

血清性激素及其结合蛋白水平 对初诊男性 2 型糖尿病患者的诊断意义

牟蓉, 李绪飞

淮安市第一人民医院分院检验科, 江苏 淮安 223001

【摘要】 目的 探讨血清性激素及其结合蛋白水平对初诊男性 2 型糖尿病患者的诊断意义。方法 选取 2018 年 1~12 月间淮安市第一人民医院分院收治的初诊男性 2 型糖尿病患者 128 例作为 T2DM 组, 同时选取同期体检健康者 50 例为对照组, 比较两组受试者血清中睾酮(T)、雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)等性激素及性激素结合球蛋白(SHBG)水平, 并分析其相关性。结果 T2DM 组患者的体质指数(BMI)、空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FPG)、胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR)、尿酸(UA)等指标水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); T2DM 组患者血清中 T 含量较对照组明显降低, 而血清中 E2、FSH、SHBG 及 E2/T 值明显大于对照组, 各指标比较差异均具有统计学意义($P<0.05$); Pearson 相关分析发现, T2DM 组患者血清中 SHBG 水平与 BMI、FINS、FPG、UA、HOMA-IR 均呈负相关($r=-0.325$ 、 -0.138 、 -0.171 、 -0.216 、 -0.186 , $P<0.05$); 患者 T 水平与 BMI、SHBG、E2 均呈负相关($r=-0.331$ 、 -0.117 、 -0.246 , $P<0.05$), 患者 E2 水平与 FINS、FPG、HOMA-IR 呈正相关($r=0.431$ 、 0.231 、 0.435 , $P<0.05$)。结论 血清中低睾酮、高雌二醇及低 SHBG 水平可作为男性 T2DM 患者代谢变化的表征指标, 对初诊男性 T2DM 具有一定的诊断意义, 各指标对 T2DM 的影响机制还有待进一步研究。

【关键词】 性激素; 性激素结合蛋白; 男性; 2 型糖尿病; 相关性

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)06-0710-03

Diagnostic significance of serum sex hormones and their binding protein levels in newly diagnosed male patients with type 2 diabetes mellitus. MOU Rong, LI Xu-fei. Department of Clinical Laboratory, Huai'an First People's Hospital, Huai'an 223001, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic significance of serum sex hormones and their binding protein levels in newly diagnosed male patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** From January 2018 to December 2018, 128 cases of newly diagnosed male patients with T2DM admitted to Huai'an First People's Hospital were selected as T2DM group, and 50 healthy people who underwent physical examination in the same period were selected as the control group. The serum levels of testosterone (T), estradiol (E2), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and sex hormone binding globulin (SHBG) levels were compared between the two groups, and their correlations were analyzed. **Results** The levels of BMI, FINS, FPG, HOMA-IR, UA and other indicators in the T2DM group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the T2DM group, the serum T content was significantly lower than that in the control group, and the serum E2, FSH, SHBG and E2/T values were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). According to Pearson correlation analysis, the serum levels of SHBG were negatively correlated with BMI ($r=-0.325$), FINS ($r=-0.138$), FPG ($r=-0.171$), UA ($r=-0.216$), and HOMA-IR ($r=-0.186$) in patients with T2DM, all differences were statistically significant ($P<0.05$); the T levels of patients were negatively correlated with BMI, SHBG, and E2 ($r=-0.331$, -0.117 , and -0.246 , respectively; $P<0.05$), the E2 levels were positively correlated with FINS, FPG, and HOMA-IR ($r=0.431$, 0.231 , and 0.435 , respectively; $P<0.05$). **Conclusion** Serum low testosterone, high estradiol and low SHBG levels can be used as indicators of metabolic changes in male T2DM patients, which have a certain diagnostic value for newly diagnosed male T2DM. The mechanism of effects of various indicators on T2DM remains to be further studied.

【Key words】 Sex hormone; Sex hormone binding protein; Male; Type 2 diabetes mellitus (T2DM); Correlation

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)为常见的内分泌系统性疾病, 其主要由 B 细胞功能障碍及胰岛素抵抗所致, 但发病机制尚未明确。2017 年统计显示, 我国糖尿病患者达 1.09 亿, 并且糖尿病发病率逐年增高, 而 2 型糖尿病占有糖尿病患者 90% 以上, 成人发病率高达 10.4%。目前, 临床通过患者血糖参数对 2 型糖尿病的早期诊断存在一定的局限性。研究显示, 性激素结合球蛋白(SHBG)与 2 型糖尿病的发病

存在一定相关性, 高水平 SHBG 有助于缓解胰岛素抵抗状态^[1]。目前, 国内外关于性激素及 SHBG 对 2 型糖尿病男性患者的研究鲜有报道。本研究旨在进一步探讨性激素及 SHBG 与男性 2 型糖尿病患者发病的相关性, 现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2018 年 12 月间淮安市第一人民医院分院收治的男性初诊 2 型糖尿

病患者128例为研究对象,设为T2DM组,男性65例,女性63例;年龄25~75岁,平均(42.50±5.22)岁;病程0.5个月~10年,平均(6.4±1.5)年。病例纳入标准:(1)符合2型糖尿病诊断标准^[2]者;(2)前1年内未接受促性激素或性激素相关药物治疗者;(3)临床资料齐全者;排除标准:(1)临床诊断为糖尿病急性并发症者;(2)合并严重肝、肾、甲状腺等内分泌疾病或有相关病史者;(3)合并酮症酸中毒或严重感染者。同时,选取本院同期体检健康男性50例为对照组,男性26例,女性24例;年龄24~70岁,平均(41.7±4.35)岁。本研究经本院医学伦理委员会批准实施,所有受试者均对本研究项目已知情,且均签署知情同意书。

1.2 诊断标准 参照《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[2],T2DM诊断标准为:(1)有不明原因的体重下降、烦渴多饮、多食、多尿等典型糖尿病症状,随机静脉血浆葡萄糖含量 ≥ 11.10 mmol/L;(2)空腹(8 h没有进食热量)血糖 ≥ 7.00 mmol/L;(3)葡萄糖负荷后2 h静脉血浆葡萄糖含量 ≥ 11.10 mmol/L,若无典型糖尿病症状者,则改日复查再确认。

1.3 研究方法

1.3.1 一般资料收集 采用查阅电子病历法收集所有受试者性别、年龄、病程、身高、体质量等详细信息,并计算体质量指数(BMI), $BMI = \text{体质量} / \text{身高}^2$ 。

1.3.2 血清中性激素水平及血生化指标测定 采集受试者清晨空腹静脉血液10 mL,高速离心取上层血清,采用全自动化学发光免疫分析仪(瑞士Roche公司,型号:Cobas e 601)及其原厂配套试剂盒检测血清中睾酮(T)、雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、性激素结合球蛋白(SHBG)及空腹胰岛素(FINS),计算E2/T值。本研究化学发光免疫分析仪检

测指标均由南京金城医学检验所有限公司负责完成。

采用本院全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter公司,型号:AU680)及原厂配套试剂测定所有受试者空腹血糖(FPG)及血尿酸(UA),并计算及胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR) $= (\text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖}) / 22.5$ ^[3]。各指标正常参考范围:睾酮8.4~28.7 nmol/L,雌二醇42.6~151.2 pmol/L,促黄体生成素1.24~8.63 mU/mL,空腹胰岛素35~145 pmol/L,空腹血糖3.9~6.1 mmol/L,血尿酸208~428 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.4 主要观察指标 对两组研究对象血清性激素、SHBG水平进行比较,性激素包含睾酮(T)、雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)。

1.5 统计学方法 应用SPSS22.0软件进行数据统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组设计资料的 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,血清中性激素、SHBG水平与代谢指标的相关性分析采用Pearson相关分析;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者的一般临床资料比较 两组受试者的年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$);T2DM组患者的BMI、FINS、FPG、HOMA-IR、UA等指标水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组受试者的血清中性激素及SHBG水平比较 T2DM组患者血清中T含量较对照组明显降低,而T2DM组血清中E2、FSH及E2/T值明显大于对照组,以上各指标比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),且T2DM组血清中SHBG表达水平显著低于对照组,差异具有显著统计学意义($P < 0.01$),见表2。

表1 两组受试者的一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	FINS (mU/L)	FPG (mmol/L)	HOMA-IR	UA (mmol/L)
T2DM组	128	42.50±5.22	25.68±4.75	8.25±2.35	8.69±3.26	3.15±1.35	285.21±85.58
对照组	50	41.70±4.35	22.52±3.47	6.04±2.14	5.35±2.48	2.03±1.20	270.59±82.24
t 值		2.583	4.783	4.862	6.652	5.816	10.724
P 值		0.836	0.042	0.031	0.026	0.022	0.013

表2 两组受试者的血清中性激素及SHBG水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T ($\mu\text{g/L}$)	E2 (ng/L)	E2/T	FSH (U/L)	LH (U/L)	SHBG (nmol/L)
T2DM组	128	5.41±1.25	48.03±9.84	8.78±1.24	16.23±3.14	14.34±2.21	18.95±7.36
对照组	50	6.82±4.97	33.24±3.13	4.84±2.13	13.97±2.14	8.85±3.22	27.79±9.74
t 值		4.872	6.761	8.635	4.982	5.028	10.072
P 值		0.034	0.028	0.014	0.025	0.030	0.000

2.3 血清中性激素及SHBG水平与T2DM危险因素的相关性 经Pearson相关分析发现,T2DM组患者血清中SHBG水平与BMI、FINS、FPG、UA、HOMA-IR均呈负相关($r = -0.325$ 、 -0.138 、 -0.171 、 -0.216 、 -0.186 , $P < 0.05$);患者T水平与BMI、SHBG、E2均呈负相关($r = -0.331$ 、 -0.117 、 -0.246 , $P < 0.05$),患者E2水平与FINS、FPG、HOMA-IR呈正相关($r = 0.431$ 、 0.231 、

0.435 , $P < 0.05$)。

3 讨论

2型糖尿病是一种以持续高血糖为特征的内分泌代谢疾病,已成为全球面临的严重公共卫生难题。2型糖尿病发病的主要原因是胰岛素抵抗和B细胞功能障碍,而其机制尚未明确。调查显示,性功能障碍为糖尿病慢性并发症之一,男性2型糖尿病患者中有66%以上

合并勃起功能障碍,其血清睾酮(T)水平较无勃起功能障碍者异常增高;另有研究显示^[4],2型糖尿病女性患者性功能障碍发生率为36.6%^[4],其体内卵泡刺激素、黄体生成素及睾酮均明显高于健康人群,雌二醇则明显降低。由此推断,性激素可能参与了2型糖尿病的发病与发展。2型糖尿病患者体内性激素水平可直接反映患者机体代谢变化,具有一定的诊断意义。

睾酮为男性主要的雄激素,由男性的睾丸或女性的卵巢分泌。多项横向研究显示,男性2型糖尿病患者血液睾酮水平较健康人群明显下降;前瞻性研究发现,高睾酮水平男性糖尿病患病风险较低睾酮水平降低47%^[5],而男性低水平睾酮与肥胖症及胰岛素抵抗相关^[6]。雌二醇与糖尿病亦存在一定相关性。动物实验研究发现,雌二醇能有效提高胰岛细胞存活率^[7]。体内研究证明,注射外源性雌激素有助于女性提高2型糖尿病的抵御能力^[8]。SHBG为肝脏合成的循环类固醇结合球蛋白,能与体内多种性激素结合,而低SHBG为2型糖尿病发病的独立危险因素^[9]。目前,尚无研究联合性激素及SHBG探讨2型糖尿病发病机制。LAAKSONEN等^[10]研究发现,高水平SHBG男性患T2DM的风险降低52%。为减少SHBG受性激素水平的影响,笔者选取初诊男性为研究对象,发现2型糖尿病患者BMI、空腹胰岛素、空腹血糖、血尿酸、胰岛素抵抗指数较健康者明显增高,与相关报道基本一致^[11]。对比两组性激素及SHBG水平发现,2型糖尿病患者血清中睾酮水平明显低于正常人,而雌二醇、卵泡刺激素、促黄体生成素、SHBG及E2/T值均明显增高。提示男性2型糖尿病患者血清中各性激素及SHBG水平的改变为2型糖尿病患者机体病理的改变,在一定程度上有预知的作用。

男性睾酮与空腹胰岛素呈负相关,患者睾酮降低,伴有空腹胰岛素水平升高^[12]。另有研究显示,男性2型糖尿病患者睾酮水平与纤维蛋白原、胰岛素呈负相关,男性老年2型糖尿病患者低水平睾酮增加了其心血管疾病发生的风险,而男性剥夺睾酮后胰岛素抵抗与肥胖症发病率明显增加^[10,13]。GOODMAN-GRUEN等^[14]对女性研究中发现,女性2型糖尿病体内雌二醇与胰岛素抵抗呈正相关,通过口服雌激素可有效降低2型糖尿病发病风险。睾酮、雌二醇等性激素进入血液后,约44%睾酮将与SHBG结合;同时,SHBG的合成受多种激素的调节,其中雌激素使其增高,睾酮则使其降低。研究显示,睾酮与SHBG的结合力较雌二醇高,SHBG水平发生较大变化时,可直接影响睾酮与雌二醇的代谢,打破体内两者平衡状态,增加2型糖尿病的胰岛素抵抗^[15]。本研究结果表明,2型糖尿病患者血清中SHBG水平与BMI、空腹血糖、空腹胰岛素、血尿酸、HOMA-IR等糖尿病危险因素均呈负相关,睾酮水平与BMI、SHBG、雌二醇等均呈负相关,而其他性激素与2型糖尿病危险因素不存在相关性。与相关报道基

本一致。由此推测,2型糖尿病血清中睾酮、雌二醇等激素水平平衡失稳,对SHBG的合成造成影响,加重体内糖代谢紊乱,进而加速T2DM疾病进展。

综上所述,血清中低睾酮、高雌二醇及低SHBG水平可作为男性2型糖尿病患者代谢变化的表征指标,对初诊男性2型糖尿病具有一定的诊断意义,各指标对2型糖尿病的影响机制还有待进一步研究。当然,本研究为单中心研究,且存在研究样本量不足、未充分排除药物对观察指标影响等局限性,后续研究中将逐一改进,并进一步针对性激素及SHBG对2型糖尿病的分级诊断作深入研究。

参考文献

- [1] 张磊,孙丽萍,全进毅,等.性激素结合球蛋白对PCOS患者胰岛素抵抗和糖代谢异常的诊断价值[J].中国妇幼保健,2017,32(18):4347-4349.
- [2] 贾伟平.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [3] 赵茜,张巧.新诊断2型糖尿病患者胰岛素抵抗指数、空腹甘油三酯及葡萄糖简易指数、空腹血糖/空腹胰岛素与正常血糖高胰岛素钳夹试验的一致性分析[J].中国糖尿病杂志,2017(12):1083-1085.
- [4] 黄青会,蒋德琴,李静波.2型糖尿病女性患者伴性功能障碍的特点及其危险因素分析[J].中国糖尿病杂志,2017,25(7):621-625.
- [5] WANG C, CATLIN DH, DEMERS LM, et al. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(2): 534-543.
- [6] 蓝碧云,李芳萍,郑晓彬,等.中老年男性血清睾酮降低与腹型肥胖的相关性研究[J].中华男科学杂志,2017,23(8):763-765.
- [7] 李峰,王文龙,田宗城,等.17 β 雌二醇增强小鼠肌原细胞的胰岛素效应[J].中国病理生理杂志,2003,19(12):1653-1657.
- [8] KANAYA AM, HERRINGTON D, VITTINGHOFF E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the heart and estrogen/progestin replacement study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Acc Current Journal Review, 2003, 12(3): 34-34.
- [9] 张爱伦,吴炯,郭玮,等.性激素结合球蛋白与代谢性疾病相关性的研究进展[J].中国临床医学,2016,23(5):696-699.
- [10] LAAKSONEN DE, NISKANEN L, PUNNONEN K, Et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men [J]. Diabetes Care, 2014, 27(5): 1036-1041.
- [11] 邱晴,都健,杨晶,等.血清性激素结合球蛋白水平对2型糖尿病患者合并代谢综合征的影响研究[J].中国全科医学,2016,19(10):1151-1155.
- [12] 涂传发,沈飞霞.女性II型糖尿病患者绝经后血清性激素水平及其与糖脂代谢的关系[J].中国妇幼保健,2016,31(19):3993-3995.
- [13] 李曼,杨海燕,王惠,等.老年2型糖尿病患者血清性激素结合球蛋白与脂肪肝相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2017,25(10):886-890.
- [14] GOODMAN-GRUEN D, BARRETT-CONNOR E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women [J]. Diabetes Care, 2000, 23(7): 912-918.
- [15] 王乃尊.2型糖尿病与性激素及性激素结合球蛋白关系的研究[J].微创医学,2001,20(4):541-542.

(收稿日期:2018-12-11)