

• 论著 •

2型糖尿病患者骨密度与胰岛素样生长因子-1、白介素-1 β 的相关性研究

赵茜 张巧

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)01-0019-04

摘要: 目的 探讨 2型糖尿病(T2DM)患者骨密度(BMD)与胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、白介素-1 β (IL-1 β)水平的关系。方法 选择 2型糖尿病患者测定骨密度,并根据骨密度选取骨量正常组、骨量减少组、骨质疏松组各 20例,另选取 20例健康体检正常且骨量正常者作为对照组,测定 IGF-1、IL-1 β 。结果 (1)T2DM 骨量减少组、骨质疏松组的 IGF-1浓度低于 T2DM 骨量正常组及正常对照组($P < 0.005$) (2)T2DM 骨质疏松组的 IL-1 β 浓度高于 T2DM 骨量正常组及正常对照组($P < 0.005$),高于 T2DM 骨量减少组($P < 0.05$)。结论 2型糖尿病患者随着骨密度的下降,IGF-1逐渐减少,IL-1 β 逐渐增加,二者可能影响 2型糖尿病患者骨密度的变化。

关键词: 2型糖尿病; 骨密度; 胰岛素样生长因子-1; 白介素-1 β

The relationship of response of IGF-1, IL-1 β and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus

ZHAO Qian, ZHANG Qiao Guiyang Medical College, Guiyang 550004 China

Abstract Objective To investigate the relationship of Insulin-like Growth Factor-1, Interleukin-1 β level and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus. **Subjective and Methods** We have chosen type 2 diabetes mellitus to determine the bone density, and selected 20 example bone quantity normal group, 20 example bone quantity reduction group, 20 example osteoporosis group according to the bone density, in addition selected 20 cases of health adults subjects with matched age and body mass index were regarded as normal control group. HbA_{1c}, IGF-1 and IL-1 β were measured. **Results** (1)The IL-1 β level in the T2DM osteoporosis group were higher than the level in the T2DM bone quantity normal group and normal control group($P < 0.005$) (2) The IGF-1 level in the T2DM bone quantity reduction group and the T2DM osteoporosis group were lower than the level in the T2DM bone quantity normal group and normal control group($P < 0.005$). **Conclusion** Insulin-like Growth Factor-1 and Interleukin-1 β may influence the varying degree of BMD in type 2 diabetes.

Key words Type 2 diabetes mellitus; IGF-1; IL-1 β ; Bone mineral density

骨生长受整体激素及局部分泌因子的调节,了解骨活动机制有助于更好地掌握骨重建的细胞学及分子学基础从而研制出治疗骨质疏松的新方法,骨代谢转换包括由成骨细胞介导的骨形成和由破骨细胞介导的骨吸收两个相互对立、相互关联的过程,骨形成降低和/或骨吸收增加均可导致骨量降低,联合检测骨形成和骨吸收指标能预测骨丢失率。近年来进行了关于胰岛素样生长因子-1(Insulin-like

Growth Factor-1,简称 IGF-1)、白介素-1(Interleukin-1,简称 IL-1)与 2型糖尿病合并骨质疏松的相关研究,发现在 2型糖尿病患者血中,IGF-1减少,IL-1增加,而且这两种因子对于骨代谢具有一定的影响,目前认为 IGF-1促进骨形成,对于骨量的维持有着重要作用^[1],而具有破骨活性的 IL-1则促进骨吸收,是一种骨形成抑制剂,IL-1在骨形成过程中所表现出来的正性促进作用都继发于它诱发的骨吸收^[2]。本研究通过检测 T2DM 患者不同 BMD 状态下体内 IGF-1、IL-1 β 水平的变化,探讨骨密度与空腹 IGF-1、IL-1 β 的关系。

作者单位: 550004 贵阳,贵阳医学院附院内分泌科

通讯作者: 张巧, Email: zhangqiao@medmail.com.cn

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取在我院内分泌与代谢病科 2006年至 2008年 40~65岁 2型糖尿病住院患者(剔除有影响骨代谢疾病的患者)测定骨密度。据 1994WHO 骨质疏松诊断标准,根据 BMD 结果选取:2型糖尿病骨量正常组(DM 1)、2型糖尿病骨量减少组(DM 2)、2型糖尿病骨质疏松组(DM 3)各 20例。与上述 2型糖尿病患者年龄、体重指数相匹配的 20例健康体检正常且骨量正常者作为对照组(NC组)。

1.2 实验方法

全部对象测量身高、体重,并计算体重指数($BMI = \text{体重 kg} / \text{身高 m}^2$),所有患者均空腹抽肘静脉血 2 ml 分离血清并保存于 -80°C ,运用 RIA 方法

分别测定 4组的 IGF-1、IL-1 β ,所有 T2DM 患者检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})。

1.3 统计学处理

所有数据在 SPSS (11.5 版本)软件上进行处理。各组 BMI、HbA_{1c}、IL-1 β 、IGF-1为正态分布或近似正态分布,用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用方差分析(ANOVA)和 LSD 法;BMD 与 HbA_{1c}、IL-1 β 、IGF-1行相关分析,并作多元逐步回归确定影响 BMD 的因素。以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 一般情况比较

由表 1可见 4组年龄、BMI 无明显统计学差异($P > 0.05$);DM 3组的 HbA_{1c}与 DM 1组比较差异有显著性($P < 0.05$)。

表 1 各组对象一般情况比较

项目	DM 1	DM 2	DM 3	NC
例数	20	20	20	20
性别(男/女)	10/10	9/11	10/10	8/12
年龄(岁)	52.25 $\pm$ 7.18	56.60 $\pm$ 7.43	58.10 $\pm$ 9.24	51.15 $\pm$ 7.56
BMI (kg/m^2)	24.26 $\pm$ 3.01	24.04 $\pm$ 3.10	22.11 $\pm$ 4.36	22.81 $\pm$ 2.64
HbA _{1c} (%)	8.12 $\pm$ 2.39	9.48 $\pm$ 3.06	10.88 $\pm$ 4.74 [*]	—
左股骨 (g/cm^2)	1.042 $\pm$ 0.083	0.884 $\pm$ 0.110	0.743 $\pm$ 0.111	0.986 $\pm$ 0.120
腰椎 1~4 (g/cm^2)	1.188 $\pm$ 0.092	1.010 $\pm$ 0.095	0.805 $\pm$ 0.049	1.172 $\pm$ 0.095

注:与 DM 1组比较^{*} $P < 0.05$

2.2 各组 IGF-1、IL-1 β 水平的比较

由表 2可见各组 IGF-1水平示 DM 3组与 DM 1组、NC 组之间差异有非常显著性($P < 0.005$),DM 2组与 DM 1组、NC 组之间差异有显著性($P <$

0.005); IL-1 β 水平显示 DM 3组与 DM 1组、NC 组之间差异有显著性($P < 0.005$),与 DM 2组之间差异有显著性($P < 0.05$)。

表 2 各组对象 IGF-1、IL-1 β 水平的比较

指标	DM 1	DM 2	DM 3	NC
IGF-1 (ng/ml)	25.97 $\pm$ 10.13	17.80 $\pm$ 5.88 [*]	15.82 $\pm$ 4.88 [*]	25.99 $\pm$ 10.77
IL-1 β (ng/ml)	0.17 $\pm$ 0.03	0.18 $\pm$ 0.05	0.21 $\pm$ 0.04 ^{**}	0.17 $\pm$ 0.05

注:与 DM 1、NC 比较^{*} $P < 0.005$ 与 DM 2 比较^{**} $P < 0.05$

2.3 IGF-1、IL-1 β 及 HbA_{1c}与 BMD 的相关性分析

2.3.1 IGF-1水平与左股骨、腰椎 1~4 BMD 的相关性分析:图 1、图 2 分别为患者 IGF-1 水平与左股骨、腰椎 1~4 BMD 的相关性分析结果。从图中可看出,60例 T2DM 患者血清 IGF-1 水平与其骨密度值呈正相关(与左股骨 $r = 0.403$ $P = 0.001$;与腰椎 1~4 $r = 0.596$ $P = 0.000$)。血清 IGF-1 水平低的患者其骨密度值亦较低,T2DM 骨质疏松组及骨量减少组患者血清 IGF-1 水平低于 T2DM 骨量正

常组。

2.3.2 IL-1 β 与左股骨、腰椎 1~4 BMD 的相关性分析:图 3、图 4 分别为患者 IL-1 β 水平与左股骨、腰椎 1~4 BMD 的相关性分析结果。从图中可看出,60例 T2DM 患者血清 IL-1 β 水平与其骨密度值呈负相关(与左股骨 $r = -0.275$ $P = 0.033$ 与腰椎 1~4 $r = -0.449$ $P = 0.000$)。血清 IL-1 β 水平高的患者其骨密度值较低,T2DM 骨质疏松组患者血清 IL-1 β 水平高于 T2DM 骨量减少组,高于 T2DM 骨量正

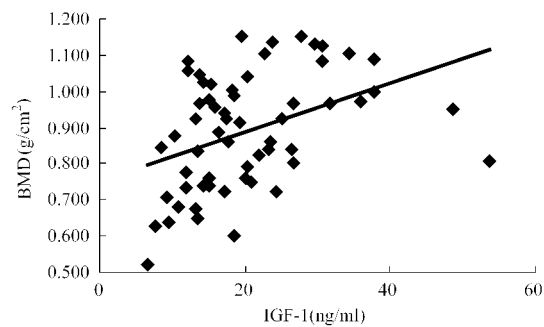


图 1 T2DM 患者 IGF-1与左股骨 BMD 的相关性

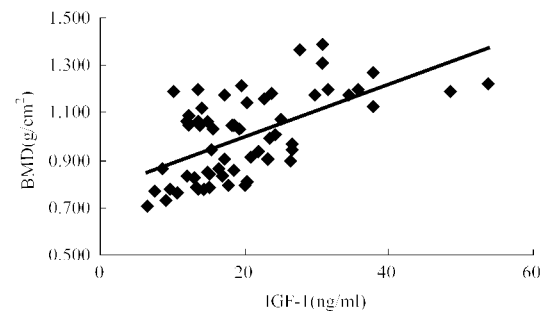


图 2 T2DM 患者 IGF-1与腰椎 1~ 4 BMD 的相关性

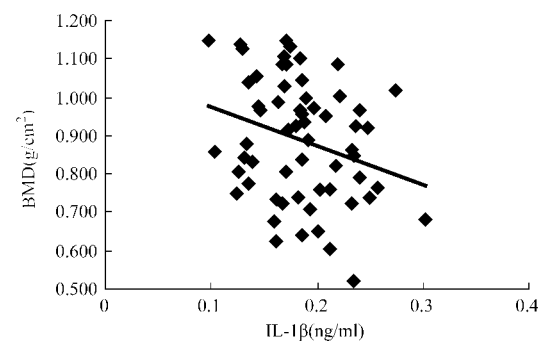


图 3 T2DM 患者 IL-1β与左股骨 BMD 的相关性

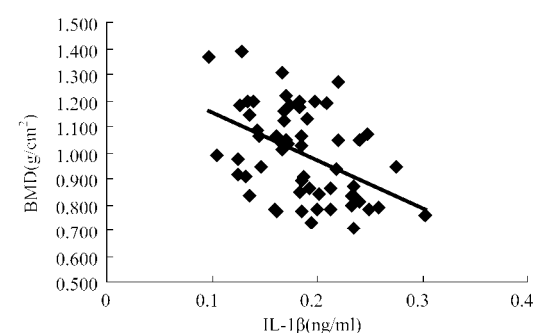


图 4 T2DM 患者 IL-1β与腰椎 1~ 4 BMD 的相关性

常组。

2.3.3 HbA_{1c}与左股骨、腰椎 1~ 4 BMD 的相关性分析: 对患者 HbA_{1c}水平与左股骨、腰椎 1~ 4 BMD 进行的偏相关性分析结果提示: HbA_{1c}水平与其骨

密度值无明显相关 (与左股骨 $r = -0.159$ $P = 0.224$ 与腰椎 1~ 4 $r = -0.208$ $P = 0.110$)。

2.3.4 BM I、HbA_{1c}、IL-1β 和 IGF-1 与 BMD 之间的多因素分析: 以左股骨 BMD 为应变变量 Y_1 , 以 BM I、HbA_{1c}、IL-1β 和 IGF-1 四个因素为自变量 X (分别为 $X_1 \sim X_4$), 自变量数量化取值。建立如下回归方程: $Y = 0.538 + 0.007X_4 + 0.010X_1$, 偏回归系数 F 检验证明, 进入多元回归方程的上述 2 项变量均具有显著性意义 ($P < 0.05$)。经多元逐步回归分析结果有两个因素回归进入方程, X_4 (IGF-1)、 X_1 (BM I), 见表 3。

表 3 以左股骨 BMD 为应变变量的多因素逐步回归分析结果

自变量	标准回归系数	偏回归系数	标准误	t 值	P 值
X_4 (IGF-1)	0.406	0.007	0.002	3.199	0.002
X_1 (BM I)	0.576	0.010	0.005	2.088	0.041

以腰椎 1~ 4 BMD 为应变变量 Y_2 , 以 BM I、HbA_{1c}、IL-1β 和 IGF-1 四个因素为自变量 X (分别为 $X_1 \sim X_4$), 自变量数量化取值。建立如下回归方程: $Y = 1.060 - 1.364X_3 + 0.010X_4$, 偏回归系数 F 检验证明, 进入多元回归方程的上述 2 项变量均具有显著性意义 ($P < 0.01$)。经多元逐步回归分析结果有两个因素回归进入方程, X_3 (IL-1β)、 X_4 (IGF-1), 见表 4。

表 4 以腰椎 BMD 为应变变量的多因素逐步回归分析结果

自变量	标准回归系数	偏回归系数	标准误	t 值	P 值
X_3 (IL-1β)	-0.335	-1.364	0.420	-3.250	0.002
X_4 (IGF-1)	0.559	0.010	0.002	5.435	0.000

2.4 IGF-1 与 HbA_{1c} 的相关性分析

图 5 为患者 IGF-1 与 HbA_{1c} 的相关性分析结果。从图中可看出, 60 例 T2DM 患者血清 IGF-1 水平与 HbA_{1c} 呈负相关 ($r = -0.268$ $P = 0.038$)。HbA_{1c} 水平高的患者其血清 IGF-1 水平低。

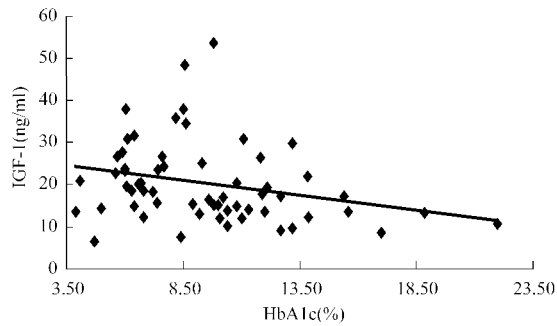


图 5 T2DM 患者 IGF-1 与 HbA_{1c} 的相关性

3 讨论

近年来越来越重视细胞因子在骨质疏松 OP 中的作用,发现其与 OP 的发生关系密切,影响骨吸收或骨形成,使骨形成-骨吸收偶联失衡。目前认为 IGF-1 是一种骨形成调节剂,同时,IGF-1 也可以调节骨吸收,抑制骨胶原降解^[1],而糖尿病病人长期受高血糖毒性影响,使 GH/IGF-1 轴异常,IGF-1 水平降低^[3]。2 型糖尿病患者 IGF-1 是降低的,这在多数研究中已被证实^[4]。翁建平等^[5]研究发现,2 型糖尿病合并骨质疏松的骨密度值与 IGF-1 关系最为密切。另有研究^[6]发现老年 2 型糖尿病合并 OP 患者血清中的 IGF-1 明显减低。间接说明 2 型糖尿病患者合并 OP,除骨吸收增加外,骨形成减少也是重要的发病原因之一^[7]。这与我们的实验结果是一致的,本研究测定 2 型糖尿病患者血清 IGF-1 浓度,结果发现 T2DM 合并 OP 患者血清 IGF-1 低于 T2DM 骨量减少者,而 T2DM 骨量减少者血清 IGF-1 低于单纯 T2DM 者,说明 IGF-1 可能是 T2DM 骨量进行性减少直至发生 OP 的重要因素之一。

IL-1 是破骨细胞 (Osteoclast 简称 OC) 激活因子中的一种,研究表明 IL-1 促进骨吸收的机制是使破骨细胞前体细胞分化成熟,使 OC 活性增强,但 IL-1 并非直接与 OC 作用,其作用是间接通过其他细胞因子和激素介导的。IL-1 可刺激成纤维细胞产生前列腺素 E₂ (PGE₂)^[8],PGE₂ 的促进骨吸收作用已得到证实。同时,IL-1 可刺激成骨细胞产生白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF),并与这两种细胞因子相互协调作用,促进骨吸收^[9]。IL-1 β 的活跃对成纤维细胞、成骨细胞、破骨细胞的功能调节及相互转化有着重要的作用。已有动物实验^[10]证明骨质疏松模型骨组织相关破骨细胞分化因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达增高,导致破骨活动增强,骨吸收大于骨形成,最终导致骨质疏松,从而表明,在骨质疏松骨组织中 IL-1 β 的表达增多,而且与骨密度呈负相关。本研究中 T2DM 合并 OP 者血清 IL-1 浓度明显高于 T2DM 骨量减少组、单纯 T2DM 组和正常对照组,这个结果与前述文献报道是一致的。

本研究结果显示 2 型糖尿病患者骨质疏松组 HbA_{1c} 明显高于 2 型糖尿病患者骨量正常组,两者有显著统计学意义,但在多因素逐步回归中,HbA_{1c} 未能进入回归方程。目前对 2 型糖尿病骨代谢变化研究结果不一致。有文献^[11]报道 2 型糖尿病患者骨质疏松组与非骨质疏松组 HbA_{1c} 无统计学差异,

BMD 与 HbA_{1c} 之间不存在相关性。有研究^[12-13]证实血糖控制不达标的 BMD 下降比血糖控制达标患者更为显著,糖尿病患者骨密度与 HbA_{1c} 显著相关。本研究 IGF-1 与 HbA_{1c} 的相关性分析发现 IGF-1 与 HbA_{1c} 呈负相关,与吴波^[14]的结果一致,提示 T2DM 患者血清 IGF-1 浓度的降低可能是长期高血糖的结果,积极控制血糖是治疗糖尿病合并 OP 的基础。

本结果显示在 T2DM 骨量正常、骨量减少、骨质疏松患者中,IGF-1 逐渐减少,IL-1 β 呈升高趋势,IGF-1、IL-1 β 与 2 型糖尿病 BMD 改变有明显相关关系,提示 IGF-1、IL-1 β 在 2 型糖尿病骨质疏松的发病中起着重要的作用。2 型糖尿病患者随着骨密度的下降,IGF-1 逐渐减少,IL-1 β 逐渐增加。IL-1 β 、IGF-1 可能影响 2 型糖尿病患者骨密度的变化。

【参考文献】

- [1] Cheng MZ, Rawlins SC, Pitsillides AA, et al Human osteoblast proliferative responses to strain and 17 β -estradiol are mediated by the estrogen receptor and the receptor for insulin-like growth factor-I. *J Bone Miner Res* 2002; 17(4): 593-602
- [2] 李晓红. 雌激素对骨质疏松大鼠牙槽骨改建过程中 IL-1 表达的影响. *实用口腔医学杂志*, 2006; 22(5): 684-687
- [3] Dunger DB, Cheetham TD. Growth hormone insulin-like growth factor I axis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Res* 1996; 46: 2-6
- [4] 姚宗良,朱承超,万希琴. 血脂康联合运动治疗有症状性脂肪肝的临床研究. *中国现代医学杂志*, 2006; 16(2): 253-256
- [5] 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; 7: 218-220, 229
- [6] 吴波,韩萍. 老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者与胰岛素样生长因子的相关性. *中国老年学杂志*, 2004; 24(10): 881-883
- [7] 苗懿德,刘杰,苏琳,等. 老年 2 型糖尿病患者骨质疏松与血清 IGF-1、TGF- β 、EGF 水平的关系. *中国老年学杂志*, 2003; 10(23): 666-667
- [8] Zucali JR, Dinarello CA, Oblin DJ, et al Interleukin 1 stimulates fibroblasts to produce granulocyte/macrophage colony-stimulating activity and prostaglandin E₂. *J Clin Invest* 1986; 77(6): 1857
- [9] Kwan Tat S, Padrius M, Thedeyre S, et al IL-6, RANKL, TNF- α , IL-1: Interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15(1): 49
- [10] 安贵峰,屠冠军. 骨质疏松模型骨组织中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达特征. *中国医科大学学报*, 2005; 34(2): 97-99
- [11] 沈静雪,田丰. 肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 在 2 型糖尿病发病及骨密度改变中的作用. *中国实用内科杂志*, 2003; 23(9): 535-536
- [12] 黄萍,刘丰. 老年 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白及尿白蛋白与骨密度变化的分析. *中国骨质疏松杂志*, 2007; 13(4): 267-268
- [13] 费朝霞,张作仕. 糖尿病患者骨密度与胰岛素、糖化血红蛋白、体质量指数的相关性分析. *中国临床康复*, 2004; 8(15): 2898-2899
- [14] 吴波. 老年 2 型糖尿病合并骨质疏松患者与胰岛素样生长因子的相关性. *中国老年学杂志*, 2004; 24(10): 881-883

(收稿日期: 2009-10-20)