

· 临床研究 ·

## 高龄男性糖尿病性肾病患者中血清睾酮的变化及临床意义

马宁, 边瓿\*, 乔锐, 任奕, 丁亮

(沈阳军区总医院干部病房一科, 沈阳 110016)

**【摘要】目的** 探讨高龄男性糖尿病性肾病(DN)患者中血清睾酮水平表达的临床意义。**方法** 选取2013年1月至2014年6月在沈阳军区总医院干部诊疗科住院的>75岁的糖尿病(DM)男性患者80例,其中诊断DN者34例,为DN组,其余46例设为非DN组。同时选择同期在沈阳军区总医院干部诊疗科参加体检的>75岁的非DM老年人20例设为对照组。收集所有研究对象的血清睾酮、胱抑素C、24h微量白蛋白尿及肌酐标本,行双肾超声检查。**结果** 与对照组相比,高龄男性DM患者的血清睾酮水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。DN组患者血清睾酮水平进一步低于非DN组[( $13.18 \pm 3.29$ ) vs ( $22.07 \pm 7.53$ ) nmol/L,  $P < 0.01$ ],血清胱抑素C水平较非DN组增高[( $2.61 \pm 0.96$ ) vs ( $1.09 \pm 0.34$ ) mg/L,  $P < 0.01$ ],且血清睾酮与血清胱抑素C水平呈负相关( $r = -0.658$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** 在高龄男性DM患者中,发生DN患者血清睾酮水平低于非DN患者,且与血清胱抑素C水平呈负相关,其指标的检测为早期提供干预策略改善预后提供帮助。

**【关键词】** 睾酮; 老年人; 糖尿病性肾病

**【中图分类号】** R977.12; R592; R587.24

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.06.103

## Clinical significance of serum testosterone level in senile male patients with diabetic nephropathy

MA Ning, BIAN Ou\*, QIAO Rui, REN Yi, DING Liang

(The First Department of Cadre's Ward, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical significance of serum testosterone level in senile male patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 80 male diabetic patients over 75 years old admitted in our department from January 2013 to June 2014 were enrolled in this study. Thirty-four of them were diagnosed as DN and then assigned as DN group, and the other 46 without renal disease as non-diabetic nephropathy (NDN) group. Another 20 age-matched males without diabetes taking physical examination during same period served as controls. Their serum levels of testosterone, cystatin C (CysC) and urine microalbumin were detected. Their kidney ultrasound images were collected. The results were compared between the DN and NDN groups. **Results** Compared with control group, the serum level of testosterone was lower in diabetic male patients ( $P < 0.01$ ). The serum level of testosterone was markedly lower [( $13.18 \pm 3.29$ ) vs ( $22.07 \pm 7.53$ ) nmol/L,  $P < 0.01$ ], but that of CysC was higher [( $2.61 \pm 0.96$ ) vs ( $1.09 \pm 0.34$ ) mg/L,  $P < 0.01$ ] in DN group than in NDN group. Serum level testosterone was negatively correlated with CysC ( $r = -0.658$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** In the senile male diabetic patients, those with DN have lower serum testosterone level than those without, which is negatively correlated with CysC level. Serum testosterone level may be helpful to develop early intervention strategies to improve prognosis.

**【Key words】** testosterone; aged; diabetic nephropathy

Corresponding author: BIAN Ou, E-mail: bol36114@163.com

糖尿病性肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)一种主要的微血管并发症,也是导致老年DM患者死亡和残疾的重要原因之一<sup>[1]</sup>。老年人DN起病隐匿,发现时多已出现显性白蛋白尿,即已进入临床DN期,成为慢性肾衰竭

的重要原因之一。随着我国人口老龄化的不断发展, DN的发病率呈逐年上升的趋势,已成为目前临床关注的重点问题之一,严重威胁患者的身心健康和生命安全,早期发现并预防可有效延缓病情发展、提高患者生存质量。

流行病学研究显示<sup>[2]</sup>,DN的发病率有着明显的性别差异,男性DN的发生要更早于女性,这一差异不仅与生活方式有关,同时与睾酮缺乏有关。男性2型DM患者低血清睾酮(low serum testosterone, LST)呈显著高发<sup>[3]</sup>。LST的存在不仅增加了心血管代谢性相关疾病发生的风险,也是其发生死亡及心血管不良事件的有力预测因素之一,同时也是肾功能不全患者预后不良的危险因素<sup>[4]</sup>。目前关于老年DN患者中血清睾酮表达的研究尚未见报道。本研究通过对高龄男性DN患者血清睾酮水平的测定,探讨睾酮在该类人群血清中的变化及其可能的机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2013年1月至2014年6月在沈阳军区总医院干部诊疗科住院>75岁的2型DM男性患者80例,其中诊断DN患者34例,为DN组,临床Ⅲ期26例,Ⅳ期8例,其余46例设为非DN(non-diabetic nephropathy, NDN)组,入选病例均符合世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的DM诊断标准和Mogensen分期标准,确诊为DN:>5~10年的DM史,临床有蛋白尿、高血压、肾功能开始受损等特征性表现。排除标准:严重肝、肾等器官功能不全者;并发严重心脑血管疾病者;急慢性肾炎、尿路感染或发热等病变者;或其他情况如肿瘤、外伤、风湿性疾病及肝脏疾病所致的肾功能不全的患者。同时选择同期在沈阳军区总医院干部诊疗科参加体检的>75岁的非DM老年人20例设为对照组(control)。

### 1.2 研究方法

1.2.1 基本资料 所有入选病例采集基本资料,包括吸烟史(每天吸烟包数×吸烟年数>5包×年)、既往病史(高血压、DM、肾脏病、心血管疾病、脑血管疾病、慢性支气管炎以及手术等)、一般体格检查数据(血压、心率、体质量等)。

1.2.2 指标检查 检测血常规、24h尿蛋白定量、肝肾功能、血糖、血脂、糖化血红蛋白、凝血功能、胱抑素-C(cystatin C, CysC),行心电图、心脏彩超、腹部超声等检查,排除其他原因引起的慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)。

1.2.3 标本采集 取清晨空腹静脉血4ml,静置1h后,离心,分离血清(3000转/min,离心15min),立即检测,2h内完成。

1.2.4 血清睾酮的测定 采用Siemens Immulite 2000型自动发光免疫分析仪及试剂(Siemens公司),检测范围0.7~55nmol/L,按仪器操作手册和试剂盒说明书进行测定。严格进行质量控制。

1.2.5 估算肾小球滤过率值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的计算 通过简化MDRD公式: $eGFR[ml/(min \cdot 1.73m^2)] = 32788 \times \text{血肌酐}(serum\ creatinine, SCr)^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 0.742$ (女)。其中SCr单位为 $\mu\text{mol/L}$ 。

### 1.3 统计学处理

建立患者病历资料数据库,应用SPSS18.0软件包进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验或单因素方差分析。计数资料用百分率表示,组间比较用 $\chi^2$ 检验。相关性分析采用Bivariate分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组患者一般临床资料比较

3组患者年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、高血压、血脂异常、基础情况比较所占比例相似,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),与对照组比较,DN组与NDN组冠心病、脑血管病所占比例较高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。DN组与NDN组冠心病、脑血管病所占比例、病程及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表1)。

### 2.2 3组主要相关指标比较

在DM患者中,DN组患者24h尿蛋白定量、CysC水平较NDN组增高,DN组eGFR低于NDN组,提示其肾损害的存在。DN组与NDN组血清睾酮浓度均低于对照组( $35.12 \pm 9.01$ )nmol/L,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。DN组的睾酮浓度进一步低于NDN组[( $13.18 \pm 3.29$ ) vs ( $22.07 \pm 7.53$ )nmol/L;  $P < 0.01$ ],差异具有统计学意义(表2)。

### 2.3 血清睾酮与CysC水平的关系

研究显示CysC较SCr更能反映DN的早期损害,其水平越高,表明肾功能损害程度越重。通过血清睾酮与CysC水平的相关性分析发现,血清睾酮浓度同DN患者CysC水平呈负相关( $r = -0.658, P < 0.01$ ),差异有统计学意义(图1)。

## 3 讨论

伴随着衰老健康男性人群血清睾酮水平逐渐下

表1 3组患者一般临床资料比较  
Table 1 Comparison of baseline clinical characteristics among the three groups of patients

Item	Control group (n = 20)	DN group (n = 34)	NDN group (n = 46)
Age(years, $\bar{x} \pm s$ )	83.3 ± 5.2	85.3 ± 7.6	84.7 ± 6.9
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	20.3 ± 4.4	21.2 ± 5.5	22.2 ± 3.7
Smoking[n(%)]	12 (60.0)	21 (61.8)	27 (58.7)
Hypertension[n(%)]	17 (85.0)	30 (88.2)	40 (87.0)
Dyslipidemia[n(%)]	7 (35.0)	12 (35.3)	17 (37.0)
CHD[n(%)]	8 (40.0)	28* (82.4)	37* (80.4)
CVD[n(%)]	4 (20.0)	18* (52.9)	23* (50.0)
Duration of diabetes(years, $\bar{x} \pm s$ )		10.2 ± 2.5	9.8 ± 2.1
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$ )		6.8 ± 0.5	6.5 ± 0.7

BMI: body mass index; CHD: coronary heart disease; CVD: cerebral vascular disease; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c. Compared with control group, \*P < 0.05

表2 3组患者主要相关指标比较  
Table 2 Comparison of the patients' major indices among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Index	Control group (n = 20)	DN group (n = 34)	NDN group (n = 46)
Alb(mg/24h)	11.2 ± 9.77	78.4 ± 22.4**##	16.5 ± 11.8
eGFR[ml/(min · 1.73 <sup>2</sup> )]	73.4 ± 13.5	46.1 ± 13.3**	70.8 ± 12.6
CysC(mg/L)	0.89 ± 0.24	2.61 ± 0.96**##	1.09 ± 0.34
TT(nmol/L)	35.12 ± 9.01	13.18 ± 3.29**##	22.07 ± 7.53*

Alb: albuminuria; eGFR: estimated glomerular filtration rate; CysC: cystatin C; TT: testosterone. Compared with control group, \*P < 0.05, \*\*P < 0.01; compared with NDN group, #P < 0.05, ##P < 0.01

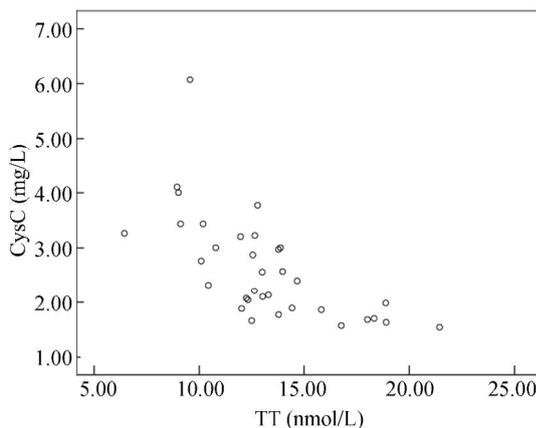


图1 血清睾酮与CysC的相关分析散点图

Figure 1 Scatterplot (BIVAR) of serum testosterone with CysC  
CysC: cystatin C; TT: testosterone

降, 这种与增龄相关的LST通过影响物质代谢的变化而发生腹型肥胖、胰岛素抵抗、最终出现DM前期症状、甚至DM<sup>[5]</sup>。流行病学研究显示36.5%的男性2型DM患者中存在LST, 年龄、收入、BMI以及DN是LST的独立危险因素<sup>[6]</sup>。男性DM患者予睾酮替代治疗后能提高胰岛素敏感性, 有助于控制HbA1c及空腹血糖, 对于代谢综合征的男性患者予睾酮治疗后BMI可降低1.3kg/m<sup>2</sup>, 脂肪质量减少2.19%<sup>[7]</sup>。在本研究中, 老年DM患者的血清睾酮均低于非DM老年患者, 与报道相符。

睾酮主要由男性的睾丸或女性的卵巢分泌, 肾上腺亦可分泌少量睾酮, 主要作用为促进男性生殖器官发育、维持男性第二性征和性欲, 促进精子的

生长, 此外睾酮还有提高骨髓造血功能, 增强免疫力及调节心血管等作用。近几年临床与动物实验发现<sup>[8]</sup>, 在CKD发生发展过程中男性比女性的发病率更高、疾病的进展速度更快, 而其中起决定作用的就是性激素的变化。男性DM患者, 从微量白蛋白尿进展到大量蛋白尿伴随着睾酮浓度的降低<sup>[9]</sup>。研究显示性激素水平的变化可能通过调节肾转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 的活性而影响肾疾病进程<sup>[10]</sup>。在高糖高脂联合小剂量链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的DN雄性大鼠中, 予0.15mg/kg阿那曲唑 (anastrozole) 12周后血浆雌激素增长率降低至39%, 睾酮增长率达187%, 同时尿蛋白排泄率降低42%, 肾间充质纤维化减少32%, 肾皮质层CD68表达细胞减少50%, TGF-β蛋白表达减少20%, IV型胶原纤维减少29%, 肿瘤坏死因子-α减少28%, 白细胞介素 (interleukin, IL)-6减少25%, 而Podocin蛋白表达增加18%, 说明抑制雌激素的合成及升高雌激素表达能抑制致纤维化、致炎等因子的表达, 起到肾保护作用<sup>[11]</sup>。去势术后的DM雄性大鼠补充小剂量二氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 后能抑制TGF-β的表达<sup>[12]</sup>, 但在培养的非DM的雄性大鼠足细胞及系膜细胞的TGF-β的表达不受DHT的影响<sup>[13]</sup>。研究发现性激素水平变化导致肾雄激素受体 (androgen receptor, AR)/雌激素受体α (estrogen receptor, ERα) 蛋白表达失衡, 雌激素诱导的ERα

表达强于雄激素诱导的AR, 导致尿蛋白排泄、肾小球硬化指数和肾小管间充质纤维化指数的增加<sup>[14]</sup>。此外, 睾酮水平的降低可直接抑制血管内皮细胞和平滑肌细胞中一氧化氮(NO)的生成、释放, 或通过直接钙拮抗作用, 而使血管舒张功能受损, 导致肾血流动力学变化, 加速肾损害<sup>[15]</sup>。正常男性人群血清睾酮的水平随着增龄以平均每年0.4%~2.6%降低, 一旦合并肾疾病尤其是需要血液透析的患者, LST不仅与增龄相关, 同时血浆蛋白、BMI、及甘油三酯分别通过直接瘦素作用、影响芳香酶的脂肪细胞合成, 而抑制睾酮产生<sup>[16]</sup>。我们推测, 在高龄男性DN的患者, 血清睾酮水平的降低与衰老及糖脂代谢的毒性作用有关。而血清睾酮的降低可能通过影响肾血流动力学、细胞因子如TGF-β的活性等加速肾损害。因此有学者提出适当补充睾酮可防治DN的发生, 但也有研究显示这一治疗可能会诱发高血压及加速非DM患者的肾损害。

目前国外关于性激素在CKD发生、发展中的作用研究不少, 而国内未见报道。在本研究中, DN组的睾酮较NDN组及对照组明显降低, 而且其变化与血清CysC水平呈负相关, 血清CysC能较肌酐、尿蛋白排泄率更早地反映DM肾早期损害, 意味着LST与肾早期损害存在着一定的相关性。在我们的研究中DN组患者大多处于eGFRⅢ期, 与NDN组比较, 存在明显肾功能降低, 和睾酮浓度的下降。随着病情进一步进展, 血清睾酮浓度是否进一步变化, 需要更多的临床研究进一步证实。本研究初步表明, 通过监测血清睾酮浓度的变化可以发现DM患者的早期肾损害, 为实施早期干预措施提供帮助。

#### 【参考文献】

- [1] Herrmann SM, Textor SC. Diagnostic criteria for renovascular disease: where are we now[J]? *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(7): 2657-2663.
- [2] Kamenov ZA, Parapunova RA, Georgieva RT. Earlier development of diabetic neuropathy in men than in women with type 2 diabetes mellitus[J]. *Gend Med*, 2010, 7(6): 600-615.
- [3] Rezvani MR, Saadatjou SA, Sorouri S, *et al.* Comparison of serum free testosterone, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone levels in diabetics and non-diabetics men—a case-control study[J]. *J Res Health Sci*, 2012, 12(2): 98-100.
- [4] Fukai S, Akishita M, Yamada S, *et al.* Plasma sex hormone levels and mortality in disabled older men and women[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2011, 11(2): 196-203.
- [5] Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(3): 330-337.
- [6] 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.
- [7] Corona G, Monami M, Rastrelli G, *et al.* Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study[J]. *Int J Androl*, 2010, 34(6 Pt 1): 528-540.
- [8] Neugarten J, Golestaneh L. Gender and the prevalence and progression of renal disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2013, 20(5): 390-395.
- [9] Maric C, Forsblom C, Thorn L, *et al.* Association between testosterone, estradiol and sex hormone binding globulin levels in men with type 1 diabetes with nephropathy[J]. *Steroids*, 2010, 75(11): 772-778.
- [10] Diamond-Stanic MK, You YH, Sharma K. Sugar, sex, and TGF-β in diabetic nephropathy[J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32(3): 261-268.
- [11] Manigrasso MB, Sawyer RT, Marbury DC, *et al.* Inhibition of estradiol synthesis attenuates renal injury in male streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301(3): F634-F640.
- [12] Xu Q, Prabhu A, Xu S, *et al.* Dose-dependent effects of dihydrotestosterone in the streptozotocin-induced diabetic rat kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(2): F307-F315.
- [13] Doublier S, Lupia E, Catanuto P, *et al.* Testosterone and 17β-estradiol have opposite effects on podocyte apoptosis that precedes glomerulosclerosis in female estrogen receptor knockout mice[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(4): 404-413.
- [14] Sun J, Devish K, Langer WJ, *et al.* Testosterone treatment promotes tubular damage in experimental diabetes in prepubertal rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(6): F1681-F1690.
- [15] Traish AM, Saad F, Feeley RJ, *et al.* The dark side of testosterone deficiency. III. Cardiovascular disease[J]. *J Androl*, 2009, 30(5): 477-494.
- [16] Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ, *et al.* Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging [J]? *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(11): 2018-2023.

(编辑: 李菁竹)