

· 短篇论著 ·

男性 2 型糖尿病患者血尿酸与性激素相关性研究

曹雯 郑仁东 曹琳 刘克冕 褚晓秋 孙洪平 刘超

【摘要】 目的 观察男性 2 型糖尿病患者血尿酸与性激素水平的关系。**方法** 选择男性 2 型糖尿病患者 112 例,将患者的血尿酸水平由低到高排列并分成 4 等份,处于 3 个分割点位置的数值为 251,290,385 $\mu\text{mol/L}$,按四分位法进行分组(Q1 组,Q2 组,Q3 组,Q4 组)。所有患者测定血糖、血尿酸、睾酮、性激素结合球蛋白(SHBG)、孕激素、催乳素、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素、雌二醇、脱氢表雄酮,并计算出游离睾酮、生物活性睾酮(BT),比较 4 组间性激素水平与血尿酸水平差异,对睾酮、游离睾酮、BT 及 SHBG 与尿酸进行相关性分析。**结果** 与 Q1 组相比,Q4 组空腹胰岛素水平及餐后胰岛素水平显著升高($F=16.141, Z=30.85, P$ 均 <0.05),总睾酮、SHBG 水平显著降低(F 分别为 3.810,2.783, P 均 <0.05)。相关性分析显示,SHBG 与血尿酸呈负相关($r=0.24, P<0.05$)。**结论** 男性 2 型糖尿病患者存在性腺功能减退症,并与血尿酸水平相关。

【关键词】 糖尿病;尿酸;性腺功能减退症;男性;睾酮

Correlation between blood uric acid and sex hormones in male patients with type 2 diabetes Cao Wen, Zheng Rendong, Cao Lin, Liu Kemian, Chu Xiaoli, Sun Hongping, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, The Affiliated Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between blood uric acid and sex hormones in male patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 112 male patients with type 2 diabetes were divided into four groups (group Q1, group Q2, group Q3, group Q4) according to serum uric acid level using the quarterback method with the three cutting points of 251, 290, or 385 $\mu\text{mol/L}$, respectively. Blood glucose, blood uric acid, testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG), progesterone, prolactin, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone, estradiol, dehydroepiandrosterone were detected. Free testosterone and bioavailable testosterone (BT) were calculated. The level of sex hormones and blood uric acid were compared between 4 groups. The correlations between testosterone, free testosterone, BT, SHBG and uric acid were analyzed. **Results** Compared with group Q1, group Q4 had a higher level of fasting insulin ($F=16.141, P<0.05$) and postprandial insulin ($Z=30.850, P<0.05$), but a lower level of estradiol and SHBG ($F=3.810, 2.783$, all $P<0.05$). Correlation analysis showed that SHBG was negatively correlated with blood uric acid ($r=0.24, P<0.05$). **Conclusion** Male patients with type 2 diabetes have hypogonadism, and it is related to blood uric acid level.

【Key words】 Diabetes mellitus; Uric acid; Hypogonadism; Male; Testosterone

近年高尿酸血症的发病率逐渐升高,其危害除了对关节、肾脏的损伤以外,还与多种代谢性疾病的发生相关^[1]。2 型糖尿病作为常见的内分泌疾病,往往易并发多种代谢紊乱,其中常伴有血尿酸异常。

笔者前期临床研究发现,超重或肥胖的男性 2 型糖尿病患者常存在性腺功能减退症,并与胰岛素抵抗和脂代谢紊乱密切相关^[2]。性腺功能减退症的特征为具有一定的临床症状如性生活频率减少和能力下降、晨勃减少、性欲减退,以及血清睾酮水平降低。研究发现,多种慢性疾病亦是导致男性性腺功能减退症的危险因素^[3-4]。目前对于性腺功能减退症的诊断国内外还没有统一的标准^[5]。一般采用症状评分与血清中性激素水平测定结合的方法,若总睾

酮水平低于 12 nmol/L, 则表明可能存在性腺功能减退症^[6]。本研究旨在观察男性 2 型糖尿病患者性激素水平的变化, 血尿酸水平与性腺功能减退症之间的关系, 为寻找其相关发病因素, 以及临床防治提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择江苏省中西医结合医院住院的男性 2 型糖尿病患者 112 例, 年龄 28~75 岁, 均符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准。检测所有患者的血尿酸水平, 根据四分位法的 3 个切点值 (251, 290, 385 $\mu\text{mol/L}$), 分为 4 组, Q1 组 (159~251 $\mu\text{mol/L}$), Q2 组 (251~290 $\mu\text{mol/L}$), Q3 组 (290~385 $\mu\text{mol/L}$), Q4 组 (385~688 $\mu\text{mol/L}$)。性腺功能检查采取症状评分及检测性激素的方法。排除标准: (1) 急、慢性肝肾功能不全。 (2) 心功能不全。 (3) 糖尿病急性并发症。 (5) 有性腺疾病病史。 (6) 有感染性及免疫性疾病。所有研究对象均知情同意, 研究计划通过江苏省中西医结合医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 一般指标检测 测量身高、体重、血压, 腰围为立位两脚分开与肩同宽, 平静呼吸肋弓下缘与髂前上嵴连线中点水平的周长。计算体重指数。

1.2.2 血液指标检测 患者于试验前晚禁食 8~10 h, 试验当天早晨 6:00~7:00 空腹抽静脉血检测血糖、HbA1c、尿酸、性激素 [睾酮、性激素结合球蛋白 (SHBG)、孕激素、催乳素、黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH)、雌二醇、脱氢表雄酮 (DHEA)] 及空腹胰岛素, 随后服用含 75 g 无水葡萄糖的糖水 200 ml, 2 h 后抽取第二次血液测定餐后胰岛素及血糖。上述激素指标采用化学发光法, 血糖检测采用葡萄糖氧化酶法, HbA1c 采用层析法测定, 尿酸采用酶法测定。通过测定血清 SHBG、睾酮以及血清白蛋白水平, 使用软件计算游离睾酮及生物活性睾酮水平 (<http://www.issam.ch/freetesto.ht>)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 软件进行统计学分析, 对各数据进行正态性检验, 符合正态分布的指标, 用均数 \pm 标准差表示, 采用单因素方差分析比较差异; 不符合正态分布的指标用中位数 (M) 表示, 采用非参数检验比较差异; 同时用 *Pearson* 相关分析相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者一般指标及糖代谢指标的比较 各组年龄、腰围、体重指数之间差异无统计学意义。与 Q1 组相比, Q4 组空腹胰岛素水平显著升高 ($P < 0.05$), 空腹血糖、餐后血糖、HbA1c 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 餐后胰岛素随血尿酸水平升高而逐渐升高, Q4 组与 Q1 组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 4 组患者性激素的比较 与 Q1 组相比, Q4 组总睾酮、SHBG 水平显著降低 ($P < 0.05$), 而 LH、FSH、孕激素、催乳素、雌二醇水平差异无统计学意义, FSH 水平随血尿酸水平升高而有所下降, 各组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 相关性分析 SHBG 与睾酮、游离睾酮、生物活性睾酮水平无相关性, 而与血尿酸水平呈负相关 ($r = -0.240, P < 0.05$)。

3 讨论

国外一项横断面研究调查了 1 089 例 2 型糖尿病患者, 发现有 36.5% 存在性腺功能减退症^[7]。本研究调查了 112 例男性糖尿病患者, 其中 37 例 (33.1%) 总睾酮 < 12 nmol/L。可见, 2 型糖尿病患者易发生迟发型性腺功能减退症。

本研究发现, 与尿酸水平较低者相比, 尿酸水平较高者空腹及餐后胰岛素水平均升高, 提示患者血尿酸水平越高, 胰岛素抵抗越明显。同样, 尿酸水平较高者总睾酮、SHBG 水平较尿酸水平较低者下降。提示男性糖尿病患者随着血尿酸水平的升高, 血清睾酮、SHBG 水平随之下降, 表明性腺功能减退症与尿酸代谢具有一定相关性。

表 1 4 组患者一般指标及糖代谢指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	腰围 (cm)	体重指数 (kg/m^2)	HbA1c	空腹血糖 (mmol/L)	餐后血糖 (mmol/L)	FINS ($\mu\text{IU/L}$)	PINS ($\mu\text{IU/L}$)
Q1 组	24	50.36 \pm 11.14	80.41 \pm 10.82	23.30 \pm 3.20	11.04 \pm 2.42	9.18 \pm 2.23	17.81 \pm 3.84	6.34 \pm 3.76	18.17
Q2 组	30	51.67 \pm 10.14	84.46 \pm 7.36	24.42 \pm 3.76	9.87 \pm 1.87	9.06 \pm 2.47	17.43 \pm 3.77	6.62 \pm 4.30	14.85
Q3 组	28	50.76 \pm 11.16	88.93 \pm 8.15	25.40 \pm 3.78	8.78 \pm 2.37	7.50 \pm 1.53	15.67 \pm 3.55	8.07 \pm 4.58	51.00
Q4 组	30	52.33 \pm 10.14	95.34 \pm 8.13	27.42 \pm 3.82	8.02 \pm 2.11	7.41 \pm 2.18	16.47 \pm 4.98	11.33 \pm 6.78 ^a	45.63 ^a
F/Z 值		1.834	7.230	3.120	6.810	1.676	0.581	16.140	30.850
P 值		1.146	0.078	0.164	0.065	0.177	0.629	0.001	0.000

注: 根据尿酸水平分组, Q1 组 (159~251 $\mu\text{mol/L}$), Q2 组 (251~290 $\mu\text{mol/L}$), Q3 组 (290~385 $\mu\text{mol/L}$), Q4 组 (385~688 $\mu\text{mol/L}$); FINS: 空腹胰岛素; PINS: 餐后胰岛素; 与 Q1 组相比, ^a $P < 0.05$

表 2 4 组患者性激素水平的比较

组别	例数	总睾酮 (nmol/L)	游离睾酮 (nmol/L)	BT (nmol/L)	SHBG (nmol/L)	孕激素 (nmol/L)
Q1 组	24	17.47 ± 6.35	0.37 ± 0.11	7.99 ± 2.14	36.14 ± 21.17	1.31 ± 0.59
Q2 组	30	16.78 ± 4.95	0.37 ± 0.08	8.26 ± 2.04	33.44 ± 14.80	1.12 ± 0.41
Q3 组	28	12.68 ± 6.38	0.27 ± 0.10	6.62 ± 2.25	26.59 ± 14.43	1.53 ± 0.44
Q4 组	30	12.72 ± 3.70 ^a	0.35 ± 0.13	8.64 ± 3.46	23.98 ± 15.60 ^a	1.39 ± 0.23
F/Z 值		3.810	4.810	2.319	2.783	4.785
P 值		0.041	0.186	0.509	0.048	0.188

组别	例数	催乳素 (μIU/L)	FSH (mIU/L)	LH (mIU/L)	雌二醇 (pmol/L)	DHEA (μmol/L)
Q1 组	24	288.11 ± 151.08	8.06	7.92 ± 4.48	99.74 ± 34.19	5.15 ± 1.83
Q2 组	30	246.89 ± 86.24	6.88	7.38 ± 3.39	93.32 ± 46.92	5.31 ± 3.35
Q3 组	28	326.00 ± 107.51	5.98	5.12 ± 2.59	107.98 ± 40.19	5.42 ± 2.03
Q4 组	30	307.08 ± 117.81	5.66	6.07 ± 2.86	106.24 ± 48.44	7.52 ± 2.86
F/Z 值		4.462	7.541	4.350	2.676	2.095
P 值		0.216	0.057	0.226	0.444	0.106

注:分组同表 1, BT:生物活性睾酮; SHBG:性激素结合球蛋白; LH:黄体生成素; FSH:卵泡刺激素; DHEA:脱氢表雄酮; 与 Q1 组相比,

^a $P < 0.05$

多项流行病学研究发现,高尿酸血症在男性中的发病率高于女性^[8-9]。男性痛风患者睾酮和雌二醇合成减少,合并有痛风性肾病及痛风性关节炎的患者睾酮水平降低更明显^[10]。尿酸与性腺功能关系的研究不多,可能是高尿酸血症调节了下丘脑激素分泌,导致 LH 水平降低,从而限制睾酮及雌激素的合成^[11]。另外,尿酸结晶沉积引起氧化损伤可能是导致睾丸功能减退的其中一个原因^[12]。两者相关机制仍需要进一步研究。

本研究发现尿酸与 SHBG 呈负相关。SHBG 特异性地与性激素结合并参与其转运,调控血液中具有生物活性的性激素浓度^[13-14]。研究认为,高尿酸血症能够降低胰岛素样生长因子结合蛋白 3 的水平,同时亦能降低 SHBG 的水平^[15]。国内文献报道多关于女性,例如绝经后期高尿酸血症患者存在 SHBG 水平显著下降^[16]。但相关男性的研究,鲜有报道。

另外,笔者前期研究发现,肥胖者多伴有性腺功能减退,同时尿酸水平明显升高,这与肥胖者摄食过多,嘌呤合成加速,继而引起尿酸生成增加可能有关。另一方面,高尿酸血症患者体重指数较高。因此高尿酸患者发生性腺功能减退部分原因可能是由于肥胖因素。

同时,尿酸水平的高低与糖尿病患者血糖无明显相关,可能与降糖治疗有关。另外,游离睾酮及生物活性睾酮水平随尿酸水平由低到高有一定下降趋势,但差异无统计学意义,可能的原因是样本量较小或样本标准差过大导致。尿酸水平升高的程度可能

提示 2 型糖尿病患者已经发生性腺功能减退。

因此,对于 2 型糖尿病患者,不仅血糖达标,更需要控制尿酸、体重等,才能够减少发生性腺功能减退症的风险。

参 考 文 献

- [1] Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease[J]. J Hypertens, 2015, 33(9): 1729-1741. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701.
- [2] 郑仁东, 曹琳, 刘克冕, 等. 超重或肥胖的男性 2 型糖尿病患者性激素水平的研究[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2015, 35(2): 84-87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.02.004.
- [3] Jones TH. Effects of testosterone on type 2 diabetes and components of the metabolic syndrome[J]. J Diabetes, 2010, 2(3): 146-156. DOI: 10.1111/j.1753-0407.2010.00085.x.
- [4] Corona G, Mannucci E, Petrone L, et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic[J]. Int J Impot Res, 2006, 18(2): 190-197.
- [5] Kim MK, Cheon J, Lee KS, et al. An open, non-comparative, multicentre study on the impact of alfuzosin on sexual function using the Male Sexual Health Questionnaire in patients with benign prostate hyperplasia[J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(3): 345-350. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02247.x.
- [6] Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations[J]. J Androl, 2009, 30(1): 1-9. DOI: 10.2164/jandrol.108.006486.
- [7] Al Hayek AA, Khader YS, Jafal S, et al. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study[J]. J Family Community Med, 2013, 20(3): 179-186. DOI: 10.4103/2230-8229.122006.

- [8] Peter A, Kantartzis K, Machann J, et al. Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans[J]. *Diabetes*, 2010,59(12):3167-3173. DOI: 10.2337/db10-0179.
- [9] Stamp LK, Wells JE, Pitama S, et al. Hyperuricaemia and gout in New Zealand rural and urban Māori and non-Māori communities[J]. *Intern Med J*, 2013,43(6):678-684. DOI: 10.1111/imj.12062.
- [10] Hurina NM, Korpacheva-Zynich OV, Shuprovych AA. Interrelations of uric acid metabolism indices with insulin and testosterone levels in men with type 2 diabetes[J]. *Fiziol Zh*, 2010,56(6):93-99.
- [11] Mukhin IV, Ignatenko GA, Nikolenko VY. Dys hormonal disorders in gout: experimental and clinical studies[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2002,133(5):491-493.
- [12] Lim JH, Kim YK, Kim YS, et al. Relationship between serum uric acid levels, metabolic syndrome, and arterial stiffness in Korean[J]. *Korean Circ J*, 2010,40(7):314-320. DOI: 10.4070/kcj.2010.40.7.314.
- [13] Tong G, Hua X, Zhong Y, et al. Intensive insulin therapy increases sex hormone-binding globulin in newly diagnosed type 2 diabetic patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014,170(2):237-245. DOI: 10.1530/EJE-13-0557.
- [14] Wang J, Chen RP, Lei L, et al. Prevalence and determinants of hyperuricemia in type 2 diabetes mellitus patients with central obesity in Guangdong Province in China[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2013,22(4):590-598. DOI: 10.6133/apjcn.2013.22.4.16.
- [15] Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2003,136(1):95-112.
- [16] 刘萃, 王庆亮, 付正菊, 等. 绝经后女性高尿酸血症患者性激素结合球蛋白与血尿酸的相关研究[J]. *现代生物医学进展*, 2014,14(19):3695-3698. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.19.024.

(收稿日期:2015-05-07)

(上接第 13 页)

显的调节变化,提示骨骼肌中 visfatin 表达的变化可能更容易受到有氧运动的调节,或者本研究有氧运动干预的强度和时间长度可以影响骨骼肌 visfatin 的表达,但还不足以影响肝脏及内脏脂肪组织 visfatin 的表达,还需进一步完善实验设计,进一步明确其中的原因。

综上所述,高脂饮食可以诱导 IR 的形成,同时引起 visfatin 水平的升高。有氧运动能够有效减轻 IR,改善机体的脂代谢紊乱,但不是直接通过升高 visfatin 蛋白表达水平实现的。由此推测,有氧运动可能不是通过提高骨骼肌、肝脏和内脏脂肪的 visfatin 表达水平,而是通过改善 visfatin 的作用效能来实现的。基于现有的实验结果,visfatin 水平的升高更像是机体应对 IR 状态的代偿性改变,有氧运动在减轻实验动物 IR 状态的同时,导致了 visfatin 表达水平的下调,但 visfatin 在 IR 形成过程中具体扮演的角色,还需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Kurose S, Tsutsumi H, Yamanaka Y, et al. Improvement in endothelial function by lifestyle modification focused on exercise training is associated with insulin resistance in obese patients[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2014,8(1):e106-e114. DOI: 10.1016/j.orep.2012.10.005.
- [2] Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Owczarek AJ, et al. Plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (visfatin/NAMPT) concentration in elderly subjects with metabolic syndrome[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2015,125(6):402-413.
- [3] Dogru T, Sonmez A, Tasci I, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007,76(1):24-29.
- [4] Xiang RL, Mei M, Su YC, et al. Visfatin protects rat pancreatic β -cells against IFN- γ -induced apoptosis through AMPK and ERK1/2 signaling pathways[J]. *Biomed Environ Sci*, 2015,28(3):169-177. DOI:10.3967/bes2015.023.
- [5] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin; a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. *Science*, 2005,307(5708):426-430.
- [6] Wang T, Zhang X, Bheda P, et al. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD⁺ biosynthetic enzyme[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2006,13(7):661-662.
- [7] Jacques C, Holzenberger M, Mladenovic Z, et al. Proinflammatory actions of visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) involve regulation of insulin signaling pathway and Nampt enzymatic activity[J]. *J Biol Chem*, 2012,287(18):15100-15108. DOI:10.1074/jbc.M112.350215.
- [8] Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity[J]. *Endocr Regul*, 2010,44(1):25-36.
- [9] Trevellin E, Scorzeto M, Olivieri M, et al. Exercise training induces mitochondrial biogenesis and glucose uptake in subcutaneous adipose tissue through eNOS-dependent mechanisms[J]. *Diabetes*, 2014,63(8):2800-2811. DOI:10.2337/db13-1234.
- [10] Liu X, Niu Y, Yuan H, et al. AMPK binds to Sestrins and mediates the effect of exercise to increase insulin-sensitivity through autophagy[J]. *Metabolism*, 2015,64(6):658-665. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.01.015.
- [11] Li J, Zhang W, Guo Q, et al. Duration of exercise as a key determinant of improvement in insulin sensitivity in type 2 diabetes patients[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2012,227(4):289-296.

(收稿日期:2015-06-15)