

# 台灣基層糖尿病學會

## 糖尿病醫學新知-期刊摘錄

李氏聯合診所

曾建銘 營養師

中文題目：類胰島素生長因子-1 在糖尿病視網膜病變與黃斑水腫中的角色與診斷潛力探討

英文題目：The Role and Diagnostic Potential of Insulin-like Growth Factor 1 in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema

作者：Malepati, A., & Grant, M. B.

出處：Int J Mol Sci. 2025 Apr 22;26(9):3961

### 摘要

糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 是一種慢性代謝性疾病，以高血糖為特徵，進而導致大、小血管併發症，包括嚴重的眼部損傷，例如糖尿病視網膜病變 (Diabetic Retinopathy, DR) 與糖尿病黃斑水腫 (Diabetic Macular Edema, DME)。

DR 與 DME 的致病機轉涉及多重因素，其中包括高血糖所引發的血管與神經異常，以及局部與系統性的慢性發炎反應。研究指出，生長激素 (Growth Hormone, GH) 與類胰島素生長因子-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1) 在 DR 與 DME 的發生與進展過程中扮演關鍵角色，其機制多樣且複雜。

本篇綜論旨在系統性回顧 IGF-1 於 DR 與 DME 病理過程中的多種角色與分子訊息傳導途徑，說明其效應可能具有雙面性，視疾病病程與組織環境而定，可能產生病理性促進作用，亦可能具保護功能。

另進一步探討 IGF-1 在調控發炎反應中的關鍵機制，並分析與其他訊息分子之間的交互作用如何影響發炎路徑。評估血清 IGF-1 在臨床上作為 DR 與 DME 進展指標之潛在價值。

最後，整理目前與 IGF-1 相關的 DR 與 DME 治療策略，探討未來可能的創新治療靶點與藥物傳遞技術。透過對 IGF-1 參與 DR 與 DME 病程的深入理解，強調 IGF-1 在診斷與治療上的應用潛力，並為改善此類視網膜病變的臨床管理提供新的方向。

### 一、糖尿病盛行趨勢 (The Diabetes Mellitus Epidemic)

糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 是一種使人衰弱 (debilitating) 的疾病，目前在美國影響約 11.6% 人口。估計約有 3840 萬人患有糖尿病，其中 2970 萬為已診斷

病例，870 萬人尚未被診斷。成人糖尿病的總盛行率在過去二十年間大幅上升，構成全球性公共衛生危機。美國糖尿病的總支出估計達 4129 億美元，反映出其對個人與社會皆造成沉重的經濟與健康負擔。

(與眼睛病變論述相關性小)

## 二、糖尿病的眼部併發症 (Ocular Complications of Diabetes)

糖尿病會引發多種眼部病變，包括 DR、DME、糖尿病視神經病變、青光眼與白內障等。DR 是美國工作年齡人口失明的主要原因之一，估計有 960 萬名糖尿病個案 (約占 26.4%) 罹患 DR。

DR 為糖尿病最常見的微血管併發症，其病程與持續性高血糖、血管內皮功能障礙及神經退化等神經血管損傷有關。可分為非增殖性 DR (NPDR) 與增殖性 DR (PDR)。

高血糖會損傷視網膜微血管，造成血管壁膨出形成微血管瘤，進而破裂導致視網膜內出血。血管壁變弱與血液-視網膜屏障 (blood-retinal barrier; BRB) 破壞使液體與脂質滲漏，尤其聚積於黃斑部位，形成黃斑水腫 (DME)，導致視力喪失。這些液體消退後，常遺留硬性脂質滲出物。

NPDR 進一步造成血管阻塞與神經纖維層缺血，出現棉絮斑。其可分為輕度、中度、重度與極重度四個亞型，依微血管瘤、出血、脂質滲出、微血管異常與棉絮斑等指標分級。若缺血持續，將誘導異常新生血管形成，即轉為 PDR。

PDR 的新生血管因缺乏緊密連結，易於滲漏與破裂，可能造成玻璃體出血與視網膜牽拉性裂孔或剝離，最終導致失明。因此，早期偵測與全面性管理對於預防 DR 與 DME 的進展至關重要。

## 三、IGF-1 於 DR 與 DME 病理機轉中的角色 (Pathogenesis and the Role of IGF-1 in DR and DME)

DR 與 DME 的致病機轉相當複雜，涉及代謝異常、血管新生、慢性發炎與視網膜神經退化。IGF-1 在其中的角色尚未被完全闡明。研究顯示，IGF-1 及其受體在視網膜血管內皮細胞與神經細胞中均有表現，且其表達受缺氧與高血糖狀態調控。

### IGF-1 在糖尿病視網膜病變 (DR) 與黃斑水腫 (DME) 中的病理性作用

IGF-1 透過多條訊號路徑影響血管與血液-視網膜屏障 (BRB)，進而促進 DR/DME 的進展：1. 血管新生與穩定化：IGF-1  $\rightarrow$  PI3K/Akt  $\rightarrow$  HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B/AP-1  $\rightarrow$  上調 VEGF，接著，VEGF 透過 ERK 活化促進血管新生並維持其穩定性。2. 血液-視網膜屏障破壞：IGF-1  $\rightarrow$  SHPS-1 磷酸化 + SHPS-1/IAP 結合  $\rightarrow$  Akt/MAPK 活化，導致 Claudin-1 表現下降  $\rightarrow$  BRB 結構鬆動  $\rightarrow$  滲透性升高。3. 微血管結構異常：IGF-1 過度表現  $\rightarrow$  血管基底膜增厚、周細胞脫落、微血管異常。4. 膠質細胞參與：Müller glia 經由 IGF-1/VEGF 路徑參與血管新生調控(圖 1)。

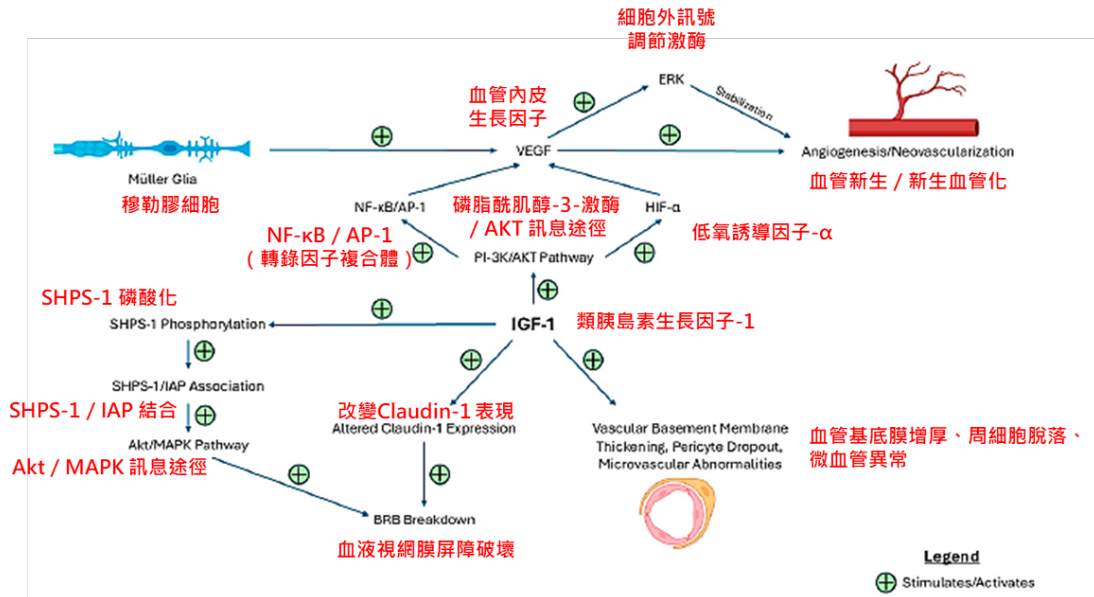


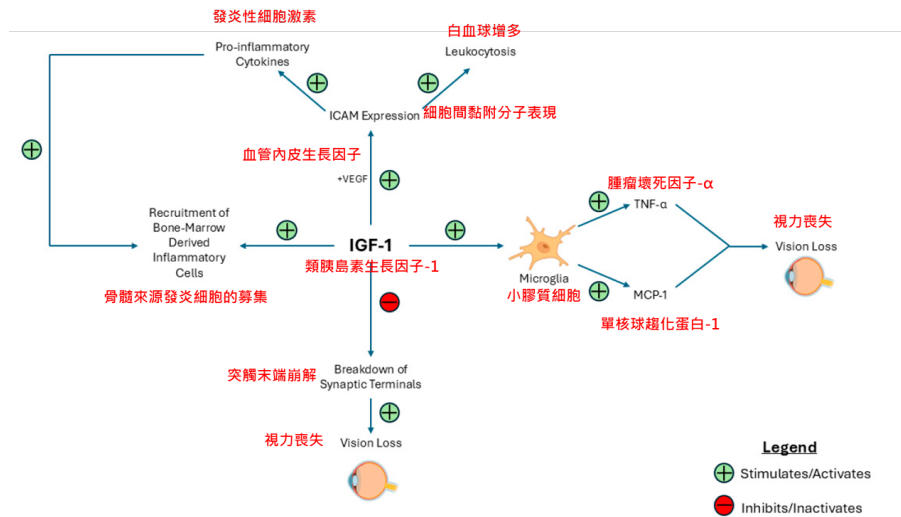
圖 1. IGF-1 在 DR 與 DME 中增強病理反應。IGF-1 參與血液-視網膜屏障

(BRB) 功能障礙、視網膜微血管異常與新生血管形成的分子途徑。IGF-1 可活化多種訊號路徑，包括 PI-3K/AKT 與 SHPS-1，導致跨膜蛋白表現改變、VEGF 誘導與血管結構變化。縮寫：BRB = 血視網膜屏障；ERK = 細胞外訊號調節激酶；IAP = 整合素相關蛋白；SHPS-1 = Src 同源區 2 結構域含蛋白酪胺酸磷酸酶受質 1。

**IGF-1 在糖尿病視網膜病變與黃斑水腫中的保護作用。** IGF-1 不僅參與血管新生，也具有神經保護與修復功能：1.神經保護與光感受器存活，IGF-1→PI3K/Akt 路徑→抑制 Caspase-3→降低細胞凋亡。2.Somatostatin 輔助活化 PI3K/Akt，增強神經保護效果。3.視網膜修復與細胞再生，IGF-1→介導 IL-4 與 BDNF (促進神經營養)；IGF-1→MAPK/ERK、JNK 路徑→促進視網膜細胞增生；IGF-1 + Insulin / FGF→促進 Müller glia 重新編程與活化→視網膜修復。4.血管保護與修復：IGF-1 →促進內皮再生 (endothelium regeneration)；IGF-1 + Dopamine → 下調 VEGF 受體表現 → 抑制異常血管增生(圖 2)。



分泌 TNF- $\alpha$  與 MCP-1，導致慢性發炎、神經損傷與視力惡化。3. IGF-1 缺失的影響：IGF-1 缺失  $\rightarrow$  視網膜突觸終端崩解  $\rightarrow$  視力喪失(圖 3)。



**圖 3. IGF-1 在 DR 與 DME 發炎過程中的情境依賴性角色。** IGF-1 透過募集骨髓來源白血球、上調 ICAM-1 與微膠細胞活性，導致發炎與視力喪失。當 IGF-1 完全缺失也會因突觸終端崩解而造成視力喪失，顯示其在視網膜疾病中具情境依賴性作用。縮寫：ICAM = 細胞間黏附分子。

### 五、IGF-1 作為臨床生物標記的潛力

(Serum IGF-1 as a Biomarker in DR and DME)

臨床研究對血清 IGF-1 與 DR/DME 進展的關聯性報告不一，顯示該指標具潛在但尚未確立的診斷價值：

- 有研究發現，青春型糖尿病友的 PDR 盛行率高於老年族群，可能與血清 IGF-1 較高有關。
- 即使接受抗 VEGF 治療，PDR 個案的血清 IGF-1 仍顯著高於 NPDR 個案，顯示其與疾病進展具有獨立關聯性。
- 另一些研究發現 IGF-1 濃度較低反而與糖尿病小血管併發症（含 DR）進展有關，在妊娠糖尿病與第 1 型糖尿病族群尤為明顯。
- 一項橫斷面研究則未發現血清 IGF-1 與 DR 進展有顯著關聯。

這些矛盾結果凸顯 IGF-1 與 DR 進展關係的複雜性，需進一步釐清其與視網膜發炎的相關性，以評估其作為臨床預後標記的可行性。

### 六、IGF-1 作為治療標靶的潛力與藥物傳遞策略

(Therapeutic Targeting and Delivery of IGF-1 Pathways)

目前 DME 治療主要以玻璃體內抗 VEGF 注射為主，但存在以下挑戰：

- 高頻注射導致個案流失 (lost to follow-up)；
- 約 23% 個案對 ranibizumab 治療效果不佳；
- 替代治療如玻璃體內皮質類固醇雖有效，但安全性較差，易引發白內障與眼壓升高。

基於此，靶向 GH/IGF-1 軸線成為一項具潛力的替代治療策略。IGF-1 主要由肝臟在 GH 刺激下產生，其作用於全身組織，包括視網膜。臨床上，生長抑素類似物（如 Octreotide）可抑制 GH 釋放，進而降低 IGF-1 濃度，已證實具穩定 BRB 與抑制視網膜血管新生的潛力。然而，傳統的周邊投與 SST (Somatostatin) 可能引發全身副作用，如胃炎與葡萄糖代謝異常。為此，目前有多項新型給藥方式正在開發：

- 局部點眼劑型 SST 可降低神經退化與 M1 型微膠細胞活化；
- 磁性奈米粒子 SST 眼內注射可實現局部靶向傳遞。

這些策略有望改善對現行治療反應不佳個案之視力預後與生活品質。

### GH/IGF-1 軸線在糖尿病視網膜病變治療中的調控作用。

1. 下丘腦 - 腦下垂體 - 肝臟 - IGF-1 的調控路徑，以及相關治療靶點：下丘腦調控：促進路徑：下丘腦釋放生長激素釋放激素 (GHRH) → 刺激垂體分泌生長激素 (GH)；抑制路徑：下丘腦分泌生長抑素 (Somatostatin, SST) → 抑制 GH 分泌。2. 腦下垂體 - 肝臟 - IGF-1 軸線：GH → 作用於肝臟 → 促進胰島素樣生長因子-1 (IGF-1) 生成。3. 視網膜效應：IGF-1 參與血管新生、血視網膜屏障功能與神經保護，過度活化：促進血管異常與發炎；適度表現：維持神經元存活與修復。臨床意涵：SST 類似物（如 Octreotide）可透過抑制 GH/IGF-1 軸線降低眼內 IGF-1 濃度，有助於穩定 BRB、抑制新生血管形成，作為抗 VEGF 治療的補充策略(圖 4)。

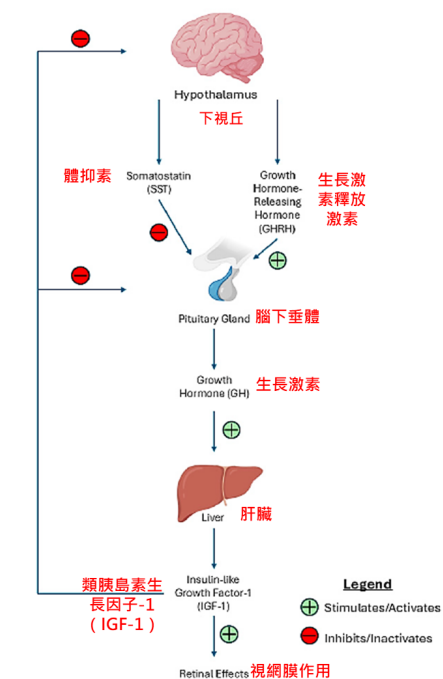


圖 4. 成長激素 (GH) / 類胰島素生長因子-1 (IGF-1) 軸線的機制概述，及其下游對視網膜的影響。下丘腦釋放生長激素釋放激素 (GHRH)，刺激垂體分泌生長激素 (GH)。GH 作用於肝臟後促進 IGF-1 合成，進而介導多種視網膜效應。此軸線受到 IGF-1、GH 以及生長抑素 (SST) 所構成的負回饋機制調控。

### 七、 結論

IGF-1 在糖尿病視網膜病變與黃斑水腫的發展過程中扮演多面且複雜的角色：

- IGF-1 會促進血管新生、增加血管通透性、加重發炎反應；
- IGF-1 亦參與內皮修復、神經保護、以及減少細胞凋亡與 VEGF 受體表現。

因此，IGF-1 既可能導致微血管併發症，也可能促進視網膜恢復與細胞生存，其作用高度依賴組織環境與疾病病程。進一步研究 IGF-1 的分子機轉、發炎調控與臨床應用，將有助於開發新穎治療策略，並改善 DR 與 DME 個案的視覺預後。

## 讀後心得

本文深入探討了類胰島素生長因子-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1) 在 DR 與 DME 中的多面向角色，包含其在血管新生、視網膜神經保護、血視網膜屏障破壞與發炎反應調節等機制。身為第一線糖尿病衛教師，本文提供了臨床實務中對糖尿病個案進行視力保護與營養介入的新方向與反思。

## IGF-1 作為代謝與營養狀態的指標

體內 IGF-1 的生成受多重因子影響，包括生長激素分泌、蛋白質攝取、能量平衡、運動狀態與胰島素敏感性。在慢性高血糖環境下，IGF-1 的表現與訊號傳遞可能異常，進而加劇血管滲漏與新生血管反應，成為視網膜損傷的重要機制之一。從營養學角度，血清 IGF-1 亦可反映個案的營養與代謝狀態。研究指出，低蛋白質攝取、慢性發炎與營養不良會降低 IGF-1 濃度；而過度蛋白質與能量攝取則可能活化 IGF-1 訊號，增加促發炎反應與 VEGF 表現 (Friedrich et al., 2019; Clemmons, 2007)。因此，糖尿病個案建議避免極端飲食模式所造成的代謝壓力，並維持適量、均衡的營養攝取，以調控 IGF-1 表現達到生理穩定狀態。

## 營養介入建議

根據 IGF-1 與發炎、血管功能之間的交互作用，以下為糖尿病眼部併發症預防的重要營養方向：

### 1. 控制血糖波動，穩定胰島素與 IGF-1 軸線

建議個案依醣類耐受度規劃低升糖指數 (GI) 飲食，避免餐後血糖急遽上升，以減少 IGF-1 與 VEGF 介導的血管滲漏反應 (Brand-Miller et al., 2021)。

### 2. 攝取足量優質蛋白質，維持肌肉與代謝穩定

建議每日蛋白質攝取量為 1.0–1.2 g/kg，特別是老年糖尿病族群，以維持 IGF-1 平衡與骨骼、肌肉健康 (Boirie et al., 2019)。可鼓勵動物性與植物性蛋白質混合來源，如黃豆製品、魚、蛋等。

### 3. 增加含抗發炎營養素的食物

Omega-3 脂肪酸、維生素 D、葉黃素、鋅與多酚類植化素具有抗氧化與抗發炎潛力，可能間接調節 IGF-1 與微膠細胞的活化反應 (Calton et al., 2020; Liu et al., 2014)。例如深海魚、橄欖油、綠色蔬菜與莓果等應定期納入飲食

計劃中。

#### 4. 預防營養不良與體重過輕

部分年長糖尿病個案因過度飲食限制導致營養不良，可能出現 IGF-1 過低、肌肉流失與免疫功能下降，進而增加視神經退化風險 (Morley et al., 2010)。建議應每 3–6 個月定期營養評估，並確保足夠的營養攝取。

#### 結論

IGF-1 在 DR 與 DME 的角色複雜且動態，非單一數值即可界定其利弊。對糖尿病衛教師而言，透過飲食規劃可間接調控 IGF-1 訊號並抑制發炎反應，以降低眼部併發症風險。未來在基層照護中，IGF-1 希望可作為營養狀態與併發症風險的整合性評估指標之一，並結合眼科、內分泌與營養團隊，共同提升糖尿病患者的視覺預後與生活品質。

#### 參考文獻

1. Boirie, Y., Morio, B., Caumon, E., & Cano, N. J. (2019). Nutrition and protein energy homeostasis in elderly. *Clinical Nutrition*, 38(1), 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.01.004>
2. Brand-Miller, J., Barclay, A. W., & Wolever, T. M. (2021). Glycemic index and diabetes: A review of the evidence. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 24(4), 326–331. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000730>
3. Calton, E. K., Keane, K. N., Soares, M. J., & Rowlands, J. (2020). The impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on IGF-1 and inflammation: A systematic review. *Nutrients*, 12(6), 1716. <https://doi.org/10.3390/nu12061716>
4. Clemmons, D. R. (2007). Modifying IGF-1 activity: An approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6(10), 821–833. <https://doi.org/10.1038/nrd2359>
5. Friedrich, N., Thuesen, B., Jørgensen, T., Juul, A., Spielhagen, C., Nauck, M., & Wallaschofski, H. (2019). The association between IGF-I and insulin resistance: A general population study in Danish adults. *Diabetes Care*, 35(4), 768–773. <https://doi.org/10.2337/dc11-1833>
6. Liu, E., Meigs, J. B., Pittas, A. G., Economos, C. D., McKeown, N. M., Booth, S. L., & Jacques, P. F. (2014). Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin-like growth factor system in men. *The Journal of Nutrition*, 144(5), 694–700. <https://doi.org/10.3945/jn.113.187906>
7. Morley, J. E., Anker, S. D., & von Haehling, S. (2010). Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: Facts, numbers, and epidemiology update 2014. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 5(4), 253–259. <https://doi.org/10.1007/s13539-014-0161-y>