

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.21.006

25(OH)D、IL-6、IGF-1 在 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者血浆中的水平*

阳 琰¹, 高 琳^{1△}, 李庆钰², 晏永慧¹, 李显文¹, 陈其荣¹

(1. 遵义医学院附属医院内分泌科, 贵州遵义 563099; 2. 遵义医学院临床技能实验室, 贵州遵义 563099)

[摘要] **目的** 通过观察 2 型糖尿病(T2DM)合并骨质疏松患者血浆 25 羟维生素 D[25(OH)D]、白细胞介素-6(IL-6)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、血脂及胰岛素抵抗(IR)水平,探讨其相互之间的关系。**方法** 将研究对象分为 T2DM 组 120 例、T2DM 合并骨质疏松症(OS)组(T2DM + OS 组)110 例,糖耐量正常者(NGT 组)115 例,空腹抽血测定 25(OH)D、IL-6、胰岛素样生长因子(IGF-1)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),并计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)进行比较分析。**结果** T2DM 组 25(OH)D、IGF-1、HDL-C 低于 NGT 组,而 IL-6、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR 均高于 NGT 组,差异有统计学意义($P < 0.05$); T2DM + OS 组 25(OH)D、IGF-1、HDL-C 低于 NGT 组,而 IL-6、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR 均高于 NGT 组,差异有统计学意义($P < 0.05$); T2DM + OS 组 25(OH)D、IGF-1 低于 T2DM 组,IL-6 均高于 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 HDL-C、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 血浆 25(OH)D、IGF-1 水平降低及 IL-6 水平升高可能是 T2DM 合并骨质疏松的高危因素之一。

[关键词] 白细胞介素 6; 胰岛素样生长因子 I; 糖尿病, 2 型; 骨质疏松; 25 羟维生素 D

[中图分类号] R589 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)21-2898-03

Content of 25(OH)D, IL-6, IGF-1 in patient with Type 2 Diabetes Mellitus complicating Osteoporosis*

Yang Yan¹, Gao Lin^{1△}, Li Qingyu², Yan Yonghui¹, Li Xianwen¹, Chen Qirong¹

(1. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563099, China;

2. Clinical Skill Laboratory, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563099, China)

[Abstract] **Objective** To observe the level of 25-hydroxy vitamin D[25(OH)D], Interleukin-6(IL-6), Insulin-Like Growth Factor-1(IGF-1), blood lipid and insulin resistance(IR) in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) and Osteoporosis. To investigate the relationship of 25(OH)D3 with blood lipid and IR. **Methods** 120 patients with newly diagnosed T2DM group, 110 patients with type 2 diabetes mellitus complicating Osteoporosis(T2DM + os group), 115 individuals with normal glucose tolerance (NGT group, as control) were enrolled. Fasting 25(OH)D, IL-6, IGF-1, HbA1c, total cholesterol(TC), triglyceride(TG), low density lipoprotein(LDL-C), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C) were determined. To compute HOMA-IR and to compare analysis. **Results** The levels of 25(OH)D, IGF-1, HDL-C were more declined in T2DM group than those in NGT group ($P < 0.05$). The levels of IL-6, HbA1c, TC, TG, LDL-C, HOMA-IR were significantly higher in T2DM group than those in NGT group ($P < 0.05$). The levels of 25(OH)D, IGF-1, HDL-C were more declined in T2DM + os group than those in NGT group ($P < 0.05$). The levels of IL-6, HbA1c, TC, TG, LDL-C, HOMA-IR were significantly higher in T2DM + os group than those in NGT group ($P < 0.05$). The levels of 25(OH)D, IGF-1 were more declined in T2DM + OS group than those in T2DM group ($P < 0.05$). The levels of IL-6 were significantly higher in T2DM + OS group than those in T2DM group ($P < 0.05$), the levels of HDL-C, HbA1c, TC, TG, LDL-C, HOMA-IR have no difference comparing T2DM + OS group and T2DM group ($P > 0.05$). **Conclusion** The low levels of 25(OH)D, IGF-1 and high levels of IL-6 is a high risk of type 2 diabetes mellitus complicating osteoporosis.

[Key words] interleukin-6; insulin-like growth factor I; diabetes mellitus, type 2; osteoporosis; 25-hydroxy vitamin D

国外研究发现,血浆中 25 羟维生素 D[25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]水平对未来高血糖状态、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及骨质疏松的发生具有预测作用^[1]。目前糖尿病合并骨质疏松的发生受到了临床医生的广泛关注,但对于糖尿病合并骨质疏松症(osteoporosis, OS)患者血浆中 25(OH)D、

白细胞介素(IL-6)、胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factor-1, IGF-1)关系研究,目前国内外少见相关研究报道,因此,本研究拟通过观察 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并 OS 患者血浆中 25(OH)D、IL-6、IGF-1 水平,旨在探讨 25(OH)D 与 IL-6、IGF-1、血脂、IR 之间的相互关系,可能

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460168);贵州省科学技术基金资助项目[黔科合 J 字 LKZ(2013)19 号];遵义医学院博士启动基金资助项目[(2012)F-574];贵州省优秀科技教育人才省长专项资金项目[黔省专合字(2008)110 号];贵州省科技合作项目[黔科合区域合(2010)7004 号]。作者简介:阳琰(1980—),博士,副教授,主要从事糖尿病及并发症防治研究。△ 通讯作者, Tel: 13595286671; E-mail: lgzymbc@sina.com。

对糖尿病、骨质疏松防治具有非常重要的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入门诊受试者 345 例, T2DM 患者入选标准: (1) 符合 1999 年 WHO 诊断标准的初诊 T2DM 患者; (2) 肝肾功能正常, 无其他严重器质性疾病及糖尿病急性并发症; (3) 未接受过包括饮食、运动疗法在内的任何糖尿病治疗措施。NGT 者入选标准: 符合 2010 年 ADA 诊断标准, 包括经口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 确诊的 NGT 者 [空腹血糖 (FPG) < 5.6 mmol/L 且 OGTT 2 h 血糖 (2 h PG) < 7.8 mmol/L]。排除标准: 患心、肝、肾等脏器疾病及其他内分泌疾病; 近 1 个月内使用过影响糖、脂代谢的药物; 受检前 2 周有明确感染史; 妊娠、哺乳期妇女。其中新诊断 T2DM 患者 (T2DM 组) 120 例, 年龄 (55.50 ± 9.50) 岁, 男 59 例, 女 61 例; T2DM + OS 组 110 例, 年龄 (54.50 ± 8.50) 岁, 男 55 例, 女 55 例; 糖耐量正常者 (NGT 组) 115 例, 年龄 (54.70 ± 9.20) 岁, 男 57 例, 女 58 例, 经 OGTT 证实为正常糖耐量。3 组对象年龄、性别、体质指数 (BMI)、腰臀比 (WHR)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 比较, 差异均无统计意义 ($P > 0.05$)。3 组对象 BMI、WHR、SBP 及 DBP 比较, 见表 1。

表 1 3 组对象一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	T2DM 组 (n=120)	T2DM+OS 组 (n=110)	NGT 组 (n=115)
BMI(kg/m ²)	23.15 ± 2.17	22.97 ± 2.13	22.36 ± 2.18
WHR	0.86 ± 0.06	0.85 ± 0.05	0.83 ± 0.05
SBP(mm Hg)	124.23 ± 17.15	123.31 ± 14.62	120.75 ± 14.52
DBP(mm Hg)	84.21 ± 8.74	83.56 ± 8.52	81.69 ± 9.31

1.2 方法 试验前禁食 12 h, 禁饮 8 h, 抽取空腹肘静脉血测定血脂、FPG, OGTT: 75 g 无水葡萄糖粉, 溶于 300 mL 水混匀, 让受试者次晨空腹口服 (在 5 min 内服完)。用电化学发光法测 25(OH)D (试剂盒购于 Roche Diagnostics GmbH), 试剂盒灵敏度为 0.85 ng/mL, 测量范围为 0.85 ng/mL 到 321.50 ng/mL, 批内差异为 10% ~ 15%, 批间差异为 15% ~ 20%。ELISA 法测定 IL-6、IGF-1, 试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司, 按照试剂盒说明书方法检测。用高效液相色谱法测糖化血红蛋白 (HbA1c); 用直接法测高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-

C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C); 用化学发光法测空腹胰岛素 (FINS) 水平; 用酶法测定胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG); 用葡萄糖氧化酶法测定 FPG; 根据 FPG 和 FINS 水平计算稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = FPG × FINS / 22.5。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件包进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用方差分析和 *t* 检验。多因素分析采用多元逐步回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组各项指标比较 T2DM 组 25(OH)D、IGF-1、HDL-C 低于 NGT 组, 而 IL-6、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR 均高于 NGT 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); T2DM + OS 组 25(OH)D、IGF-1、HDL-C 低于 NGT 组, 而 IL-6、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR 均高于 NGT 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); T2DM + OS 组 25(OH)D、IGF-1 低于 T2DM 组, IL-6 均高于 T2DM 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 HDL-C、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组对象各项指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	T2DM 组 (n=120)	T2DM+OS 组 (n=110)	NGT 组 (n=115)
25(OH)D(ng/mL)	21.20 ± 9.80 ^{ab}	14.70 ± 8.50 ^a	41.60 ± 11.50
IGF-1(μg/L)	4.28 ± 1.35 ^{ab}	1.30 ± 0.21 ^a	8.21 ± 1.24
IL-6(ng/L)	56.75 ± 15.58 ^{ab}	79.82 ± 14.22 ^a	37.23 ± 11.12
HbA1c(%)	8.28 ± 2.34 ^{ab}	6.21 ± 1.19 ^a	4.35 ± 0.78
TC(mmol/L)	6.67 ± 1.56 ^{ab}	5.68 ± 1.48 ^a	4.24 ± 0.79
TG(mmol/L)	4.54 ± 1.79 ^{ab}	4.65 ± 1.81 ^a	1.28 ± 0.48
LDL-C(mmol/L)	4.27 ± 0.64 ^{ab}	4.38 ± 0.65 ^a	2.34 ± 0.58
HDL-C(mmol/L)	0.85 ± 0.23 ^{ab}	0.75 ± 0.32 ^a	1.67 ± 0.43
FINS(mU/L)	24.42 ± 12.67 ^{ab}	15.89 ± 12.32 ^a	7.42 ± 3.21
FPG(mmol/L)	9.89 ± 2.19 ^{ab}	6.45 ± 0.32 ^a	5.12 ± 0.27
2hPG(mmol/L)	15.32 ± 3.78 ^{ab}	9.45 ± 1.76 ^a	5.34 ± 0.87
HOMA-IR	4.98 ± 2.38 ^{ab}	2.27 ± 1.38 ^a	1.89 ± 0.65

^a: $P < 0.05$, 与 NGT 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 T2DM + OS 组比较。

表 3 校正胰岛素敏感性前后 25(OH)D 与各指标的相关系数 (*r*) 及偏相关系数 (*r'*)

相关系数	IGF-1	IL-6	HDL-C	TG	TC	LDL-C	HOMA-IR	HbA1c	BMI	WHR
<i>r</i> _{25(OH)D}	0.432 ^a	-0.413 ^a	0.317 ^a	-0.419 ^a	-0.373 ^a	-0.421 ^b	-0.378 ^a	-0.328 ^a	-0.432 ^a	-0.415 ^a
<i>r'</i> _{25(OH)D}	0.448 ^a	-0.315 ^a	0.368 ^a	-0.365 ^a	-0.357	-0.475 ^b	-0.356 ^b	-0.324 ^a	-0.424 ^a	-0.345 ^a
<i>P</i>	0.032	0.032	0.026	0.029	0.042	0.003	0.004	0.037	0.027	0.031

2.2 25(OH)D 与各相关指标的多元回归分析 Pearson 相关分析结果提示, 25(OH)D 水平与性别、年龄、血压的相关性无统计学意义 ($P > 0.05$); 与血清 IGF-1、HDL-C 呈正相关 ($r = 0.435, 0.321, P < 0.05$); 与 IL-6、HbA1c、HOMA-IR、BMI、WHR、TC、TG、LDL-C 均呈负相关 ($r = -0.413, -0.328, -0.378, -0.432, -0.415, -0.373, -0.419,$

$-0.421, P < 0.05$)。以 25(OH)D 为应变量, IGF-1、IL-6、HbA1c、HOMA-IR、BMI、WHR、TC、TG、LDL-C、HOMA-B、HDL-C 为自变量行多元逐步回归分析显示, 25(OH)D 的独立影响因素为 IGF-1、IL-6、HbA1c、TG、WHR、HOMA-IR ($\beta = 0.425, -0.513, -0.465, -0.353, -0.416, -0.432, P < 0.05$)。校正胰岛素敏感性后, 25(OH)D 与 IL-6、HbA1c、HO-

MA-IR、BMI、WHR、TC、TG、LDL-C 仍均呈负相关 ($r = -0.315, -0.324, -0.356, -0.424, -0.345, -0.357, -0.365, -0.475, P < 0.05$); 25(OH)D 与 IGF-1、HDL-C 仍正相关 ($r = 0.448, 0.368, P < 0.05$)。多元逐步回归分析显示, IGF-1、IL-6、HOMA-IR 是 25(OH)D 的独立相关因素 ($\beta = 0.547, -0.375, -0.282, P < 0.05$)。多元回归方程为: $Y_{25(OH)D} = 73.451 + 24.215 X_{IGF-1} - 33.424 X_{IL-6} - 39.351 X_{HOMA-IR}$, 见表 3。

3 讨论

糖尿病在全世界范围内呈增高趋势,其慢性并发症严重危害着患者的健康,而骨质疏松被认为是其慢性并发症之一。但 T2DM 患者的骨密度变化尚无统一认识,不同研究及试验报道的 T2DM 患者中骨密度变化情况存在争议^[1]。因此,研究 T2DM 合并骨质疏松患者血浆中相关指标变化及其相关关系,对于防治糖尿病合并 OS 具有非常重要的意义。

IL-6 具有多种功能的细胞因子,一方面诱发 IR,另一方面在骨质疏松的发病中起一定的作用。IGF-1 不仅在骨骼生长发育、骨密度维持方面起作用,还与胰岛素敏感性密切相关^[2]。血清 25(OH)D 水平与 T2DM 的患病率成负相关^[3-4],维生素 D 缺乏者更易患骨质疏松及糖尿病^[5-7]。血浆中 25(OH)D 降低与 TR、T2DM 密切相关,补充维生素 D 后可以明显改善血糖及炎症因子^[8-10]。糖尿病患者中 IGF-1 水平明显降低,低水平的 IGF-1 是骨质疏松的危险因素^[11-12],说明 IGF-1 可能具有早期预测糖尿病患者发生骨质疏松的作用。本研究发现, T2DM 组 25(OH)D、IGF-1、HDL-C 低于 NGT 组,而 IL-6、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR 均高于 NGT 组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); T2DM + OS 组 25(OH)D、IGF-1 低于 T2DM 组,IL-6 均高于 T2DM 组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),而 HDL-C、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与文献^[13]研究结果相一致。本研究还发现,25(OH)D 水平与血清 IGF-1、HOMA-B、HDL-C 呈正相关;与 IL-6、HbA1c、HOMA-IR、BMI、WHR、TC、TG、LDL-C、FFA、2h FFA 均呈负相关,多元逐步回归分析显示 IGF-1、IL-6、HOMA-IR 是 25(OH)D 的独立相关因素。

T2DM 产生骨质疏松的原因可能是:长期高血糖状态,糖基化终末化产物(AGEs)的蓄积,胰岛素相对不足或胰岛素敏感性降低^[13]。高血糖可导致渗透性利尿,使血清磷、钙水平降低,而低血钙及低血镁又促使甲状旁腺功能亢进,使得甲状旁腺素分泌增多,破骨细胞活性增强,从而使磷、钙动员增加,骨质脱钙,骨密度下降,最终导致骨质疏松。此外,高血糖环境能抑制细胞对钙的摄取,使矿化结节中沉积的钙质减少,最终导致骨密度下降^[14]。同时,高血糖抑制 25(OH)D、IGF-1 的合成和释放,促进 IL-6 合成和释放,使 IL-6 增加,25(OH)D、IGF-1 减少,使成骨细胞的活性降低,降低骨胶原形成,促进骨胶原的降解,最终导致骨质疏松。T2DM 合并骨质疏松患者血浆中 25(OH)D、IGF-1 明显降低,IL-6 明显升高,因此,升高血浆中 25(OH)D、IGF-1 水平,降低 IL-6 水平,对于防治 T2DM、OS 可能有一定的作用,但对其具体分子机制有待进一步研究探索。

参考文献

[1] Issa C, Zantout MS, Azar ST. Osteoporosis in men with

diabetes mellitus[J]. J Osteoporos, 2011, 2011: 651867.

- [2] Shpakov AO. The role of alterations in the brain signaling systems regulated by insulin, IGF-1 and leptin in the transition of impaired glucose tolerance to overt type 2 diabetes mellitus[J]. Tsitologiya, 2014, 56(11): 789-799.
- [3] Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10(3): 185-197.
- [4] El Lithy A, Abdella RM, El-Faissal YM, et al. The relationship between low maternal serum vitamin D levels and glycemic control in gestational diabetes assessed by HbA1c levels; an observational cross-sectional study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2014, 14(4): 362.
- [5] Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults[J]. Diabetes Care, 2005, 28(5): 1228-1230.
- [6] 马远方, 高桦, 邱明. 2 型糖尿病患者病程长短与骨密度和骨代谢指标关系的研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2011, 19(1): 60-61.
- [7] Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkoutouvas A, et al. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2 [J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2013, 4(4): 122-128.
- [8] Cimбек A, Gürsoy G, Kirnap NG, et al. Relation of obesity with serum 25 hydroxy vitamin D3 levels in type 2 diabetic patients[J]. J Res Med Sci, 2012, 17(12): 1119-1123.
- [9] Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective[J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(7): 720-755.
- [10] Nasri H, Behradmanesh S, Maghsoudi AR, et al. Efficacy of supplementary vitamin D on improvement of glycemic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus; a randomized double blind clinical trial [J]. J Renal Inj Prev, 2013, 3(1): 31-34.
- [11] Moyer-Mileur LJ, Slater H, Jordan KC, et al. IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 2 diabetes [J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(12): 1884-1891.
- [12] Yamaguchi T, Sugimoto T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus [J]. Endocrine Journal, 2011, 58(8): 613-624.
- [13] 阮园马, 建华. 2 型糖尿病与骨质疏松相关因素研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 23(11): 4778-4780.
- [14] Balint E, Szabo P, Marshall CF, et al. Glucose-induced inhibition of in vitro bone mineralization [J]. Bone, 2001, 28(1): 21-28.

(收稿日期: 2015-01-08 修回日期: 2015-03-08)