

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.04.07

❖ 临床研究 ❖

IGF-1 及 SHBG 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关关系

张敏¹, 马卫国¹, 李蓉², 邸丽改³, 李亚¹, 谢传庆¹, 殷小红¹

(西安医学院第一附属医院, 1. 内分泌科; 2. 眼科; 3. 呼吸与危重症医学科, 陕西 西安 710077)

【摘要】目的: 探讨血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 及性激素结合球蛋白 (SHBG) 与 2 型糖尿病视网膜病变 (DR) 的相关关系。**方法:** 根据是否存在视网膜病变, 将 185 例 2 型糖尿病 (T2DM) 患者分为糖尿病视网膜病变组 (DR 组, $n = 87$) 组和非糖尿病视网膜病变组 (NDR 组, $n = 98$); 另选 80 名同期口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 血糖正常者作为正常对照组 (NC 组)。比较三组空腹血清 IGF-1 及 SHBG 水平差异, 分析二者及其与年龄、体重指数 (BMI)、IGF-1、SHBG、空腹血糖 (FBG)、OGTT 2h 血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、空腹 C 肽、餐后 2h C 肽 (2h C 肽)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 等指标的相关性。**结果:** DR 组及 NDR 组空腹血清 IGF-1 及 SHBG 水平均低于 NC 组 (均 $P < 0.05$), 且 DR 组 IGF-1 水平低于 NDR 组, SHBG 水平高于 NDR 组 (均 $P > 0.05$)。相关性分析结果显示, IGF-1 与空腹 C 肽、2h C 肽呈正相关 ($r = 0.327, r = 0.207, P < 0.05$); 与年龄、SHBG、OGTT 2h 血糖呈负相关 ($r = -0.275, r = -0.372, r = -0.184, P < 0.05$); SHBG 与 IGF-1、BMI、HbA1c、FBG、空腹 C 肽、TG 呈负相关 ($r = -0.372, r = -0.437, r = -0.214, r = -0.313, r = -0.419, r = 0.291, P < 0.05$)。多元线性回归分析结果显示, IGF-1 与 SHBG 呈负相关 ($\beta = -0.321, P = 0.017$)。**结论:** DR 血清 IGF-1 及 SHBG 水平降低, 且二者及其与其他多种因素存在相关性, 可能在 DR 的发生发展中有一定作用。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 胰岛素样生长因子 1; 性激素结合球蛋白; 糖化血红蛋白

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Relationship between IGF-1, SHBG and type 2 diabetic retinopathy

ZHANG Min¹, MA Wei-guo¹, LI Rong², DI Li-gai³, LI Ya¹, XIE Chuan-qing¹, YIN Xiao-hong¹

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Ophthalmology; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, Shaanxi, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship between serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1), sex hormone binding globulin (SHBG) and type 2 diabetic retinopathy (DR). **Methods:** 185 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were divided into diabetic retinopathy group (DR group, $n = 87$) and non-diabetic retinopathy group (NDR group, $n = 98$) according to the presence or absence of retinopathy, another 80 patients with normal blood glucose during oral glucose tolerance test (OGTT) were selected as normal control group (NC group). Fasting serum IGF-1 and SHBG levels were compared among the three groups, and their correlation with age, body mass index (BMI), IGF-1, SHBG, fasting blood glucose (FBG), OGTT 2h blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), fasting C peptide, 2h postprandial C peptide (2h C peptide), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and other indicators was analyzed. **Results:** The fasting serum IGF-1 and SHBG levels in the DR and NDR groups were lower than those in the NC group ($P < 0.05$). IGF-1 level in DR group was lower than that in NDR group, SHBG level was higher than that in NDR group (all $P > 0.05$). Correlation analysis showed that IGF-1 was positively correlated with fasting C peptide and 2hC peptide ($r = 0.327, r = 0.207, P < 0.05$), it was negatively correlated with age, SHBG and OGTT 2h blood glucose ($r = -0.275, r = -0.372, r = -0.184, P < 0.05$). SHBG had a negative correlation with IGF-1, BMI, HbA1c, FBG, fasting C peptide, TG ($r = -0.372, r = -0.437, r = -0.214, r = -0.313, r = -0.419, r = 0.291, P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that IGF-1 was negatively correlated with SHBG ($\beta = -0.321, P = 0.017$). **Conclusion:** The serum levels of IGF-1 and SHBG in DR are decreased, and they are correlated with other factors, which may play a role in the occurrence and development of DR.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Insulin-like growth factor-1 (IGF-1); Sex hormone binding globulin (SHBG); Glycated hemoglobin

基金项目: 陕西省教育厅基金资助项目(2013JK0781); 西安医学院第一附属医院科研基金资助项目(XYFY2015-1); 西安市科技厅自然科学基金项目(201805094yx2SF28(12))。

作者简介: 张敏(1985-), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: zhangmin2563@163.com

通讯作者: 李亚, 博士。E-mail: yaliya19@163.com

随着现代社会经济的快速发展及人民生活水平的提高,糖尿病发病率呈快速增加趋势。目前,全球糖尿病患者人数在2017年达4.25亿,预计2045年可达6.29亿^[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者常见且严重的微血管病变,因视网膜神经元及视网膜脉管系统变性,是糖尿病患者进行性视网膜疾病和失明的重要因素^[2]。

胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)对组织细胞有胰岛素样作用,其相对分子质量为 $7\ 649 \times 10^3$,是一种单链多肽,由肝脏分泌及合成,受生长激素(GH)调节^[3]。IGF-1与胰岛素同源性升高,IGF-1水平改变与胰岛素抵抗及糖尿病发展有关。近来研究^[4]发现,糖尿病患者IGF-1水平低于非糖尿病者,且不论是否存在肥胖,2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)都与较低水平的IGF-1相关。已有研究^[5-6]证实,IGF-1与内分泌代谢疾病有关,且与T2DM的胰岛素抵抗也存在相关性。此外,IGF-1可激活视网膜再生常见的信号通路^[7],在视网膜中是一种有效的促血管生成因子,其在DR中的作用备受关注。老年糖尿病患者血清IGF-1下降,故增生性DR患病率低于年轻者^[8]。武银铃等^[9]则认为,DR患者血清IGF-1水平明显升高。性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)是一种在肝细胞内合成的糖蛋白,可调节血中生物活动的性激素浓度和组织细胞功能。循环SHBG与全身代谢密切相关,可预测胰岛素抵抗和糖尿病^[10]。有报道显示,SHBG水平低的男性患T2DM的风险比SHBG水平高的男性高四倍^[11]。目前,关于IGF-1在DR患者中的水平及其与余指标的相关性仍未明确,且鲜见针对IGF-1与SHBG关系的相关报道。本研究旨在探讨DR患者血IGF-1、SHBG水平及相关影响因素,探讨其在DR风险预测中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年9月至2019年6月于西安医学院第一附属医院内分泌科住院的185例T2DM患者为研究对象,根据是否存在视网膜病变分为糖尿病视网膜病变组(DR组, $n=87$)组和非糖尿病视网膜病变组(NDR组, $n=98$)。其中,DR组男性48例,女性39例;年龄(56.09 ± 1.2)岁;病程(14.32 ± 0.78)年。NDR组中,男性46例,女性52例;年龄(55.22 ± 1.36)岁;病程(6.62 ± 0.6)年。另选80名同期口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)血糖正常者作为正常对照组(NC组),

其中男性37名,女性43名;年龄(53.05 ± 1.69)岁。纳入标准:糖尿病符合2010年ADA糖尿病诊断标准及分型^[12],DR的诊断依据全国眼底病协作组制定的DR诊断标准^[13]。

1.2 方法

所有受试对象均禁食10h后清晨空腹肘正中静脉采血5mL,其中2mL于3000rpm离心10min,分离血清并分装于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中保存备用。葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG);酶法检测血清生化指标血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL);化学发光法检测血清胰岛素及C肽;全自动高效液相色谱仪测定全血糖化血红蛋白(HbA1c);ELISA法检测血清IGF-1及SHBG水平。OGTT、胰岛素及C肽释放试验的操作方法如下:受试者禁食10h后采血测定血糖、胰岛素及C肽水平,然后口服溶于250~300mL水中的75g无水葡萄糖粉,再次采血分别测定服糖后0.5h、1h、2h血糖、胰岛素及C肽水平。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)采用稳态模式评估法(homeostasis model assessment, HOMA),公式为: $\text{HOMA-IR} = [\text{FBG水平}(\text{mmol/L}) \times \text{空腹胰岛素(FINS)水平}(\text{mIU/L}) / 22.5]$ 。体重指数(IBM)的计算公式为: $\text{BMI}(\text{Kg/m}^2) = [\text{体重} / \text{身高}^2]$ 。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用 t 检验;IGF-1及SHBG水平与各研究因素的相关性采用Person相关分析;IGF-1与SHBG的相关性采用多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

三组研究对象一般资料比较,结果显示,DR组和NDR组FBG、HbA1c均高于NC组($P < 0.05$),且DR组HbA1c高于NDR组($P < 0.05$);NDR组2h FINS低于DR组和NC组($P < 0.05$);NDR组和DR组HDL低于NC组($P < 0.05$);DR组和NDR组2h C肽、TC、LDL低于NC组($P < 0.05$),且DR组空腹C肽、TC、LDL低于NDR组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 各组空腹血清IGF-1、SHBG水平比较

DR组和NDR组空腹血清IGF-1、SHBG水平低于NC组($P < 0.05$),且DR组IGF-1水平低于NDR组($P > 0.05$),SHBG水平高于NDR组($P > 0.05$)。见表2。

2.3 血清IGF-1、SHBG水平与临床各指标的相关性

Person相关分析结果显示,IGF-1与空腹C肽、

2 h C 肽呈正相关($r=0.327, r=0.207, P<0.05$); 与年龄、SHBG、OGTT 2h 血糖呈负相关($r=-0.275, r=-0.372, r=-0.184, P<0.05$)。SHBG 与 IGF-1、BMI、HbA1c、FBG、空腹 C 肽、TG 呈负相关($r=-0.372, r=-0.437, r=-0.214, r=-0.313, r=-0.419, r=0.291, P<0.05$), 与年龄、HDL 呈正相关($r=0.232, r=0.407, P<0.05$)。

表 1 各组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	NC 组($n=80$)	NDR 组($n=98$)	DR 组($n=87$)
BMI(Kg/m ²)	25.40 ± 0.67	24.98 ± 0.52	24.71 ± 0.41
FBG(mmol/L)	5.52 ± 0.99	7.45 ± 0.3 *	7.5 ± 0.33 *
FINS(mU/L)	10.82 ± 1.07	9.05 ± 0.85	8.35 ± 0.76
2 h FINS(mU/L)	89.76 ± 8.42	45.87 ± 4.10 [△]	67.36 ± 26.45
C 肽(ng/mL)	2.30 ± 0.13	2.20 ± 0.15	1.83 ± 0.15 **
2 h C 肽(ng/mL)	10.28 ± 0.55	6.03 ± 0.37 *	5.60 ± 0.50 *
HOMA-IR	2.72 ± 0.31	3.10 ± 0.33	2.91 ± 0.32
HbA1c(%)	5.67 ± 0.81	7.27 ± 1.84 *	7.96 ± 0.20 **
TC(mmol/L)	4.71 ± 0.17	4.46 ± 0.14 *	4.20 ± 0.15 **
TG(mmol/L)	1.39 ± 0.12	1.99 ± 0.17 *	1.69 ± 0.17
LDL(mmol/L)	2.96 ± 0.14	2.68 ± 0.13 *	2.52 ± 0.11 **
HDL(mmol/L)	1.34 ± 0.05	1.07 ± 0.06 *	1.09 ± 0.05 *

* $P<0.05$,与 NC 组相比;# $P<0.05$,与 NDR 组相比;△ $P<0.05$,分别与 NC 组和 DR 组相比。

表 2 各组空腹血清 IGF-1、SHBG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	NC 组($n=80$)	NDR 组($n=98$)	DR 组($n=87$)
IGF-1(ng/mL)	167.90 ± 9.1	143.6 ± 6.1 *	138.24 ± 8.01 **
SHBG(nmol/L)	36.19 ± 2.59	29.75 ± 2.12 *	31.95 ± 2.53 *

* $P<0.05$,与 NC 组相比;# $P<0.05$,与 NDR 组相比。

2.4 血清 IGF-1 水平与 SHBG 水平的相关性

以 IGF-1 为应变量,病程、年龄、BMI、空腹血糖、空腹胰岛素、空腹 C 肽、HbA1c、HOMA-IR、TC、TG、HDL-C、LDL、SHBG 为协变量进行多元线性回归分析,结果显示,血清 IGF-1 水平与 SHBG 水平呈负相关($\beta=-0.321, P=0.017$)。见表 3。

表 3 血清 IGF-1 水平与 SHBG 水平的相关性

变量	偏回归系数	标准误	β 值	t 值	P 值	95% CI
常数项	233.162	68.323		3.173	0.002	62.102 ~ 345.686
SHBG	-0.990	0.415	-0.321	-2.441	0.017	-1.750 ~ -0.109

3 讨论

IGF-1 具有促有丝分裂作用,是种多功能细胞增殖调控因子,具有类似胰岛素的作用^[14-15],可调节胰腺 β 细胞的胰岛素分泌^[16],与糖尿病关系密

切。DR 属于细胞增殖性疾病,故 IGF-1 作为调控增殖的细胞因子可能参与 DR 的发生发展。有研究^[8]报道,在近似的糖尿病患病时间内,老年糖尿病患者的增生性 DR 患病率低于年轻患者,这可能与老年患者中检测到的 IGF-1 水平降低有关。

IGF-1 可以增加视网膜胶原酶形成,又能促使细胞增殖,使新生血管形成,进而导致增生性视网膜病变出现^[17]。有研究者^[18]重点评估了增生性糖尿病性视网膜病变(PDR)患者视网膜前膜和外周血单个核细胞中 IGF-1、IGF-1R 和 IGF-BP3 mRNA 的水平,结果发现,在视网膜前膜(ERM)中,糖尿病患者的 IGF-1 和 IGF-1R mRNA 水平高于非糖尿病患者。为了解 IGF-1 如何影响 DR,本研究测定了 DR 组及 NDR 组患者 IGF-1 及相关生化指标,结果发现,两组患者 IGF-1 水平均较 NC 组下降,且 DR 组低于 NDR 组,提示低水平 IGF-1 可能在糖尿病视网膜病变中起重要作用。亦有报道^[19]显示,具有高风险的胰岛素抵抗、代谢综合征及 T2DM 患者伴有低 IGF-1 水平。但血清 IGF-1 水平无论低还是高,都与胰岛素抵抗有关^[20]。IGF-1 与胰岛素敏感性、FPG、FINS 及 HbA1c 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,提示胰岛素敏感性、FBG、FINS 与 HbA1c 可能为 IGF-1 水平的独立危险因素, HDL-C 为独立保护因素^[21]。Song 等^[22]则认为, T2DM 患者 IGF-1 水平与 HDL-C 正相关。本研究发现, DR 组及 NDR 组血 HDL-C 低于 NC 组,但未发现 IGF-1 与 HDL-C 有明显相关性,而 IGF-1 与空腹 C 肽及 2 h C 肽呈正相关,与 OGTT 2 h 血糖呈负相关,提示随着血糖升高及胰岛功能减退血清 IGF-1 降低,进一步验证了 DR 患者血清 IGF-1 水平降低。

低水平的 SHBG 人群若携带 SNPrs6259,则易患 T2DM^[23]。Winters 等^[24]发现,人体肝脏组织 SHBG-mRNA 及循环 SHBG 水平与 HOMA-IR 呈负相关。敖娜等^[25]研究提示,随着 SHBG 水平下降, DR 患病率上升,低浓度 SHBG 可能是 DR 发生的独立危险因素之一。本研究发现, NDR 组及 DR 组 SHBG 均低于对照组,且 SHBG 与 HbA1c、FBG、空腹 C 肽呈负相关关系,提示低水平 SHBG 可能参与 DR 的发生发展。同时,本研究 IGF-1 为应变量进行多元线性回归分析显示 SHBG 进入方程,表明 IGF-1 与 SHBG 呈负相关。

综上所述, IGF-1 与 SHBG 在糖网病变的发生和发展可能具有正向或负向作用,对于建立健全 DR 的预测和诊断具有重要检验价值。

参考文献

[1] Global diabetes overview (8rd ed) [M]. Brussels: International

- Diabetes Federation, 2017.
- [2] Hernandez C, Bogdanov P, Corraliza L, *et al.* Topical administration of GLP-1 receptor agonists prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(1): 172 - 187.
- [3] Higashi Y, Sukhanoy S, Anwar A, *et al.* Aging, atherosclerosis, and IGF-1[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(6): 626 - 639.
- [4] Aleidi SM, Shayeb E, Bzour J, *et al.* Serum level of insulin-like growth factor-I in type 2 diabetic patients; impact of obesity[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2019, 39(1): 1 - 8.
- [5] Li T. Correlation between IGF-1 and insulin resistance and its effect on type 2 diabetes complicated with osteoporosis[J]. *Journal of South-east University (Medical Sciences)*, 2017, 36(4): 629 - 632.
- [6] Usuki S, Tsai YY, Morikawa K, *et al.* IGF-1 induction by acylated steryl β -glucosides found in a pre-germinated brown rice diet reduces oxidative stress in streptozotocin-induced diabetes[J]. *The Public Library of Science*, 2011, 6(12): e28693.
- [7] Wan J, Zhao XF, Vojtek A, *et al.* Retinal injury, growth factors, and cytokines converge on β -catenin and pStat3 signaling to stimulate retina regeneration[J]. *Cell Rep*, 2014, 91(1): 285 - 297.
- [8] Zhang S, Wang J, Song C, *et al.* Lower prevalence of proliferative diabetic retinopathy in elderly onset patients with diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 125: 47 - 52.
- [9] 武银铃, 叶小珍, 卢斌, 等. 2 型糖尿病患者视网膜病变与血清胰岛素样生长因子-1 的相关性研究[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(2): 163 - 165.
- [10] Wang Q, Kangas AJ, Soininen P, *et al.* Sex Hormone-Binding Globulin Associations With Circulating Lipids and Metabolites and the Risk for Type 2 Diabetes: Observational and Causal Effect Estimates[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 623 - 637.
- [11] Hu J, Zhang A, Yang S, *et al.* Combined Effects of Sex Hormone-Binding Globulin and Sex Hormones on Risk of Incident Type 2 Diabetes[J]. *J Diabetes*, 2016, 8(4): 508 - 515.
- [12] 向红丁, 张化冰. ADA: 糖尿病医学诊治标准[J]. *中国糖尿病杂志*, 2010, 18(3): 164 - 171.
- [13] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014)[J]. *中国眼科杂志*, 2014, 50(11): 851 - 865.
- [14] LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(3): 302 - 310.
- [15] 沈露, 王倩, 潘士勇, 等. 老年糖尿病患者的相关知识掌握情况调查[J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(3): 286 - 288.
- [16] Mancuso E, Mannino GC, Fatta CD, *et al.* Insulin-like growth factor-1 is a negative mod-ulator of glucagon secretion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51719 - 51732.
- [17] Chen HS, Wu TE, Hsiao LC, *et al.* Interaction between glycaemic control and serum insulin-like growth factor 1 on the risk of retinopathy in type 2 diabetes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(4): 447 - 454.
- [18] Romaniuk D, Kimsa MW, Strzalka-Mrozik B, *et al.* Gene expression of IGF-1, IGF-1R, and IGF-BP3 in epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy: preliminary study[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, Doi: 10. 1155/2013/986217.
- [19] Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, *et al.* IGF-I/IGFBP-3 ratio: a mechanistic insight into the metabolic syndrome[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 116(6): 507 - 512.
- [20] Friedrich N, Thuesen B, Jrgensen T, *et al.* The association between IGF-I and insulin Resistance: a general population study in Danish adults[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(4): 768 - 773.
- [21] 庞慧, 高玉敏, 赵燕平, 等. 2 型糖尿病患者胰岛素样生长因子 1 水平及相关影响因素[J]. *科学技术与工程*, 2019, 19(12): 90 - 96.
- [22] Song X, Teng J, Wang A, *et al.* Positive correlation between serum IGF-1 and HDL-C in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 118: 44 - 49.
- [23] Wu TS, Hammond GL. Naturally occurring mutants inform SHBG structure and function[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(7): 1026 - 1038.
- [24] Winters SJ, Gogineni J, Karegar M, *et al.* Sex hormone-binding globulin gene expression and insulin resistance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): e2780 - e2788.
- [25] 敖娜, 李凤英, 杨晶, 等. 血清性激素结合球蛋白与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性分析[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(2): 191 - 194.

(收稿日期: 2020 - 10 - 26

修回日期: 2020 - 12 - 15)