

# 老年 2 型糖尿病患者血清雌二醇水平和颈动脉硬化相关性\*

张杰<sup>1</sup> 方红辉<sup>2</sup> 王曼曼<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨老年 2 型糖尿病患者血清雌二醇水平和颈动脉硬化的相关性。**方法:**选择 2013-08—2016-01 在我院进行诊治的老年 2 型糖尿病患者 182 例为观察组,同期选择在我院进行体检的健康老年人( $\geq 60$  岁)182 例为对照组,2 组都进行性激素(雌二醇、睾酮)及常规代谢指标(TC、TG、LDL、Glu、HDL)的测定,同时采用超声观察颈动脉硬化状况与相关性分析。**结果:**观察组的血清 TC、TG、LDL、Glu 含量显著高于对照组,HDL 含量显著低于对照组,2 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组血清雌二醇与睾酮含量分别为( $119.49 \pm 16.29$ )nmol/L 和( $18.34 \pm 2.47$ )nmol/L,对照组分别为( $160.35 \pm 17.24$ )nmol/L 和( $11.42 \pm 3.11$ )nmol/L,2 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在观察组中,血清雌二醇含量与 HDL 呈现明显正相关性( $P < 0.05$ ),而与 TC、TG、LDL、Glu、内中膜厚度(IMT)呈明显负相关( $P < 0.05$ );多重线性回归分析显示雌二醇、LDL、Glu 为导致 IMT 增厚的主要独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论:**老年 2 型糖尿病患者血清雌二醇水平呈现低表达和颈动脉硬化状况,可加重糖脂代谢紊乱,促进糖尿病的发生、发展。

**[关键词]** 老年人;2 型糖尿病;雌二醇;颈动脉硬化;相关性

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2017.08.009

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A

## Correlation between serum estradiol level and carotid atherosclerosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Jie<sup>1</sup> FANG Honghui<sup>2</sup> WANG Manman<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Department of Comprehensive Internal Medicine, Second Clinical Hospital of Jinan University, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, 508020, China; <sup>2</sup>Department of Laboratory, Second Clinical Hospital of Jinan University, Shenzhen People's Hospital; <sup>3</sup>Department of Endocrine, The Third Affiliated Hospital of Zhongshan University)

Corresponding author: FANG Honghui, E-mail: fanghonghui30@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the relationship between serum estradiol and carotid atherosclerosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. **Method:** From August 2013 to January 2016, 182 elderly patients with type 2 diabetes mellitus were selected in our hospital for diagnosis and treatment as the observation group, and 180 health elderly cases were selected at the same period as the control group, sex hormone and metabolic indicators of two groups were measured, and the carotid atherosclerosis was observed and the correlation analysis was carried on. **Result:** The serum levels of TC, TG, Glu and LDL in the observation group were significantly higher than those in the control group, the HDL level was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The serum levels of T and E2 in the observation group were ( $18.34 \pm 2.47$ )nmol/L and ( $119.49 \pm 16.29$ )nmol/L respectively, the control group were ( $11.42 \pm 3.11$ )nmol/L and ( $160.35 \pm 17.24$ )nmol/L respectively, and the differences between the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). In the observation group, the serum levels of E2 and HDL were showed significant positive correlation ( $P < 0.05$ ), and TC, TG, LDL, Glu and IMT

\* 基金项目:2013 年广东省自然科学基金项目(No:S2013010011533)

<sup>1</sup>暨南大学第二临床医学院 深圳市人民医院综合内科(广东深圳,508020)

<sup>2</sup>暨南大学第二临床医学院 深圳市人民医院检验科

<sup>3</sup>中山大学附属第三医院内分泌科

通信作者:方红辉,E-mail:fanghonghui30@163.com

[5] 李园,曾惠,吴海兵,等. 患者 HPA 1-6,9,15 基因多态性对血小板输注无效的临床意义 [J]. 中国生化药物杂志,2016,4(36):173—175.

[6] 尹红,曾小菁,杨芳,等. 贵州地区常住人口人类血小板抗原 1-5、15 基因多态性与脑梗死关系的研究 [J]. 中国输血杂志,2015,28(10):1260—1263.

[7] Gentile I, Meola M, Buonomo AR, et al. Human platelet antigen-3 genotype predicts platelet count in patients with HCV infection [J]. Vivo, 2013, 27: 773—777.

(收稿日期:2017-03-30)

were showed negatively correlated ( $P<0.05$ ). Multiple linear regression analysis showed that E2, LDL and Glu were as the leading independent risk factors of IMT thickening ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Elderly patients with type 2 diabetes mellitus have the low expression level of serum E2 and carotid atherosclerosis, which could aggravate the disorder of glucose and lipid metabolism, and promote the development of diabetes.

**Key words** elderly patients; type 2 diabetes mellitus; estradiol; carotid atherosclerosis; correlation

2 型糖尿病是一组以长期高血糖为主要特征的代谢综合征,也是全球面临的健康问题,我国现有糖尿病患者约 4 000 万,其中 1 000 万左右发病于老年人<sup>[1]</sup>。流行病学调查发现,老年 2 型糖尿病患者患心脑血管疾病的相对危险度是非糖尿病患者的 4 倍,其中脑梗塞是糖尿病的常见并发症和主要死因之一<sup>[2-3]</sup>。颈动脉作为全身动脉的一部分,位置比较浅表,易于观察,特别是颈动脉彩色多普勒超声检查能在一定程度上反映了早期心脑血管病变情况<sup>[4-5]</sup>。当前研究性激素在 2 型糖尿病发展过程中的作用取得了很大进展,特别是血清激素可作为反映男性 2 型糖尿病患者代谢变化的指标<sup>[6-7]</sup>。性激素主要包括血清睾酮、雌二醇等,比如低睾酮水平与胰岛素敏感性减低有关,健康男性中睾酮水平和血胰岛素浓度存在负相关关系<sup>[8-9]</sup>,但是在老年 2 型糖尿病中还无相关报道。本文具体探讨了老年 2 型糖尿病患者血清雌二醇水平和颈动脉硬化的相关性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2013-08—2016-01 在我院进行治疗的老年 2 型糖尿病患者 182 例为观察组,其中男 100 例,女 82 例;年龄 60~89 岁,平均 $(72.44\pm5.91)$ 岁;病程 1~12 年,平均 $(4.29\pm1.11)$ 年;平均体质指数为 $(22.19\pm2.28)$  kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:年龄 $\geq 60$ 岁;2 型糖尿病诊断按 1997 年国际糖尿病联盟标准。排除标准:肝功能损害、肾功能不全;其他内分泌疾病及心肌梗死、脑梗死等。

选择同期在我院进行体检的健康老年人( $\geq 60$ 岁)182 例为对照组,其中男 102 例,女 80 例;年龄 62~89 岁,平均 $(72.11\pm3.81)$ 岁;平均体质指数为 $(22.12\pm1.93)$  kg/m<sup>2</sup>。

2 组近 3 个月无性激素用药史,都对本研究知情同意。2 组基本资料对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 性激素及代谢指标的测定

所有入选者空腹(禁食 12 h)抽静脉血,低温 2 000 r/min 离心 20 min 后,用微量移液器吸取上层的血清,测总睾酮、总雌二醇、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血糖(Glu)含量等,血糖测定按葡萄糖氧化酶法,雌二醇与睾酮均用酶联免疫吸附法测定,测定试剂盒都由天津德普诊断产品有限公司提供;血脂测定仪器为 TOSHIBA TBA-FR120 全自动生化分析仪。

1.3 超声观察

应用 Phlip IU22、彩色多普勒超声诊断仪,频率 5~10 MHz,选择线阵高频探头。2 组入选者取平卧位,充分暴露颈部,超声仪纵向后横向扫查双侧颈总动脉、颈动脉分叉部及颈内、外动脉,测定颈动脉内-中膜厚度(intima-media thickness, IMT),将 IMT $>1.0$  mm 定义为内-中膜增厚。

1.4 统计学方法

所有数据均使用 SPSS 19.00 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较用配对  $t$  检验,计数资料采用百分比表示,两两比较用 $\chi^2$  检验,相关性分析采用 Pearson 相关系数及多重线性回归分析; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常规代谢指标对比

观察组的血清 TC、TG、LDL、Glu 含量显著高于对照组,HDL 含量显著低于对照组,2 组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组常规代谢指标对比 mmol/L,  $\bar{x}\pm s$

| 组别       | 例数  | TC              | TG              | LDL             | Glu             | HDL             |
|----------|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 观察组      | 182 | 4.81 $\pm$ 0.34 | 1.84 $\pm$ 0.18 | 3.06 $\pm$ 0.09 | 6.78 $\pm$ 0.34 | 1.19 $\pm$ 0.06 |
| 对照组      | 182 | 4.59 $\pm$ 0.56 | 1.41 $\pm$ 0.13 | 2.72 $\pm$ 0.11 | 5.19 $\pm$ 0.29 | 1.52 $\pm$ 0.07 |
| <i>t</i> |     | 3.442           | 4.982           | 2.894           | 5.221           | 3.816           |
| <i>P</i> |     | $<0.05$         | $<0.05$         | $<0.05$         | $<0.05$         | $<0.05$         |

2.2 性激素指标对比

观察组血清雌二醇与睾酮含量分别为 $(18.34\pm2.47)$  nmol/L 和 $(119.49\pm16.29)$  nmol/L,对照

组分别为 $(11.42\pm3.11)$  nmol/L 和 $(160.35\pm17.24)$  nmol/L,2 组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.3 颈动脉硬化对比

经过检测,观察组的 IMT 为  $(1.01 \pm 0.34)$  mm,明显好于对照组  $(0.72 \pm 0.41)$  mm ( $t=8.222$ ,  $P<0.05$ );同时观察组与对照组的 IMT 增厚率分别为 40.7%(44/182)和 3.8%(7/182),2 组比较差异有统计学意义( $\chi^2=9.135$ ,  $P<0.05$ )。

### 2.4 Pearson 相关性分析

血清雌二醇含量与 HDL 呈现明显正相关性( $P<0.05$ ),而与 TC、TG、LDL、Glu、IMT 呈明显负相关( $P<0.05$ )。

### 2.5 多重线性回归分析

在观察组中,以 IMT 增厚作为因变量,以 TC、TG、LDL、Glu、HDL、雌二醇与睾酮作为自变量,多重线性回归分析显示雌二醇、LDL、Glu 为导致 IMT 增厚的主要独立危险因素( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 IMT 增厚与各因素的多重线性回归分析结果

| n=182 |       |            |       |       |       |
|-------|-------|------------|-------|-------|-------|
| 指标    | B     | Std. Error | Beta  | Wald  | P     |
| 雌二醇   | 4.541 | 0.121      | 0.544 | 9.123 | 0.000 |
| LDL   | 3.894 | 1.633      | 0.214 | 3.413 | 0.004 |
| Glu   | 0.013 | 0.005      | 0.187 | 2.976 | 0.002 |

## 3 讨论

由于胰岛素缺乏和(或)胰岛素生物作用障碍导致糖代谢紊乱,老年 2 型糖尿病患者多伴有脂肪、蛋白质、水、电解质等代谢障碍<sup>[10]</sup>。且 2 型糖尿病作为全身性疾病,脂代谢紊乱是其导致动脉粥样硬化的主要原因。糖尿病的糖基化作用可使 LDL 结构发生变化,使得 LDL 更易与动脉壁上的黏多糖结合,并与 TC、TG 刺激纤维增生,形成动脉粥样硬化斑块<sup>[11-12]</sup>。本研究显示观察组的血清 TC、TG、LDL、Glu 含量显著高于对照组, HDL 含量显著低于对照组,两两对比差异有统计学意义( $P<0.05$ )。现代研究表明,老年 2 型糖尿病患者存在胰岛素抵抗和高胰岛素血症,也在脂质代谢紊乱,血清中胆固醇增加,胰岛素可直接促进动脉中层的平滑细胞增生,促进动脉粥样硬化的发生,也可间接促进斑块发展<sup>[13]</sup>。

颈动脉病变是引起脑血管病的重要原因,颈动脉 IMT 增厚通常被认为是动脉粥样硬化的早期临床表现。而糖尿病容易合并脂质代谢紊乱,导致大血管病变,从而使得 IMT 增厚更为明显<sup>[14]</sup>。本研究显示观察组的 IMT 为  $(1.01 \pm 0.34)$  mm,明显好于对照组的  $(0.72 \pm 0.41)$  mm ( $t=8.222$ ,  $P<0.05$ );同时观察组与对照组的 IMT 增厚率分别为 40.7%和 3.8%,对比也有统计学意义( $\chi^2=9.135$ ,  $P<0.05$ ),也说明糖尿病患者存在明显的颈动脉硬化现象。

糖尿病患者有性功能状况改变,其中睾酮水平降低可能在胰岛素抵抗中起重要作用,低睾酮水平可以预测胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的进一步发展<sup>[15]</sup>。有研究显示雌二醇随着年龄的增长而增加, T 则随着年龄的增长而降低,但是糖尿病患者始终比同龄健康人的雌二醇更高, T 更低。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,可加重原先存在的糖代谢紊乱,而血糖的升高也会改变性腺的内环境,干扰性腺代谢,使其机能发生变化<sup>[16-17]</sup>。本研究显示观察组血清睾酮与雌二醇含量分别为  $(18.34 \pm 2.47)$  nmol/L 和  $(119.49 \pm 16.29)$  nmol/L,对照组分别为  $(11.42 \pm 3.11)$  nmol/L 和  $(160.35 \pm 17.24)$  nmol/L,两两对比差异有统计学意义( $P<0.05$ )。主要在于糖尿病患者存在睾丸和垂体或下丘脑功能缺陷,对促性腺激素的反应消失,对促性腺反馈应答减弱<sup>[18]</sup>。

在观察组中,血清雌二醇含量与 HDL 呈现明显正相关性( $P<0.05$ ),而与 TC、TG、LDL、Glu、IMT 呈明显负相关( $P<0.05$ );多重线性回归分析显示雌二醇、LDL、Glu 为导致 IMT 增厚的主要独立危险因素( $P<0.05$ )。现代研究表明脂肪组织可分泌多种激素或因子,从而参与胰岛素抵抗、糖尿病的发生和发展;性激素通过参与脂肪组织代谢多重水平的直接调节,协同激活或调节脂肪形成的转录因子,参与脂肪前体细胞的增殖和分化的控制<sup>[19-21]</sup>。

总之,老年 2 型糖尿病患者血清雌二醇水平呈现低表达和颈动脉硬化状况,可加重糖脂代谢紊乱,促进糖尿病的发生、发展。

### 参考文献

- [1] 李砚书. 浅析老年高血压伴糖尿病患者脑卒中的危险因素[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 1(8): 33-34.
- [2] Shi R, Wu J, Meng C, et al. Cyp3a11-mediated testosterone-6 $\beta$ -hydroxylation decreased, while UGT1a9-mediated propofol O-glucuronidation increased, in mice with diabetes mellitus[J]. Biopharm Drug Dispos, 2016, 37:433-443.
- [3] 秦红梅. 2 型糖尿病合并冠心病患者糖化血红蛋白水平与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(10):3-5.
- [4] 周银姬,戴蓉,徐小红. 2 型糖尿病患者颈动脉内膜增厚与中性粒细胞与淋巴细胞比值关系分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(1):86-88.
- [5] Boering M, van Dijk PR, Logtenberg SJ, et al. Effects of intraperitoneal insulin versus subcutaneous insulin administration on sex hormone-binding globulin concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. Endocr Connect, 2016, 5:136-142.

- [6] Kische H, Gross S, Wallaschofski H, et al. Clinical correlates of sex hormones in women: The study of health in Pomerania[J]. *Metabolism*, 2016, 65: 1286—1296.
- [7] 候俊霞,李军,李思源,等. 2 型糖尿病男性患者骨密度与性激素水平关系的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(6): 724—726, 749.
- [8] Fabian UA, Charles-Davies MA, Fasanmade AA, et al. Male Sexual Dysfunction, Leptin, Pituitary and Gonadal Hormones in Nigerian Males with Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *J Reprod Infertil*, 2016, 17: 17—25.
- [9] 胡咏新,孙利,郑仁东,等. 男性 2 型糖尿病患者性激素与骨代谢水平分析[J]. *江苏医药*, 2016, 42(08): 954—956.
- [10] El Tarhouny SA, Zakaria SS, Abdu-Allah AM, et al. Study of Sex Hormone-binding Globulin Gene Polymorphism and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Egyptian Men[J]. *West Indian Med J*, 2015, 64: 338—343.
- [11] 钱琦,王飞. 男性 2 型糖尿病患者性激素水平变化及其相关因素探讨[J]. *中国性科学*, 2016, 25(1): 15—18.
- [12] 陈国芳,李春睿,范尧夫,等. 短期极低热量饮食对代谢综合征患者代谢指标及性激素结合球蛋白的影响[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(7): 410—413.
- [13] Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 44—51.
- [14] 李改卿,苏志贤,谢慧兰,等. 血小板参数及活化标志物与 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. *中国实用医刊*, 2016, 43(17): 41—44.
- [15] Gourdy P, Bourgeois EA, Levescot A, et al. Estrogen Therapy Delays Autoimmune Diabetes and Promotes the Protective Efficiency of Natural Killer T-Cell Activation in Female Nonobese Diabetic Mice[J]. *Endocrinology*, 2016, 157: 258—267.
- [16] 王会兵,刘锦峰,张旭东,等. 脑梗死合并 2 型糖尿病患者颅内动脉粥样硬化性狭窄的特征及影响因素分析[J]. *中国实用医刊*, 2016, 43(17): 8—11.
- [17] Amaral LS, Silva FA, Correia VB, et al. Beneficial effects of previous exercise training on renal changes in streptozotocin-induced diabetic female rats[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241: 437—445.
- [18] 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.
- [19] 张仁伟,刘煜敏. 脂联素对内皮祖细胞的作用及其在脑卒中治疗方面的意义[J]. *卒中与神经疾病*, 2015, 5(24): 320—322.
- [20] Xia JW, Tan SJ, Zhang XL, et al. Correlation of serum testosterone with insulin resistance in elderly male type 2 diabetes mellitus patients with osteoporosis[J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6: 548—552.
- [21] Ben-Shmuel S, Scheinman EJ, Rashed R, et al. Ovariectomy is associated with metabolic impairments and enhanced mammary tumor growth in MKR mice[J]. *J Endocrinol*, 2015, 227: 143—151.

(收稿日期:2016-12-17)