

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.008

老年男性 2 型糖尿病合并冠心病患者血清睾酮和脂联素水平变化的临床研究*

范培云¹, 周环², 刘佳佳³

(1. 青海省人民医院糖尿病科, 西宁 810007; 2. 北京火箭军总院医学影像科 100088; 3. 河南省漯河市第一人民医院全科医学科 462000)

[摘要] **目的** 探讨老年男性 2 型糖尿病合并冠心病患者血清脂联素和睾酮水平的变化及临床意义。**方法** 2014 年 11 月至 2015 年 9 月在青海省人民医院糖尿病科及心内科住院的 60 岁以上的男性 2 型糖尿病患者 78 例, 其中单纯 2 型糖尿病(T2DM 组)40 例, 2 型糖尿病合并冠心病(CHD 组)38 例; 对照组为同期常规体检的 60 岁以上的健康男性 44 例。检测患者血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、血清脂联素(APN)、血清睾酮(T)、血清胰岛素水平, 按稳态模式评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 比较 3 组各指标的差异, 分析 APN 与各指标的相关性。**结果** 与对照组相比较, T2DM 组、CHD 组的 APN、T 水平明显降低, 且以 CHD 组下降最为明显($P < 0.05$); FPG、FINS、TG、LDL-C 水平及 HOMA-IR 均明显升高, CHD 组升高最为明显($P < 0.05$)。血清 APN 分别与 TG($r = -0.363$)、LDL-C($r = -0.417$)、HOMA-IR($r = -0.602$)呈负相关, 与 HDL-C($r = 0.485$)、T($r = 0.624$)呈正相关; 而血清 T 分别与 LDL-C($r = -0.457$)、HOMA-IR($r = -0.643$)呈负相关, 与 HDL-C($r = 0.478$)呈正相关。**结论** APN、T 可能参与了 2 型糖尿病冠状动脉粥样硬化的发生和发展。

[关键词] 糖尿病; 冠心病; 睾酮; 脂联素; 老年人**[中图分类号]** R473.58**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)11-1469-03

Clinical significance of determination of serum concentration of testosterone and adiponectin level in old male patients with T2DM and CHD*

Fan Peiyun¹, Zhou Huan², Liu Jiajia³

(1. Department of Diabetes, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China;

2. Department of Medical Imaging, Beijing Rocket General Hospital, Beijing 100088, China;

3. Department of General Medical the First People's Hospital of Luohe, Luohe, Henan 462000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the significance of changes of serum adiponectin and testosterone levels in old male patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) and coronary heart disease(CHD). **Methods** A total of 122 male patients(more than 60 years old) were enrolled into this study, T2DM patients without CHD(T2DM group, $n = 40$); T2DM patients with CHD(CHD group, $n = 38$); control group($n = 44$, 44 cases of physical healthy men over the age of 60 in Qinghai Provincial People's Hospital from November 2014 to September 2015). The serum of fasting blood-glucose, glycosylated hemoglobin(HbA1c) and blood lipid were detected by Roche cobas 800 full automatic biochemical analyzer, the serum concentration of testosterone(T) was determined by the chemiluminescent immunoassay, serum adiponectin(APN) levels were determined by the enzyme linked immunosorbent assay, the serum insulin(FINS) levels were evaluated by chemiluminescence method, according to the steady-state model evaluation method for calculation of insulin resistance(HOMA-IR), the difference among the three sets of the above indexes indicators were compared, and the correlation between APN and other indicators above were analyzed. **Results** Compared with control group, the serum T and APN levels in the T2DM group and CHD group were significantly decrease, and the CHD group was the most obviously ($P < 0.05$). Compared with control group, the FPG, FINS, triglycerides(TG), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) and homeostasis model assessment-insulin resistance(HOMA-IR) levels in T2DM group and CHD group were apparently higher, and the CHD group was the most obviously ($P < 0.05$). The serum adiponectin was negative correlated with TG($r = -0.363$), LDL-C($r = -0.417$), HOMA-IR($r = -0.602$), while positively correlated with HDL-C($r = 0.485$), T($r = 0.624$). The serum T was negative correlated with LDL-C($r = -0.457$), HOMA-IR($r = -0.643$), while positively correlated with HDL-C($r = 0.478$), $P < 0.05$. **Conclusion** The level of the serum APN and the serum T in T2DM patients with CHD are significantly lower than the patients without CHD, the serum adiponectin and the serum testosterone may promote the development of T2DM with CHD.

[Key words] type 2 diabetes mellitus coronary heart disease; testosterone; adiponectin; aged

冠心病(CHD)是糖尿病的等危症, 男性 CHD 的发病率约为女性的 3 倍, 这种性别上的差异提示雄性激素可能与 CHD 的

发生有关, 睾酮(T)是体内主要的雄性激素, 具有抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的作用, T 水平与男性 AS 的发生率呈负

* 基金项目: 青海省科学技术厅(应用)基础计划研究项目(2014-ZJ-741)。 作者简介: 范培云(1973—), 主任医师, 硕士, 主要从事糖尿病慢性并发症研究。

相关^[1]。脂联素(APN)是人体内脂肪细胞分泌的一种特异性蛋白质,它具有降低血糖、调节血脂、增强胰岛素敏感性、拮抗 AS 形成的作用^[2]。本研究探讨血清 APN、T 与糖尿病合并 CHD 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 11 月至 2015 年 9 月在青海省人民医院糖尿病科及心内科住院的 60 岁以上的男性 2 型糖尿病患者共 78 例。单纯 2 型糖尿病患者 40 例作为 T2DM 组,平均年龄(66±4)岁,病程 3~8 年;2 型糖尿病合并 CHD 患者 38 例作为 CHD 组,平均年龄(67±5)岁,病程 4~10 年。诊断标准:2 型糖尿病按照 2010 年中国糖尿病指南制定的诊断标准确诊的^[3],CHD 按照国际心脏病学会及 WHO 制定的《缺血性心脏病命名及诊断标准》中的诊断标准确诊^[4]。经冠状动脉造影证实存在冠状动脉狭窄大于或等于 50%并有心肌缺血心电图改变或典型心绞痛发作史具备以上任一条即可诊断为 CHD。排除标准:(1)非 2 型糖尿病;(2)糖尿病酮症酸中毒、非酮症性高渗昏迷及患有严重肝脏、肾脏疾病或心功能衰竭者;(3)患有甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、垂体瘤、肾上腺皮质功能减退或长期服用激素者;(4)入组前 1 个月内服用过影响睾酮水平的药物者,如雄激素类、类固醇激素类、保列治、抗癫痫类等。对照组为同期在青海省人民医院体检中心查体的 60 岁以上的健康男性 44 例,排除糖尿病、冠状动脉性心脏病、高血压、高脂血症及肝脏、肾脏疾病,平均年龄(65±5)岁。所有受试者均签署知情同意书。3 组收缩压、舒张压、BMI 和腰围比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组一般临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 (n=44)	T2DM 组 (n=40)	CHD 组 (n=38)
收缩压(mm Hg)	133.8±5.9	134.7±6.5	135.3±7.1
舒张压(mm Hg)	82.7±4.9	83.2±5.1	83.8±5.5
BMI(kg/m ²)	25.4±2.6	25.1±2.8	24.8±3.0
腰围(cm)	82.5±7.7	83.4±7.9	82.9±8.0

1.2 方法 所有受试者隔夜空腹抽取静脉血检测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),血清 APN、T。FPG、HbA1c、血脂检测由罗氏 cobas 800 全自动生化分析仪进行测定;血清 FINS 测定采用罗氏 8000 化学发光仪;血清 APN 由 RT-6500 酶标仪采用酶联免疫吸附法进行测定;血清 T 由西门子化学发光仪进行测定;按稳态模式评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR=FINS×FPG/22.5。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多样本比较采用 F 检验,两两比较采用 SNK-q 检验;相关性分析采用 Pearson 线性相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床指标比较 T2DM 组及 CHD 组的 FPG、FINS、HbA1c、TG、TC、LDL-L 及 HOMA-IR 均高于对照组($P<0.05$),而 APN、T 及 HDL-L 均低于对照组($P<0.05$)。CHD 组的 FPG、FINS、TG、LDL-L 及 HOMA-IR 均高于 T2DM 组($P<$

0.05),而 APN、T 及 HDL-L 均低于 T2DM 组($P<0.05$),T2DM 组及 CHD 组 TC、HbA1c 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者的临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 (n=44)	T2DM 组 (n=40)	CHD 组 (n=38)
FPG (mmol/L)	5.40±0.50	8.41±0.85*	10.38±0.99*#
FINS(U/mL)	6.80±1.80	11.31±2.80*	14.20±2.71*#
TC(mmol/L)	4.65±0.63	4.66±0.94*	5.47±1.40*
TG(mmol/L)	1.32±0.43	1.96±0.55*	2.35±0.39*#
LDL-C(mmol/L)	2.48±0.61	3.06±0.58*	3.59±0.63*#
HDL-C(mmol/L)	1.41±0.35	1.11±0.37*	0.99±0.39*#
HbA1c(%)	5.00±0.80	8.10±1.10*	8.30±0.90*
HOMA-IR	1.64±1.26	4.67±1.27*	6.60±1.45*#
T(ng/mL)	83.8±9.8	62.7±8.5*	45.10±6.6*#
APN(mg/L)	14.01±4.54	8.24±3.29*	5.10±3.11*#

*: $P<0.05$,与对照组比较;#: $P<0.05$,与 T2DM 组比较。

2.2 血清 APN 水平与各变量间的相关分析 血清 APN 水平分别与 TG、LDL-L 及 HOMA-IR 呈负相关,与 T 及 HDL-L 呈正相关。见表 3。

表 3 血清 APN 与各变量间的相关分析

变量	相关系数	P
TG	-0.363	<0.05
LDL-C	-0.417	<0.05
HDL-C	0.458	<0.05
T	0.624	<0.05
HOMA-IR	-0.602	<0.05

2.3 血清 T 水平与各变量间的相关分析 血清 T 分别与 LDL-L 及 HOMA-IR 呈负相关关系,与 HDL-L、APN 呈正相关。见表 4。

表 4 血清 T 与各变量间的相关分析

变量	相关系数	P
LDL-C	-0.457	<0.05
HDL-C	0.478	<0.05
APN	0.624	<0.05
HOMA-IR	-0.643	<0.05

3 讨论

调查发现健康男性游离 T 水平自 40 岁以后逐渐下降,同时 T 与糖尿病的关系越来越受到研究者的关注,而 APN 是由脂肪细胞分泌的,被认为是与糖尿病、心血管疾病呈负相关的脂肪细胞因子。

50%的糖尿病患者合并 CHD,其主要病理改变是 AS,高脂血症是 AS 的主要启动因素。2 型糖尿病的脂质代谢紊乱,表现为 TG 及 LDL-C 升高,HDL-C 降低,而脂代谢紊乱对胰岛 β 细胞产生的毒性作用,与 2 型糖尿病的发生和发展密切相关

关^[5]。在本研究中,T2DM 组和 CHD 组患者的 TG、LDL-C、TC 水平均高于对照组,且 CHD 组患者 LDL-C 及 TG 水平明显高于 T2DM 组,HDL-C 水平明显低于 T2DM,提示糖尿病患者在合并 CHD 后脂代谢紊乱更严重,此时脂质在血管内膜沉积,进而引发一系列炎症反应,从而加速 T2DM 患者 AS 的进程。

APN 与 CHD、糖尿病、高脂血症及高血压等多种疾病密切相关^[6]。笔者发现糖尿病患者在合并 CHD 后脂代谢紊乱更严重,而且通过相关分析发现 APN 与 TG、LDL-C 呈负相关,与 HDL-C 及 T 呈正相关。本研究还发现,APN 水平在 CHD 组中最低,T2DM 组次之,而对照组最高,各组差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明 APN 与 CHD 及糖尿病之间存在一个负相关关系,APN 有可能是 CHD 及糖尿病的 1 个保护因素。APN 具有抑制单核细胞对内皮细胞的黏附及抑制黏附因子表达的作用,同时还具有抑制巨噬细胞向成泡沫细胞转化,以及抑制血管平滑肌细胞的增殖、迁移等多个抗 AS 的功能^[7]。血清 APN 水平的下降与胰岛素抵抗相关。胰岛素抵抗不仅是 2 型糖尿病发病机制的核心,而且还可以通过多种机制导致 AS 的形成。本研究发现:与对照组相比较,T2DM 组、CHD 组的 FINS、HOMA-IR 均明显升高,且以 CHD 组升高最为明显,HOMA-IR 是临床常用的一个评价个体的胰岛素抵抗水平的指标,其与胰岛素抵抗程度呈正相关。APN 与肥胖、炎症、氧化应激、胰岛素抵抗等多种疾病状态相关。实验证明,APN 基因敲除的小鼠表现为严重的胰岛素抵抗,注射 APN 后,脂肪酸和葡萄糖水平下降,胰岛素敏感性增高^[8]。本研究也发现,糖尿病患者血清 APN 水平与 HOMA-IR 呈负相关,进一步证实了 APN 水平与胰岛素抵抗相关。

T 与糖尿病之间存在密切联系。国内外的多项研究发现 T 水平升高是男性发生糖尿病的保护性因素,而 T 水平降低则相反。研究表明,在胰岛素相对不足的情况下,性激素是胰岛素作用的拮抗剂,可加重原已存在的糖代谢紊乱,而血糖升高又改变了性腺的内环境,因此,2 型糖尿病患者血清性激素紊乱可加重糖代谢紊乱,促进糖尿病及其并发症的发生、发展^[9-10]。本研究结果表明,T 水平在对照组中最高,其次为 T2DM 组,而在 CHD 组中最低,究其原因,可能是糖尿病使机体处于一种炎症状态,而炎症减少来自下丘脑轴胰岛素受体的信号,导致 T 水平降低^[10]。目前的研究提示 T 水平的改变可以影响胰岛素的敏感性,T 可以通过影响脂肪细胞分泌的细胞因子的功能而导致胰岛素抵抗的发生^[11]。本研究结果也显示,糖尿病患者血清 T 水平与 HOMA-IR 呈负相关。大量的研究认为,T 补充疗法能降低胰岛素抵抗,使血糖得到更好的控制。Kapoor 等^[12]对伴有性腺机能减退的 2 型糖尿病男性患者用 T 替代治疗后发现,HOMA-IR、HbA1c、FINS、腰围、腰臀比和 TC 水平均有不同程度的下降。研究发现 T 具有扩张冠状动脉及改善心肌供血的心血管调节作用。Webb 等^[13]发现对低 T 水平的老年男性小剂量补充 T 制剂后可增强其血管内皮功能,舒张冠状动脉,改善心肌缺血。以上研究提示低

T 水平可能是 AS 及 CHD 发生、发展中的一种危险因素。本研究结果提示,T 与糖尿病合并 CHD 的发生、发展可能存在一定的关系。

综上所述,老年男性 2 型糖尿病合并 CHD 患者体内 T、APN 水平均明显降低,且二者呈正相关关系,共同加重胰岛素抵抗及 AS 的形成。对于糖尿病患者适当补充 T 及 APN,可能为糖尿病合并 CHD 的防治提供一条新的思路。

参考文献

- [1] 龚群林,谈世进. 睾酮与男性动脉粥样硬化相关危险因素研究进展[J]. 心血管病学进展,2010,31(1):47-49.
- [2] 辛雅萍,张苏河,张东铭,等. 2 型糖尿病合并冠心病患者血清脂联素水平与胰岛素抵抗的关系研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,9(17):57-58.
- [3] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(12):12-36.
- [4] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2010:300.
- [5] 管炜,屠庆年,陆付耳,等. 游离脂肪酸诱导胰岛 β 细胞损伤的分子机制[J]. 中华全科医学,2012,10(1):86-87.
- [6] 张葵,魏红霞,李雷,等. 血清脂联素水平与冠心病关系的研究[J]. 临床检验杂志,2010,28(6):418-420.
- [7] 魏静,李兴. 脂联素对 2 型糖尿病动脉粥样硬化及的保护作用[J]. 中国现代药物应用,2014,8(5):240-241.
- [8] 钟伟,廖雪梅. 脂联素与动脉粥样硬化及其危险因素的相关研究进展[J]. 疑难病杂志,2013,12(6):480-483.
- [9] Lunenfeld B. The relationship between sex hormones and the metabolic syndrome[J]. Acta Biomed,2010,81(Suppl 1):79-84.
- [10] 陈莹,李静,王楚媛,等. 男性 2 型糖尿病患者体内血清性激素水平测定的临床意义[J]. 中国医科大学学报,2013,42(9):808-815.
- [11] 赵建林,王林栋,郭献山,等. 男性 2 型糖尿病患者睾酮及水平的变化[J]. 广东医学,2012,33(13):1971-1972.
- [12] Kapoor D,Goodwin E,Channer KS,et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control,visceral adiposity and hypercholesterolemia in hypogonadal men with type 2 diabetes[J]. Eur J Endocrinol,2006,154(6):899-906.
- [13] Webb CM,EL Kinggolon AG,Kraidly MM,et al. Effects of oral testosterone treatment on myocardial perfusion and vascular function in men with low plasma testosterone and coronary heart disease[J]. Am J Cardiol,2008,101(5):618-624.

(收稿日期:2016-11-03 修回日期:2016-12-19)