD 和 DPD 值明显高于 B、D 组;而 IGF-1 水平则 A、C 组明显低于 B 和 D 组。聚类相关性分析表明在 2 型糖尿病合并骨质疏松组骨密度值与 IGF-1 关系最为密切,而在绝经后骨质疏松组则主要为绝经时间和骨吸收指标(PYD 和 DPD)。**结论** 骨形成减少是 2 型糖尿病合并骨质疏松的原因之一,而 IGF-1 的减少可能与 2 型糖尿病的骨形成减少有关。

【关键词】 2 型糖尿病; 类胰岛素生长因子-1; 骨转换

Relationship between insulin growth factor-1 levels and bone turnover in the type 2 diabetic patients with osteoporosis WENG Jianping, YAO Bin, HU Guoliang et al. Endocrinology & Diabetes Center, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080 China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between insulin growth factor-1(IGF-1) and the bone turnover rate in type 2 diabetic(DM) patients with osteoporosis (OP). **Methods** Subjects with or without type 2 diabetes mellitus were divided into four groups; DM with OP, DM without OP, postmenopausal OP and control group. Serum bone specific alkaline phosphatase, osteocalcin, intact parathyroxine (iPTH), urine pyridinoline (PYD), deoxypyridinoline (DPD) and serum IGF-1 levels were measured. T-test was employed to detect the difference between means. The relationship between IGF-1 levels and bone turnover biochemical markers were studied by multiple regression and cluster analysis. **Results** The urine PYD and DPD levels were significantly higher in both osteoporosis groups than in two non-osteoporosis groups; whereas the IGF-1 levels were significantly lower in the osteoporosis groups than in the non-osteoporosis groups. **Conclusion** Decreased in IGF-1 is related to lower bone formation that may play an important role in pathogenesis of osteoporosis in type 2 diabetic patients.

【Key words】 Type 2 diabetic patients; Insulin growth factor-1; Bone turnover

糖尿病与骨质疏松症是 21 世纪主要慢性病,严重影响人类健康,研究表明糖尿病患者容易合并骨质疏松症^[1],但其确切发病机理和临床特点有待进一步深入研究。目前常用的治疗骨质疏松症的药物大多数为抑制骨吸收类药物,如雌激素、降钙素和双磷酸盐制剂等,骨吸收的抑制通常伴随着骨形成的降低,对于高转换型骨质疏松而言,骨吸收抑制剂可使腰椎骨密度增加 10%~20%,但 2~3 年后不再继续增加;而对于骨转换低于正常者,这一疗法并不增加骨密度,因此骨吸收抑制剂治疗骨质疏松的价值

有限。类胰岛素生长因子(IGF)系统对骨组织的重建和维持起着较为关键的作用,而 IGF-1 是 IGF 系统的重要部分,其主要作用是促进骨形成。为此,我们比较研究了 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者和绝经后骨质疏松患者以及无骨质疏松对照组的 IGF-1 水平的变化及其与骨转换的关系。现报道如下。

材料和方法

1. 研究对象 所有研究对象均为女性,共 82 例,其中 2 型糖尿病 34 例,非糖尿病者 48 例。糖尿病患者与非糖尿病者在年龄、绝经时间及体重指数(BMI)均无显著性差异($P < 0.05$)。糖尿病诊断根据 WHO1997 年标准进行诊断分型。所有患者均绝经半年以上,糖尿病患者用饮食控制、磺脲类及/或

基金项目:广东省科委攻关项目(9622052-01)

作者单位:510080,中山医科大学附属第一医院糖尿病中心、内分泌科

双胍类口服降糖药治疗,未使用胰岛素治疗,血尿素氮、肌酐、钙、磷和碱性磷酸酶在正常范围,无合并其他影响钙磷代谢的疾病,无使用肾上腺皮质激素、雌激素及肝素等。无明显心、肝、肾等脏器疾病。

2. 研究分组 根据 WHO 推荐的骨质疏松诊断标准^[2]将研究对象分成 3 组:

A 组:2 型糖尿病合并骨质疏松组(19 例);B 组:2 型糖尿病无骨质疏松组(15 例);C 组:绝经后骨质疏松组(即非糖尿病骨质疏松组,31 例);D 组:对照组(非糖尿病无骨质疏松组,17 例)。

3. 研究方法 测定各组骨密度及血钙、磷、血清总碱性磷酸酶(总 AKP)、骨特异性碱性磷酸酶(骨 AKP)、骨钙素(BGP)、尿吡啶啉(PYD)、尿脱氧吡啶啉(DPD)、胰岛素生长因子-I(IGF-1)。BGP 测定用放射免疫法,批内变异, < 5%,批间变异 < 10%,尿 PYD 及 DPD 测定用 HPLC 法^[3]。IGF-1 测定:血清经酸性乙醇提取后用双抗体放射免疫法测定 IGF-1 含量,药盒由澳大利亚 Bioclone 公司提供,批内变异 <

5%,批间变异 < 8%。骨密度测定用美国 Hologic-2000 双能 X 线骨矿含量仪(DEXA)测定,以 g/cm^2 表示。骨 AKP 测定药盒由美国 Metra Biosystems Inc. 提供(ELISA)。IPTH 测定采用免疫放射夹心法(IR-MA),药盒为 BIO-RAD 公司产品,批内变异 < 5%。

4. 统计分析 结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,统计处理采用 SAS 统计软件,组间比较用 t 检验和方差分析,相关性分析则采用复相关分析和聚类分析。

结 果

1.2 型糖尿病组 34 例,平均年龄 59.8 ± 11.7 岁,平均病程为 9.3 ± 5.4 年;非糖尿病组(绝经后妇女组)48 例,平均年龄 60.5 ± 9.3 岁。两组病例根据 DEXA 测定的骨密度值分成合并或未合并骨质疏松 4 组(A、B、C、D)^[4]。

各组各部位的骨密度值见表 1。

表 1 各组骨密度值(g/cm^2)

测定部位	2 型糖尿病并骨质疏松组(A 组 19 例)	2 型糖尿病无骨质疏松组(B 组 15 例)	绝经后骨质疏松组(C 组 31 例)	对照组(D 组 17 例)
正位腰椎 2	0.72 ± 0.09	0.91 ± 0.11	0.65 ± 0.11	0.84 ± 0.10
正位腰椎 3	0.77 ± 0.08	0.97 ± 0.12	0.74 ± 0.10	0.92 ± 0.10
正位腰椎 4	0.80 ± 0.11	0.98 ± 0.12	0.76 ± 0.09	0.92 ± 0.08
正位均值	0.76 ± 0.08	0.96 ± 0.11	0.72 ± 0.06	0.89 ± 0.08
侧位腰椎 2	0.52 ± 0.07	0.61 ± 0.9	0.50 ± 0.07	0.59 ± 0.06
侧位腰椎 3	0.53 ± 0.07	0.68 ± 0.10	0.51 ± 0.07	0.62 ± 0.06
侧位腰椎 4	0.62 ± 0.12	0.77 ± 0.11	0.61 ± 0.08	0.72 ± 0.10
侧位均值	0.55 ± 0.07	0.69 ± 0.09	0.53 ± 0.05	0.63 ± 0.05
腰 2 侧位中心值	0.44 ± 0.09	0.56 ± 0.08	0.47 ± 0.09	0.55 ± 0.07
腰 3 侧位中心值	0.45 ± 0.09	0.64 ± 0.13	0.45 ± 0.08	0.57 ± 0.09
腰 4 侧位中心值	0.57 ± 0.13	0.74 ± 0.13	0.54 ± 0.10	0.68 ± 0.11
侧位中心均值	0.49 ± 0.08	0.64 ± 0.10	0.48 ± 0.07	0.61 ± 0.05
股骨颈	0.57 ± 0.08	0.76 ± 0.14	0.57 ± 0.08	0.66 ± 0.07
Ward 氏区	0.41 ± 0.08	0.62 ± 0.14	0.41 ± 0.07	0.52 ± 0.07
髌部均值	0.65 ± 0.08	0.87 ± 0.15	0.64 ± 0.08	0.76 ± 0.06
全身均值	0.72 ± 0.06	0.87 ± 0.09	0.70 ± 0.06	0.80 ± 0.07

注:所有部位骨密度值为有骨质疏松组低于无骨质疏松组($P < 0.01$),而 2 型糖尿病并骨质疏松与绝经后骨质疏松组、2 型糖尿病无骨质疏松组与对照组间无明显差异($P > 0.05$)

骨质疏松的诊断标准为骨密度低于同性别骨密度峰值 2.5 个标准差,男女骨密度峰值为本研究

测定^[1]。

2. 各组患者临床资料及生化指标结果见表 2。

表2 各组患者的一般临床资料和生化指标

指标	2型糖尿病并骨质疏松组(19例)	2型糖尿病无骨质疏松组(15例)	绝经后骨质疏松组(31例)	对照组(17例)
年龄(岁)	62.6±5.7	57.7±6.2	60.0±6.3	58.9±4.8
绝经后时间(年)	12.0±5.7 ^b	5.7±3.7 ^a	12.2±6.3 ^b	9.6±5.2 ^b
糖尿病病程(年)	11.5±5.3 ^a	8.7±3.2 ^b	-	-
体重指数(kg/m ²)	22.76±3.23	24.56±3.90	22.72±3.52	24.80±3.4
血钙(mmol/l)	2.27±0.23	2.36±0.17	2.27±0.19	2.33±0.24
血磷(mmol/l)	1.27±0.31	1.28±0.20	1.23±0.29	1.28±0.16
总 AKP(U/L)	63.7±17.4 ^d	86.3±25.2 ^c	62.1±15.4 ^d	78.4±13.2 ^c
骨 AKP(U/L)	20.73±6.47 ^a	16.81±5.93 ^a	24.00±8.24 ^b	25.54±7.63 ^b
BGP(μg/L)	4.74±0.82 ^b	5.12±1.58	6.04±1.55 ^a	6.37±1.44 ^a
IPTH(ng/l)	19.17±7.6	20.82±17.40 ^{a,d}	27.6±13.4 ^c	16.01±8.31 ^{b,d}
IGF-I(μg/l)	129.4±42.7 ^a	154.5±36.8 ^b	122.1±43.1 ^a	154.7±30.9 ^b
PYD/Cr 比值	146.5±62.5 ^a	124.2±55.8 ^b	149.5±85.1 ^a	109.4±32.9 ^b
DPD/Cr 比值	36.4±16.0 ^a	26.8±11.9 ^b	38.0±15.9 ^a	30.1±8.4 ^b

注:字母不同者表示组间比较有显著性差异,ab间 $P < 0.05$;cd间 $P < 0.01$

表2结果显示,骨吸收指标尿PYD、DPD在有骨质疏松组均较无骨质疏松组明显升高($P < 0.05$),而对照组与2型糖尿病无骨质疏松组间无明显差异($P > 0.05$)。骨形成指标BGP在绝经后骨质疏松组和对照组明显高于2型糖尿病合并骨质疏松组($P < 0.05$)。IGF-I在绝经后骨质疏松组的2型糖尿病合并骨质疏松组明显低于非骨质疏松组($P < 0.05$)。

3. 骨密度影响因素相关性分析(复相关分析和聚类分析)2型糖尿病合并骨质疏松组骨密度与年龄、糖尿病病程和绝经时间成反比,而与IGF-I、总AKP、BMI成正比($P < 0.05$),影响因素作用大小依次为骨AKP、IGF-I及BGP。绝经后骨质疏松组骨密度与年龄、尿DPD、绝经时间成反比,与BMI、IGF-I正相关(P 均 < 0.05),影响因素作用大小依次为绝经时间、年龄、DPD和PYD,而与骨形成指标无关。

讨 论

骨质疏松症骨转换速率的研究对指导临床骨质疏松症预防和治疗有重要意义,骨吸收增加及/或骨形成减少可引起骨量丢失,进而导致骨质疏松。本研究结果显示骨吸收指标尿PYD、DPD在骨质疏松组均较无骨质疏松组明显升高,而对照组与2型糖尿病无骨质疏松组间无差异,两个骨质疏松组间亦无明显差异,提示不论绝经后骨质疏松抑或2型糖尿病合并骨质疏松,均存在骨吸收增加,骨吸收增加可

能是两者的共同发病原因之一。从我们所测定的骨形成指标可以看出,BGP在绝经后骨质疏松组和对照组明显高于2型糖尿病合并骨质疏松组,总AKP在无骨质疏松组均高于有骨质疏松组,骨APK水平是糖尿病组低于非糖尿病组,这些结果说明在2型糖尿病合并骨质疏松时骨形成较绝经后骨质疏松和对照组明显降低,骨形成减少可能是2型糖尿病患者发生骨质疏松的原因之一。

骨密度受许多因素影响,在本研究中,相关性分析表明在绝经后骨质疏松组,主要影响因素为绝经后时间、年龄及骨吸收因素;而在2型糖尿病骨质疏松组,虽然年龄和绝经后时间仍为主要影响因素,但糖尿病病程对骨密度的影响作用强于绝经后时间的作用。另外,2型糖尿病合并骨质疏松主要是骨形成指标相关,即骨AKP、总AKP及BGP等,其中以骨AKP的影响作用最大,而绝经后骨质疏松主要与骨吸收指标有关。由此可见,骨形成减低可能是2型糖尿病骨质疏松的主要原因,与绝经后骨质疏松相比,2型糖尿病合并骨质疏松是一种低转换型骨质疏松。

IGF-1是影响骨吸收与骨形成偶联的因素之一,其分子结构与胰岛素原相似。骨组织中IGF主要来自成骨细胞、骨髓基质细胞分泌和骨外组织。IGF-1对骨组织的主要作用是刺激骨形成,刺激骨DNA、骨胶原和非胶原蛋白的合成^[5]。Wuster等^[6]研究发

(下转第229页)

讨 论

1. 绝经后妇女骨代谢变化: 一生中, 骨重建在不断进行。骨重建包括骨形成和骨吸收 2 个过程。血清碱性磷酸酶在肝功能正常情况下可基本反应骨形成, 而尿 Ca/Cr、HYP/Cr 值可反映骨吸收^[1]。我们观察到绝经妇女血 ALP 及尿 Ca/Cr、HYP/Cr 值均比未绝经妇女显著提高, 与文献报道一致^[2], 说明绝经妇女骨形成及骨吸收均增强, 但骨吸收大于骨形成, 导致绝经后妇女骨丢失。

2. 雌激素对骨代谢的影响

绝经后卵巢功能衰退, 血中雌激素水平降低, 而雌激素缺乏是导致绝经妇女骨质丢失的重要原因。

我们用结合雌激素对绝经妇女治疗 3 个月以上, 观察到 E₂ 明显上升, 而 ALP、Ca/Cr、HYP/Cr 均有下降, 但 ALP、Ca/Cr 下降没有后者明显, 说明雌激素对骨形成和骨吸收均有抑制作用, 但抑制骨吸收作用更为明显, 从而防止了骨丢失。根据既往报道激素补充治疗对降低血清碱性磷酸酶及空腹尿钙排泄有明显作用, 本文结果此二项补充治疗前后无明显差异, 可能与本文样本大小有关, 有待今后继续研究。

参 考 文 献

- 1 邢淑敏. 绝经后骨质疏松症. 中华妇产科杂志, 1993, 28. 1: 51.
- 2 宋淑军, 何世荣. 绝经妇女骨代谢变化及雌激素对骨代谢的影响. 中华妇产科杂志, 1993, 28. 2: 79.

(上接第 220 页)

现血清 IGF 结合蛋白和 IGF-1 水平在原发性骨质疏松患者明显低于对照组, 同时血清 IGF-1 水平与腰椎和前臂的骨矿含量呈明显负相关关系。Chang 和 Bang 等^[7,8]研究发现 2 型糖尿病患者血清 IGF-1 水平减少, 本研究发现绝经后骨质疏松和 2 型糖尿病骨质疏松及对照组明显降低。相关分析结果显示各组间腰椎正侧位均值、髌部均值与 IGF-1 水平呈明显正相关关系, 且 IGF-1 是骨形成变量中的主要决定因素之一, 从而提示骨质疏松患者存在着 IGF-1 的分泌减少。而骨转换速率研究结果提示 2 型糖尿病合并骨质疏松是一种以骨形成降低为主的低转换型骨质疏松^[4], 故我们推测 IGF-1 的分泌减少可能与 2 型糖尿病的骨形成降低有关。

参 考 文 献

- 1 翁建平, 余斌杰, 张瑞东, 等. 非胰岛素依赖性糖尿病患者骨密度

变化及其主要相关因素分析. 中国糖尿病杂志, 1999, 7(2): 73-75.

- 2 Kanis JA. Osteoporosis. In: Osteoporosis and its consequence, Kanis JA, ed. London: Blackwell Sciences, 1994: 5.
- 3 翁建平, 廖瑛, 余斌杰. 反相高效液相色谱法测定尿中吡啶酸和脱氧吡啶酸. 色谱, 1997, 15(6): 521-523.
- 4 翁建平, 余斌杰, 廖瑛, 等. 非胰岛素依赖性糖尿病合并骨质疏松患者的骨转换速率研究. 中华内科杂志, 1998, 37(7): 475-476.
- 5 Memman HL, LeTour O, Linkhart TA, et al. IGF-I and IGF-II induced c-fos in mouse osteoblast cells. Calcif Tissue Int. 1990, 46: 258-262.
- 6 Wuster C, Blum WF, Schleimich S, et al. Decreased serum levels of insulin-like growth factors and IGF binding protein-3 in osteoporosis. J Int Med, 1993, 234: 249-255.
- 7 Chang TC, Tung CC, Hsiao YL. Hormonal changes in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus and liormonal relationship to abdominal adiposity. Gerontology, 1994, 40(5): 260-267.
- 8 Bang P, Brismar K, Rosenfeld RD, et al. Fasting affects serum insulin-like growth factors (IGF-S) and IGF-binding proteins differently in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus versus healthy non-obese and obese subjects. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78: 960-967.