

胰岛素样生长因子-Ⅰ与老年女性糖尿病患者骨密度关系的研究

章冬梅 吕秀芹 何学峰 刘俊江 王俊祥

摘要:目的 探讨老年女性糖尿病患者骨密度及血清胰岛素样生长因子-Ⅰ(IGF-Ⅰ)的变化及其相互关系。方法 用双能X线骨密度仪分别测定老年女性糖尿病患者骨密度值,用酶联免疫的方法测定受试者血清 IGF-Ⅰ的水平,并与正常对照组比较。结果 老年女性2型糖尿病组骨质疏松(OP)发病率高于对照组($P < 0.05$);血清 IGF-Ⅰ水平低于对照组($P < 0.05$)。糖尿病伴OP组血清 IGF-Ⅰ低于无OP组($P < 0.05$)。糖尿病患者骨密度值与血清 IGF-Ⅰ水平显著正相关($P < 0.05$)。结论 老年女性2型糖尿病组OP发病率增高,与IGF-Ⅰ水平降低导致骨形成减少有关。

关键词: 2型糖尿病;胰岛素样生长因子-Ⅰ;骨质疏松;骨密度

Relationship between bone mineral density and serum insulin-like growth factor-Ⅰ in elder women with type 2 diabetes mellitus ZHANG Dongmei, LV Xiuqin, HE Xuefeng, et al. Department of Endocrinology, People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050051, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between bone mineral density(BMD) and the level of serum insulin-like growth factor-Ⅰ(IGF-Ⅰ) in elder women with type 2 diabetes mellitus. **Methods** BMD was measured by double-X ray bone mineral density meter. The level of serum IGF-Ⅰ was detected by enzyme-linked immunosorbant assay. **Results** Compared with normal control group, the incidence of osteoporosis(OP) in type 2 diabetic women was significantly higher($P < 0.05$), and the level of serum IGF-Ⅰ was significantly lower($P < 0.05$). In osteoporosis group with type 2 diabetes mellitus, the level of serum IGF-Ⅰ was significantly lower($P < 0.05$) than those without osteoporosis. In type 2 diabetes mellitus group, the BMD was positively related with IGF-Ⅰ($P < 0.05$). **Conclusions** The morbidity of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus was higher. IGF-Ⅰ plays a critical role in the pathogenesis of bone formation.

Key words: type 2 diabetes mellitus; insulin-like growth factor-Ⅰ; osteoporosis; bone mineral density

随着社会经济的发展,生活水平的提高,生活方式的转变,2型糖尿病患病率逐年增高。如何防止糖尿病并发症发生是糖尿病研究领域的重要课题。随着近年来检测骨密度的技术的提高,越来越多的国内外学者注意到糖尿病患者骨矿含量的变化,尤其是老年女性患者。目前发现多种激素、细胞因子与骨质疏松(OP)的发病机理相关。我们分别测定了老年女性2型糖尿病患者的骨密度和血清中胰岛素样生长因子-Ⅰ(IGF-Ⅰ)的水平,并对其相关性进行分析,以探讨我国老年女性2型糖尿病患者OP发病情况及其发生机理,为临床防治提供参考。

1 材料和方法

1.1 研究对象

老年女性2型糖尿病患者50例,年龄在50~65岁,平均 60.02 ± 4.13 岁,体重指数(BMI) 24.03 ± 2.16 ,空腹血糖(8.35 ± 1.22)mmol/L,均选自我院住院及门诊患者,符合1999年WHO的糖尿病诊断标准,病程1~20年,经临床检查除外心、肾、肝、视网膜等脏器并发症,并均经严格饮食控制。对照组老年女性50例,年龄50~65岁,平均 60.56 ± 3.14 岁, BMI 24.35 ± 2.30 ,均选自我院门诊查体人员,经临床检查除外心、肾、肝等脏器的疾病,无糖尿病及影响骨代谢的其他疾病。两组年龄及BMI无统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 骨密度的测定:采用 Lunar DPX-NT 双能 X 线骨密度仪(Lunar DPX-NT 美国)进行骨密度值测定。测定部位包括前后位第 2、3、4 腰椎(L₂-L₄)、非优势侧股骨近端股骨颈(Neck)、Ward's 三角、大转子(Troch)、髌关节均值(Total)、左前臂远端 1/3(Radius 33%)。选择本地 25 ~ 35 岁健康青年人男女各 35 例, 测量各部位骨密度值作为本实验室峰值骨密度(Mx-BMD)用于比较。OP 的诊断参照中国人骨质疏松症试行诊断标准^[1], 即第 2 ~ 4 腰椎(L₂₋₄)、髌关节均值(Total)、左前臂远端 1/3(Radius 33%)中如有 1 个或 1 个以上部位 BMD 值低于正常同性别峰值 2 个标准差则诊断为骨质疏松症, 即 T 值大于 -1.0 为正常, 小于 -2.0 为骨质疏松。

1.2.2 IGF- I 的测定:所有受试者经过夜禁食 10 h 以上, 清晨取坐位经肘静脉采血 4 mL, 室温静置 30 min, 低温离心分离血清(3500 r/min, 10 min), 放置于 -70℃ 冰箱保存待测。人 IGF- I ELISA 检测试剂盒为上海森雄科技实业有限公司产品(批内 CV 2.1%, 批间 CV 3.5%)。具体操作方法参照试剂盒说明书。

表 2 糖尿病患者和对照组不同部位 BMD 检测结果(g/cm² $\bar{x} \pm s$)

组别	n	L ₂₋₄	Neck	Ward's	Troch	Total	Radius 33%
糖尿病组	50	0.99 ± 0.14	0.78 ± 0.13*	0.59 ± 0.14*	0.73 ± 0.13	0.89 ± 0.14	0.60 ± 0.12
对照组	50	1.03 ± 0.13	0.86 ± 0.13	0.68 ± 0.14	0.77 ± 0.12	0.95 ± 0.13	0.64 ± 0.11

注: 与对照组比较, * P < 0.05

2.2 不同组别 IGF- I 检测结果见表 3。结果显示 2 型糖尿病组血清 IGF- I 水平显著低于对照组(P < 0.05)。2 型糖尿病组伴 OP 组血清 IGF- I 水平又显著低于无 OP 组(P < 0.05)。

表 3 不同组别 IGF- I 检测结果(ng/mL $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IGF- I	t 值	P 值
对照组	50	89.95 ± 27.18	2.23	< 0.05
2 型糖尿病组	50	72.96 ± 31.03		
糖尿病伴 OP 组	24	68.93 ± 22.89	2.17	< 0.05
糖尿病无 OP 组	26	76.68 ± 20.99		

2.3 通过直线相关分析法分析老年女性 2 型糖尿病患者 BMD(股骨颈)与 BMI 和血清 IGF- I 水平呈显著正相关(r = 0.282 ; P < 0.05 ; r = 0.284 , P < 0.05) ; 与年龄和病程呈显著负相关(r = -0.298 ; P < 0.05 ; r = -0.297 , P < 0.05)。

表 4 BMD 相关分析

项目	年龄	病程	BMI	血糖	HbA1c	IGF- I
BMD r 值	-0.298	-0.297	0.282	-0.116	-0.162	0.284
P 值	0.036	0.036	0.047	0.424	0.262	0.048

1.3 统计学处理

实验数据均采用 SPSS10.0 for Windows 统计软件包分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验及相关性分析, 计数资料进行卡方检验。以 P < 0.05 为有显著性意义。

2 结果

2.1 老年女性 2 型糖尿病组和对照组 OP 发病情况见表 1。结果显示 2 型糖尿病组 OP 发病率(24/50 , 48%)高于对照组(14/50 , 28%) , 两组比较有统计学差异($\chi^2 = 4.24$, P < 0.05)。不同部位检测结果(见表 2)显示 2 型糖尿病组股骨颈(Neck)、Ward's 三角处的骨密度值显著低于对照组(P < 0.05) , 第 2 至 4 腰椎(L₂-L₄)、大转子(Troch)、髌关节均值(Total)以及左前臂前段 1/3(Radius 33%)处的骨密度均低于对照组, 但无统计学意义(P > 0.05)。

表 1 2 型糖尿病组和对照组 OP 检测结果

OP	2 型糖尿病组	对照组
有	24	14
无	26	36

3 讨论

随着世界各国社会老龄化的到来, 加之生活水平的提高, 饮食结构及生活习惯的改变, 2 型糖尿病的发病率越来越高, 人们越来越重视糖尿病患者的并发症情况, 对于糖尿病的大血管、微血管及神经系统的并发症普遍认识较多。近年来随着检测骨密度(BMD)技术的提高, 越来越多的国内外学者注意到糖尿病患者骨矿含量的变化。由于 2 型糖尿病患者骨矿含量的变化受多种因素的影响而变化不一, 可表现为骨量减少、正常或增加。国外多数学者^[2,3]认为 2 型糖尿病患者骨密度与正常人相比无下降, 甚至有所增高, 国内学者^[4]亦发现 2 型糖尿病组大转子 BMD 高于健康对照组, 但经 BMI 纠正后, 这种差异性消失, 这提示 2 型糖尿病骨密度增高可部分归因于 2 型糖尿病高的 BMI。其可能机制为脂肪组织具有使雄激素转化为雌激素的作用, 适当的负重, 可使骨形成增加。高 BMI 存在高胰岛素血症^[5], 可促进 PTH、1, 25-(OH)₂D₃ 及胰岛素样生长因子(IGF)对

成骨细胞的作用,增加其活性、自身分化成熟及胶原合成。从我们的结果可以看出,2型糖尿病患者所测部位的骨密度较对照均有不同程度的下降,尤其是以股骨颈、Ward三角区骨量减少最为显著。

成熟骨组织主要靠骨重建进行着持续的、循环的破骨与成骨过程,骨吸收是破骨细胞活性增强或数量增加的结果,继而发生的骨形成则由成骨细胞完成,这一过程的有序性偶联调节是维持正常骨量和骨的生理功能的基础。许多激素、细胞因子互相联系,互相制约,控制着骨的代谢水平和破骨/成骨细胞活性的平衡。

胰岛素样生长因子(IGF)是一个复杂的生长因子家族,包括胰岛素、IGF-I、IGF-II及胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs),和骨代谢密切相关的是IGF-I。IGF-I是分子量约为7.5 ku的与胰岛素具有相似结构的单链多肽,具有细胞分化和增殖功能并具有胰岛素样作用。人体内许多组织可以合成、分泌IGF-I,循环中的IGF-I主要是由肝脏分泌的^[6]。骨组织中的IGF主要来自成骨细胞、骨髓基质细胞分泌和骨外组织。IGF-I对于成骨细胞具有促进增殖、分化的作用,而且能减少I型胶原的分解和增加骨基质的合成^[7,8]。原发性OP患者的血清IGF-I水平降低,IGF-I水平与骨密度相关^[9]。2型糖尿病患者IGF-I是降低的,这在多数研究中已被证实^[10,11]。翁建平^[11]研究发现,2型糖尿病合并OP的骨密度值与IGF-I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。本研究亦发现2型糖尿病IGF-I比对照组明显降低,且骨密度与之正相关。骨转换速率研究结果提示2型糖尿病合并OP是一种以骨形成降低为主的低转换型骨质疏松,故可以推测IGF-I的分泌减少与2型糖尿病的骨形成降低密切相关。

骨密度受许多因素影响,本文相关分析表明糖尿病患者骨密度与病程、年龄呈显著负相关,而与IGF-I水平和BMI呈正相关,提示随着2型糖尿病病程的延长、年龄的增长,IGF-I水平的降低,合并OP的危险也增加。本试验未发现BMD与糖代谢指

标如血糖、糖化血红蛋白具有相关性。骨质疏松的发生是一个长期、缓慢的过程,用最敏感的双能X线吸收仪测到的BMD最小变化要比骨代谢指标晚6个月以上,因而不能早期发现骨质疏松患者,不适合作为病情变化和药物疗效监测的敏感指标。同时测定与钙、磷代谢有关的激素、细胞因子,对研究骨质疏松发生的病理生理机制以及选择合适的治疗药物有重要意义。因此,为提高糖尿病患者生活质量,降低发生骨折的危险性,及早发现和预防OP对于糖尿病患者非常重要。

【参 考 文 献】

- [1] 刘忠厚,杨定焯,朱汉民,等.中国骨质疏松症建议诊断标准(第二稿).中国骨质疏松杂志,2000,1(1):1.
- [2] Isaia GC, Ardissoni P, Di Stefano M, et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol, 1999, 36(1-2): 35-38.
- [3] Miedany YM, Gaafary S, Baddini MA. Osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus: is it sex related? Clin Exp Rheumatol, 1999, 17(5): 561-567.
- [4] 翟木绪,董视虎,王海燕,等.糖尿病对骨密度及相关激素的影响.中国糖尿病杂志,2002,10(1): 28-32.
- [5] 项坤三,贾伟平,陆俊茜,等.中国上海地区40岁以上成人中肥胖与代谢综合征的关系.中华内科杂志,2000,39: 224-228.
- [6] Ohansson AG, Lindh E, Blum FF, et al. Effects of GH and IGF-I in men with idiopathic osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81: 44-48.
- [7] McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor (IGF) and bone. Connective Tissue Research, 1989, 20: 277-282.
- [8] Jones J, Clemmons DR. Insulin-like growth factor and their binding proteins: biological action. Endocrine Reviews, 1995, 16: 3-34.
- [9] Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F, et al. Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82: 2799-2805.
- [10] 刘道平,汪寅章,黄兆坚,等.2型糖尿病患者血清GH、IGF-I浓度改变及相关因素的研究.中国糖尿病杂志,2000,8(2): 81-84.
- [11] 翁建平,姚斌,胡国亮,等.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.中国骨质疏松杂志,2001,1(3): 218-220.

(收稿日期 2005-12-01)