

## 临床研究

## · 综述 ·

## 糖尿病合并男性性腺功能减退症的识别与处理

郑仁东 刘超

【摘要】 男性性腺功能减退症是指一组不仅出现性功能障碍,而且同时伴有性激素水平减少的临床综合征。男性性腺功能减退症的比例在糖尿病患者中明显高于非糖尿病患者,且与胰岛素抵抗及高血糖密切相关。临床上,需要注意观察糖尿病患者有无性腺功能减退症的临床表现,适时检测患者的性激素水平,尽早识别糖尿病合并男性性腺功能减退症,并予以性激素替代治疗,从而提高患者的生活质量。

【关键词】 糖尿病;性腺功能减退症;诊断;治疗;睾酮

**Recognition and treatment of diabetes with male hypogonadism** Zheng Rendong, Liu Chao. Department of Endocrinology and Metabolism, Jiangsu Province 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】 Male hypogonadism is a clinical syndrome with sexual dysfunction and the decrease of sex hormone levels. The proportion of male hypogonadism in patients with diabetes is significantly higher than that without diabetes. Male hypogonadism has a close relationship with insulin resistance and high blood glucose. Clinically, it is necessary to observe the clinical manifestations of male hypogonadism and to determine sex hormone levels timely in diabetic patients, in order to identify male hypogonadism as early as possible. Hormone replacement therapy should be taken, so as to improve the life quality of patients.

【Key words】 Diabetes mellitus; Hypogonadism; Diagnosis; Treatment; Testosterone

男性性腺功能减退症是一种由多种原因导致的、具有一定临床特征的,同时伴有血清雄激素水平降低的内分泌疾病。其典型临床表现为体能下降、记忆力减退、注意力不集中、抑郁、性欲减退及勃起功能障碍等,可显著影响患者的生存质量。不仅如此,睾酮水平的减少还可导致骨骼、肌肉、脂肪、血液和心血管系统等出现不同程度的病理生理学改变。研究表明,性腺功能减退症与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的发生、发展密切相关<sup>[1]</sup>。

业已证实,糖尿病男性患者出现性腺功能减退症的比例显著升高,患者游离睾酮和总睾酮水平下降的比例分别达到 46% 和 34%,远远高于非糖尿病患者<sup>[2]</sup>。因此,观察糖尿病患者是否存在性腺功能

减退症的临床症状,并及时监测性激素水平的变化,对明确诊断和早期治疗尤为重要。

### 1 糖尿病合并男性性腺功能减退症的发病机制

1.1 胰岛素抵抗与性腺功能减退症 研究表明,男性性腺功能减退症所致的低性激素结合球蛋白(SHBG)以及低睾酮水平与腹型肥胖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗显著关联<sup>[3]</sup>。低睾酮水平与胰岛素抵抗相关的可能机制是:首先,血浆低睾酮水平直接促进胰岛素抵抗的发生;其次,低睾酮水平可下调腹内脂肪  $\beta$ -肾上腺素能受体数目,使腹内脂肪脂解减少,脂蛋白酯酶活性增加,导致脂肪释放的甘油三酯增多,腹内脂肪聚集,从而产生胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>。另外,血清低睾酮水平亦能降低肌肉与脂肪组织的过氧化物酶体增殖物活化受体- $\alpha$ 、 $\gamma$  的表达,使胰岛素敏感性降低<sup>[5]</sup>。

另一方面,胰岛素抵抗亦可导致性腺功能减退症,其可能的机制是:胰岛素抵抗往往与肥胖并存,

而肥胖是睾酮水平下降的重要因素;胰岛素抵抗可以导致肝脏合成 SHBG 的水平下降<sup>[6]</sup>。在肥胖、胰岛素抵抗状态下,低活性雄激素通过芳香化酶的作用转变成雌激素,从而抑制睾酮水平降低,雌激素水平升高,使得睾酮及雌激素比例失调。由此可见,胰岛素抵抗与低睾酮水平两者相互影响,形成恶性循环。

**1.2 高血糖与性腺功能减退症** 长期高血糖不仅直接对性腺器官具有明显的损害作用,导致性行为能力的下降。而且,还可以影响睾酮的合成及分泌,导致睾丸分泌功能减退。另外,睾酮在外周的转化增强,亦可能是继发于长期高血糖所致代谢紊乱的结果。一项大型横断面研究调查了 1 089 例(年龄 30 ~ 70 岁)2 型糖尿病患者,发现 36.5% 的患者总睾酮水平  $< 3 \mu\text{g/L}$ , 29% 的患者有性腺功能减退症的症状。而在血清睾酮水平  $< 3 \mu\text{g/L}$  的患者中, 80.2% 具有性腺功能减退症的症状<sup>[7]</sup>。

早前研究指出,低总睾酮水平和低 SHBG 水平可预测糖尿病的发生,并且是独立于胰岛素抵抗的一个重要因素,从而认为性腺功能减退症是胰岛素抵抗、糖代谢紊乱的早期标志<sup>[8]</sup>。但迄今为止,低睾酮水平与 2 型糖尿病之间的关系仍不十分明了。有意义的是, Ding 等<sup>[9]</sup> 分析发现,高睾酮水平能够使男性发生糖尿病的风险降低 42%,而高 SHBG 则能使男性发生 2 型糖尿病的风险降低 52%。可见,高血糖与性腺功能减退症之间如影相随,互为因果。

值得注意的是,糖尿病慢性并发症以及治疗糖尿病的药物,也会导致性功能的减退,主要影响的是神经和血管功能,继而引起勃起功能异常,但该病症非本文阐述的范畴,故在此不作赘述。

## 2 糖尿病合并性腺功能减退症的识别

**2.1 临床表现** 临床流行病学研究发现,糖尿病人群中勃起功能异常的发生率高达 35% ~ 75%,比非糖尿病人群高 2 ~ 5 倍,且随年龄和病程逐渐增高<sup>[10]</sup>。糖尿病男性患者性腺功能减退症的临床表现有性欲减退、勃起功能异常、体毛减少、体脂增多、肌肉减少及骨密度减低等,还可出现认知功能及睡眠障碍等。但是,由于临床表现呈非特异性,且隐匿而渐进,故确诊存在一定困难,特别是部分糖尿病患者往往合并糖尿病神经病变和血管病变等慢性并发症,因此,诊断上需要进行综合评估。

**2.2 性激素水平的变化** 监测性激素水平是诊断性腺功能减退症的主要依据之一,也是鉴别勃起功能异常的关键举措。Kapoor 等<sup>[11]</sup> 发现,17% 的糖尿病患者总睾酮水平降低 ( $< 8 \text{ nmol/L}$ ), 14% 的患者

游离睾酮水平降低 ( $< 2.5 \text{ nmol/L}$ )。另外,有 25% 的患者存在临界性腺功能减退症(总睾酮 8 ~ 12 nmol/L,游离睾酮 2.5 ~ 4 nmol/L)。除了体重指数和腰围与睾酮水平呈负相关外,低睾酮水平尚与年龄、吸烟、糖尿病病程、糖尿病肾病、糖尿病神经病变以及 HbA1c 相关。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄、体重指数和糖尿病神经病变为糖尿病患者男性性腺功能减退症的独立危险因素<sup>[8]</sup>。

除了表现为低睾酮水平外,25% 的 2 型糖尿病男性患者还存在低黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)水平<sup>[12]</sup>。Morton<sup>[13]</sup> 调查了 103 例 2 型糖尿病男性患者血清总睾酮、游离睾酮、SHBG、LH、FSH 及催乳素水平,发现 33% 的患者存在性腺功能减退症,表现为游离睾酮、FSH、LH 水平显著降低。因此认为,2 型糖尿病发生的性腺功能异常大多为低促性腺激素性性腺功能减退症。

另外,1 型与 2 型糖尿病患者发生性腺功能减退症亦有所差别,Chandel 等<sup>[14]</sup> 调查了年轻的(18 ~ 35 岁)1 型和 2 型糖尿病患者。结果发现,58% 的 2 型糖尿病患者有低游离睾酮水平 ( $< 0.278 \text{ nmol/L}$ )。仅 8% 的 1 型糖尿病患者游离睾酮水平低于正常值下限。并且,2 型糖尿病患者 LH 和 FSH 水平下降的比例也明显增高。

**2.3 诊断标准** 糖尿病合并性腺功能减退症的诊断往往参照迟发型性腺功能减退症的诊断标准。性腺功能减退症的诊断主要根据睾酮缺乏的症状和体征。与性腺功能减退症有关的症状主要是性欲降低。其他表现还包括:勃起功能障碍、肌肉量和力量降低、体脂增加、骨密度降低及骨质疏松、活力降低并有抑郁情绪。另外,必须明确这些症状是否由血清睾酮水平降低所引起。其次,实验室检查血清总睾酮低于 12 nmol/L,可考虑诊断为性腺功能减退症<sup>[15]</sup>。

## 3 2 型糖尿病合并性腺功能减退症的处理

**3.1 基础治疗** 生活方式干预能够提高雄激素替代治疗改善 2 型糖尿病及代谢综合征的疗效。Heufelder 等<sup>[16]</sup> 对 16 例新诊断的 2 型糖尿病和代谢综合征患者进行 52 周的生活方式干预及雄激素替代联合治疗,发现其在控制血糖及逆转代谢综合征方面达到了较好的效果。

其次,积极有效的控制血糖是治疗和改善糖尿病合并性腺功能减退症的基础。宜同时联合心理治疗和生活方式的调整。并予以药物治疗其他基础疾病如高血压、脂代谢异常以及血管和神经病变等。

另外,多巴胺受体激动剂阿扑吗啡,肾上腺素能

受体拮抗剂酚妥拉明,以及西地那非可以促进会阴部血管平滑肌舒张、增加血流、改善性功能。

**3.2 性激素替代治疗** 既往的研究已证实,性腺功能减退症患者使用睾酮治疗不仅能够改善性腺功能,而且可增加机体胰岛素的敏感性,减少糖尿病的发生率。同样,对糖尿病患者而言,睾酮替代治疗可明显改善 2 型糖尿病伴性腺功能减退症患者的胰岛素抵抗,并能更好地控制高血糖和血脂异常,使患者腹部脂肪减少,发生心血管疾病的危险性降低<sup>[17]</sup>。

一项临床研究对 2 型糖尿病合并低睾酮血症(血清睾酮 < 12 nmol/L)的患者进行雄激素治疗 32 周后发现,与对照组相比,睾酮补充治疗能够改善患者性功能,且明显减轻胰岛素抵抗,降低血糖及 HbA1c 水平<sup>[18]</sup>。另一项多中心前瞻性研究也提示,接受睾酮凝胶治疗 12 个月,性腺功能减退症患者的相关指标如空腹血糖、血压及体重指数均明显改善<sup>[19]</sup>。

一般而言,如果要进行睾酮替代治疗则应事先除外前列腺癌,并注意睾酮的不良反应。鉴于目前的研究资料较为匮乏,故仍需要大样本研究来明确 2 型糖尿病性腺功能减退症患者睾酮替代的益处和风险<sup>[20]</sup>。

目前,睾酮替代治疗的剂型选择有肌肉注射、皮下、经皮、口服及口含睾酮制剂,各种剂型均安全有效,而国内可供选择的主要是十一酸睾酮,具有口服和肌注两种给药方法。推荐睾酮浓度应处于正常生理范围的中等水平(14 ~ 17.5 nmol/L),同时应避免持续的超生理剂量。

综上所述,糖尿病患者出现性腺功能减退症在临床上比较常见,特别是男性患者,不仅出现低睾酮水平,而且, LH 和 FSH 水平也往往不同程度的减少。及时明确诊断,予以适当性激素替代治疗,在一定程度上能够缓解患者的临床症状,改善其血糖控制状况和生活质量。

## 参 考 文 献

- [1] El Saghier EO, Shebl SE, Fawzy OA, et al. Androgen deficiency and erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes[J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2015, 8: 55-62. DOI: 10.4137/CMED.S27700.
- [2] Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C, et al. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men[J]. BJU Int, 2005, 96(6): 867-870. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05728.x.
- [3] Daka B, Langer RD, Larsson CA, et al. Low concentrations of serum testosterone predict acute myocardial infarction in men with type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Endocr Disord, 2015, 15: 35. DOI: 10.1186/s12902-015-0034-1.
- [4] Cheung KK, Luk AO, So WY, et al. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: a review of current evidence[J]. J Diabetes Investig, 2015, 6(2): 112-123. DOI: 10.1111/jdi.12288.
- [5] Nada SE, Thompson RC, Padmanabhan V. Developmental programming: differential effects of prenatal testosterone excess on insulin target tissues[J]. Endocrinology, 2010, 151(11): 5165-5173. DOI: 10.1210/en.2010-0666.
- [6] Cunningham GR. Testosterone and metabolic syndrome[J]. Asian J Androl, 2015, 17(2): 192-196. DOI: 10.4103/1008-682X.148068.
- [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] Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men[J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(8): 479-493. DOI: 10.1038/nrendo.2013.122.
- [9] Ding EL, Song Y, Malik VS, et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2006, 295(11): 1288-1299. DOI: 10.1001/jama.295.11.1288.
- [10] Aslan Y, Guzel O, Balci M, et al. The impact of metabolic syndrome on serum total testosterone level in patients with erectile dysfunction[J]. Aging Male, 2014, 17(2): 76-80. DOI: 10.3109/13685538.2014.895318.
- [11] Kapoor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity[J]. Diabetes Care, 2007, 30(4): 911-917. DOI: 10.2337/dc06-1426.
- [12] Basu AK, Singhanian P, Bandyopadhyay R, et al. Late onset hypogonadism in type 2 diabetic and nondiabetic male: a comparative study[J]. J Indian Med Assoc, 2012, 110(8): 573-575.
- [13] Morton A. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(3): 1903. DOI: 10.1210/jc.2004-2310.
- [14] Chandel A, Dhindsa S, Topiwala S, et al. Testosterone concentration in young patients with diabetes[J]. Diabetes Care, 2008, 31(10): 2013-2017. DOI: 10.2337/dc08-0851.
- [15] McCabe MJ, Bancalari RE, Dattani MT. Diagnosis and evaluation of hypogonadism[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2014, 11(Suppl 2): 214-229.
- [16] Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, et al. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone[J]. J Androl, 2009, 30(6): 726-733. DOI: 10.2164/jandrol.108.007005.
- [17] El Baba K, Azar ST. Low testosterone and diabetes[J]. Curr Diabetes Rev, 2013, 9(5): 418-421.
- [18] Raz I, Eldor R, Cernea S, et al. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2005, 21(1): 3-14. DOI: 10.1002/dmrr.493.
- [19] Bhattacharya RK, Khara M, Blick G, et al. Effect of 12 months of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome components in hypogonadal men: data from the Testim Registry in the US (TRiUS)[J]. BMC Endocr Disord, 2011, 11: 18. DOI: 10.1186/1472-6823-11-18.
- [20] Thirumalai A, Rubinow KB, Page ST. An update on testosterone, HDL and cardiovascular risk in men[J]. Clin Lipidol, 2015, 10(3): 251-258. DOI: 10.2217/clp.15.10.

(收稿日期: 2015-08-22)