

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001603

性激素结合球蛋白与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性研究

李 亚, 白 皎, 王芬芬

(西安医学院第一附属医院内分泌科, 西安 710077)

【摘要】目的:探究性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)的相关性。**方法:**收集 2014 年 1 月至 2017 年 1 月本院收治的 T2DM 组患者 238 例, 分别分为单纯 T2DM 组($n=96$)和 DPN 组($n=142$), DPN 组根据多伦多评分系统(Toronto clinical scoring system, TCSS)再分为轻($n=52$)、中($n=48$)、重($n=42$)3 个亚组。分析各组患者的一般临床资料、生化指标、神经电生理指标、血清 SHBG 及性激素水平, 然后采用 Pearson 分析 SHBG 水平与 DPN 相关指标的相关性, 最后采用 logistic 回归法分析 DPN 的影响因素。**结果:**与 T2DM 组相比, DPN 组患者的年龄明显增高, 体质指数(body mass index, BMI)值则明显下降, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 与 T2DM 组相比, DPN 组患者的生化指标收缩压(systolic blood pressure, SBP)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)和血尿酸(blood uric acid, BUA)明显增加, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 而舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、空腹血糖(fasting blood-glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, γ -GT)的变化均无统计学差异($P>0.05$)。DPN 患者的血清 SHBG、总睾酮(testosterone, T)和总雌二醇(estradiol, E2)均明显下降, 差异亦具有统计学意义($P<0.05$)。另外, 与 T2DM 组相比, DPN 组患者的 MVC 和 SCV 均明显下降, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。对 DPN 的轻、中、重度 3 个亚组各指标进行两两比较, 结果显示随着 DPN 严重程度的增加, 其变化趋势进一步增加, 差异亦具有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示, 在 DPN 患者中 SHBG 水平与 TG、TC、LDL-C 和 BUA 呈现负相关关系($r=-0.562, -0.412, -0.476, -0.854, P<0.05$), 与 MVC 和 SCV 呈现正相关关系($r=0.693, 0.782, P<0.05$)。logistic 回归分析显示, SHBG、SUA、E2 和 T 的水平是影响 DPN 的危险因素($OR=0.678, 95\%CI=0.321\sim1.093; OR=3.237, 95\%CI=2.671\sim5.613; OR=1.674, 95\%CI=1.031\sim3.012; OR=0.741, 95\%CI=0.423\sim0.881, P<0.05$)。**结论:**SHBG 水平与 DPN 相关, SHBG 的下降可能是 DPN 发生发展的危险因素, 也可能成为潜在的预测 T2DM 血管并发症的指标之一。

【关键词】激素结合球蛋白; 2 型糖尿病; 糖尿病周围神经病变**【中图分类号】**R544**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2017-09-22

Correlation between sex hormone-binding globulin and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus

Li Ya, Bai Jiao, Wang Fenfen

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between sex hormone-binding globulin (SHBG) and diabetic peripheral neuropathy (DPN) in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 238 patients with T2DM were enrolled in our hospital from January 2014 to January 2017. They were divided into T2DM group ($n=96$) and DPN group ($n=142$). DPN patients were divided into three subgroups including mild ($n=52$), moderate ($n=48$) and severe ($n=42$) according to the Toronto score (TCSS). The clinical data, biochemical indexes, neurophysiological indexes, serum SHBG and sex hormone levels were analyzed, and then the correlation between

SHBG level and DPN correlation index was analyzed. Finally, logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of DPN. **Results:** Compared with those of T2DM group, the age of DPN group was significantly higher, BMI value was significantly decreased, with statistically significant differences ($P<0.05$). The levels of systolic blood pressure (SBP), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein-choles-

作者简介: 李 亚, Email: rhu456251@163.com,

研究方向: 糖尿病及并发症。

基金项目: 陕西省科技厅自然科学基金项目 (编号: 2012SP2-08); 陕西省教育厅自然科学基金项目 (编号: 2013JK0781); 西安医学院第一附属医院基金项目 (编号: XYFY2015-01)。**优先出版:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180408.1450.048.html> (2018-04-08)

terol(LDL-C) and blood uric acid(BUA) were significantly higher in the DPN group than in T2DM group($P<0.05$), while diastolic blood pressure(DBP), fasting blood-glucose(FPG), glycosylated hemoglobin(HbA1c), high density lipoprotein-cholesterol(HDL-C), blood urea nitrogen(BUN), alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), alkaline phosphatase(ALP) and glutamyl transpeptidase(γ -GT) were not($P>0.05$). The levels of serum SHBG, total testosterone(T) and total estradiol(E2) were significantly decreased in DPN group($P<0.05$). In addition, the MVC and SCV were significantly decreased in DPN group than in T2DM group($P<0.05$, $P<0.01$). The difference between the three subgroups of DPN was obvious in above indicators, with the increase of DPN severity($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that there were negative correlation between SHBG level and TG, TC, LDL-C and BUA in DPN patients($r=-0.562, -0.412, -0.476, -0.854, P<0.05$), and positively correlated with MVC and SCV($r=0.693, 0.782; P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the levels of SUA, SHBG, E2 and T were the risk factors of DPN($OR=0.678, 95\% CI=0.321$ to $1.093; OR=3.237, 95\% CI=2.671$ to $5.613; OR=1.674, 95\% CI=1.031$ to $3.012; OR=0.741, 95\% CI=0.423$ to $0.881, P<0.05$). **Conclusion:** The level of SHBG is related to DPN, and the decrease of SHBG may be a risk factor for the occurrence and development of DPN. It may also be one of the most important predictors of T2DM vascular complications.

【Key words】sex hormone-binding globulin; type 2 diabetes mellitus; diabetic peripheral neuropathy

糖尿病患者多伴有多种并发症,这已成为糖尿病患者致残或致死的主要原因^[1-2]。其中,糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是最常见的慢性合并症之一,也是导致糖尿病感染、足溃疡及坏疽的主要危险因素^[3-4]。DPN 在糖尿病患者中发生率达 60%~70%^[5],往往具有起病缓、隐匿性强、逆转性差和症状逐渐加重等特点^[6]。研究证实,性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)可能是糖尿病患者发生胰岛素抵抗的重要标志之一^[7],也有研究证实,SHBG 下降可能是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发生的独立危险因素^[8]。目前对于 SHBG 与 DPN 相关关系的研究比较欠缺。本研究将通过分析单纯 T2DM 和 DPN 患者的临床资料和生化指标的差异,进而分析血清 SHBG 水平与 DPN 的相关性。

1 材料与方法

1.1 对象

收集 2014 年 1 月至 2017 年 1 月本院收治的 T2DM 组患者 238 例,其中男性 130 例,女性 108 例,年龄 41~74 岁,平均年龄(54.98 ± 12.63)岁,其中糖尿病患者诊断依据 WHO 的诊断标准。所有患者根据双下肢肌电生理检查依次分为 T2DM 组和 DPN 组,分别为 96 例和 142 例。DPN 患者的纳入标准依据 2009 年规范,要求有明确的糖尿病病史,患者的临床症状和体征与 DPN 表现相符,在确诊糖尿病后出现神经病变。具体要求出现以下 2 项或 2 项以上症状者^[9]:①温度觉异常;②振动觉异常;③神经传导速度减慢;④尼龙丝检查显示,足部感觉减退或消失。然后将 DPN 组患者按照多伦多

神经病变评分系统(Toronto clinical scoring system, TCSS)再分为 3 个亚组,其中 $6 < TCSS \leq 8$ 分为 DPN 轻度组,共 52 例; $9 < TCSS \leq 11$ 分为 DPN 中度组,共 48 例; $12 < TCSS \leq 19$ 分为 DPN 重度组,共 42 例。排除标准:①合并糖尿病急性并发症者;②其他内分泌疾病患者;③具有其他原因所致周围神经病变患者;④心、肝、肾功能障碍者。记录所有患者的一般病例,分析 BMI、病程(年)、饮酒和吸烟比例。本研究已获得本院伦理委员会的批准,所有患者也均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 生化指标的检测 所有受试者均采用动态血压测量仪(日本 TM-2430)检测平均收缩压(systolic blood pressure, SBP)和平均舒张压(diastolic blood pressure, DBP);采用全自动生化分析仪(日立 7180)以及对应的试剂盒进行检测空腹血糖(fasting blood-glucose, FPG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、血尿酸(blood uric acid, BUA)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, γ -GT)的水平;高效液相色谱离子色谱法检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。

1.2.2 胰岛素抵抗指标 采用稳态模型(Homa)评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[10],计算公式: $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。

1.2.3 血清 SHBG 及性激素水平的检测 受检者禁食 8 h 后抽取晨空腹血,离心制备血清样品,置于 $-20^{\circ}C$ 下保存。使用全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒(Snibe MAG-LUMI 4000)检测 SHBG 和总睾酮(testosterone, T)和总雌二醇(estradiol, E2)的水平。

1.2.4 神经电生理检查 应用肌电图/诱发电位仪 (NDI-200P+型) 进行神经电生理检查, 测量双侧胫后神经运动神经 (motor nerve conduction velocity, MVC) 和感觉神经 (sensory nerve conduction velocity, SCV) 传导功能, 检测指标包括正中神经、腓总神经和尺神经。

1.3 统计学方法

所有数据分析均采用 SPSS 20.0 软件进行, 其中计数资料用率来表示, 采用卡方检验; 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 在确认方差齐性的前提下两组间比较采用两独立样本 t 检验, 多组间比较采用方差分析; 血清 SHBG 水平与 DPN 相关指标的相关性分析采用 Pearson 分析; DPN 危险因素采用二分类 logistic 回归分析, 采用多因素回归分析对混杂因素进行校正。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 各组患者临床资料的比较

与 T2DM 组相比, DPN 组的年龄明显增高, BMI 值则明显下降, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$); DPN 的轻、中亚组间, 中、重亚组间的年龄、BMI 比较差异无统计学意义 ($P>$

0.05), 但轻、重亚组年龄和 BMI 比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。T2DM、DPN 各亚组间的用药情况比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 各组患者生化指标的比较

与 T2DM 组相比, DPN 组患者生化指标 SBP、TG、TC、LDL-C 和 BUA 明显增加, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$); 在 DPN 的轻、中、重不同亚组之间, 随着 DPN 严重程度的增加, 以上生化指标明显上升 ($P<0.05$); 合并 DPN 患者 HOMA-IR 均明显高于 T2DM 患者 ($P<0.01$), DPN 的中、重亚组 HOMA-IR 均明显高于轻亚组 ($P<0.05$), DPN 中和重亚组的 HOMA-IR 比较无统计学差异 ($P>0.05$)。而其他指标如 DBP、FPG、HbA1c、HDL-C、BUN、ALT、AST、ALP 和 γ -GT 的变化均没有统计学差异 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 各组患者血清 SHBG 及性激素水平的比较

与 T2DM 组相比, DPN 组患者的血清 SHBG、E2 和 T 水平均明显下降, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$); DPN 各组间 SHBG、E2 水平两两比较, 差异均具有统计学差异 ($P<0.05$); 而 DPN 的轻、中度组 T 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 重度组 T 水平明显高于轻、中度组患者 ($P<0.05$)。见表 3。

表 1 各组患者临床资料的比较

组别	男/女	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	病程 (年)	饮酒 (n, %)	吸烟 (n, %)	用药情况 (n, %)	
							联合二甲双胍	未联合二甲双胍
T2DM 组 (n=96)	50/46	52.76 $\pm$ 2.78	26.01 $\pm$ 4.13	12.98 $\pm$ 2.31	41 (42.70)	42 (43.75)	67 (69.79)	29 (30.21)
DPN 轻组 (n=52)	31/21	53.41 $\pm$ 2.01	24.67 $\pm$ 3.99	13.41 $\pm$ 2.09	19 (36.54)	20 (38.46)	38 (73.08)	14 (26.92)
DPN 中组 (n=48)	26/22	55.62 $\pm$ 2.68 ^a	22.65 $\pm$ 4.01 ^a	13.67 $\pm$ 3.98	18 (37.50)	19 (39.58)	37 (77.08)	11 (22.92)
DPN 重组 (n=42)	23/19	59.31 $\pm$ 3.11 ^{ab}	21.54 $\pm$ 4.89 ^{ab}	13.81 $\pm$ 3.17	15 (35.71) ^a	17 (40.48)	34 (80.95)	8 (19.05)
$F\chi^2$ 值	0.777	64.289	13.807	1.121	0.922	0.480	2.916	
P 值	0.855	0.000	0.000	0.341	0.820	0.923	0.533	

注: a, 与 T2DM 组相比, $P<0.05$; b, 与轻度 DPN 组相比, $P<0.05$

表 2 各组患者生化指标的比较

组别	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	HOMA-IR
T2DM 组 (n=96)	131.31 $\pm$ 17.51	77.65 $\pm$ 11.63	10.31 $\pm$ 3.13	9.31 $\pm$ 2.01	4.21 $\pm$ 1.31	1.52 $\pm$ 1.11	1.10 $\pm$ 0.93	4.37 $\pm$ 0.52
DPN 轻组 (n=52)	135.61 $\pm$ 18.02 ^a	78.61 $\pm$ 11.02	11.65 $\pm$ 4.12	9.32 $\pm$ 1.91	5.29 $\pm$ 1.00 ^a	2.41 $\pm$ 1.31 ^a	1.21 $\pm$ 1.01	5.30 $\pm$ 0.41 ^a
DPN 中组 (n=48)	140.54 $\pm$ 13.65 ^a	79.10 $\pm$ 10.45	10.56 $\pm$ 5.01	9.44 $\pm$ 3.01	5.62 $\pm$ 1.54 ^a	2.56 $\pm$ 1.74 ^a	1.04 $\pm$ 0.67	5.57 $\pm$ 0.48 ^{ab}
DPN 重组 (n=42)	141.06 $\pm$ 20.65 ^a	80.67 $\pm$ 12.81	10.92 $\pm$ 3.87	9.52 $\pm$ 2.62	5.81 $\pm$ 1.31 ^{abc}	2.82 $\pm$ 1.76 ^{abc}	1.07 $\pm$ 1.01	5.62 $\pm$ 0.54 ^{ab}
F 值	4.530	0.699	1.382	0.101	21.725	11.281	0.328	101.480
P 值	0.004	0.554	0.249	0.960	0.000	0.000	0.805	0.000

组别	LDL-C (mmol/L)	BUA (μ mol/L)	BUN (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	γ -GT (U/L)
T2DM 组 (n=96)	2.71 $\pm$ 1.31	260.41 $\pm$ 67.13	6.45 $\pm$ 1.65	18.13 $\pm$ 11.31	15.99 $\pm$ 3.13	86.54 $\pm$ 30.65	23.72 $\pm$ 3.67
DPN 轻组 (n=52)	3.21 $\pm$ 1.18 ^a	274.65 $\pm$ 72.76 ^a	6.61 $\pm$ 1.91	16.22 $\pm$ 3.41	17.09 $\pm$ 5.23	86.34 $\pm$ 23.75	24.56 $\pm$ 3.75
DPN 中组 (n=48)	3.61 $\pm$ 1.23 ^a	281.53 $\pm$ 53.65 ^{ab}	6.81 $\pm$ 2.01	17.01 $\pm$ 5.61	18.33 $\pm$ 8.05	87.35 $\pm$ 27.35	23.93 $\pm$ 6.56
DPN 重组 (n=42)	3.80 $\pm$ 1.62 ^{abc}	289.65 $\pm$ 82.65 ^{abc}	7.03 $\pm$ 2.43	17.00 $\pm$ 8.26	18.43 $\pm$ 11.54	88.27 $\pm$ 31.18	24.65 $\pm$ 8.91
F 值	8.737	2.136	0.996	0.617	1.908	0.047	0.417
P 值	0.000	0.006	0.395	0.605	0.129	0.986	0.741

注: a, 与 T2DM 组相比, $P<0.05$; b, 与轻度 DPN 组相比, $P<0.05$; c, 与中度 DPN 组相比, $P<0.05$

表 3 各组患者血清 SHBG 及性激素水平比较 (mmol/L)

组别	SHBG	E2	T
T2DM 组 (n=96)	45.56 ± 14.21	166.60 ± 32.62	22.31 ± 5.65
DPN 轻组 (n=52)	37.91 ± 20.17 ^a	157.67 ± 35.61 ^a	19.53 ± 6.64 ^a
DPN 中组 (n=48)	35.61 ± 12.35 ^{ab}	152.13 ± 41.31 ^{ab}	18.64 ± 7.01 ^a
DPN 重组 (n=42)	33.65 ± 15.78 ^{abc}	149.73 ± 35.47 ^{abc}	17.56 ± 5.02 ^{ab}
F 值	7.897	3.014	7.768
P 值	0.000	0.031	0.000

注:a,与 T2DM 组相比, $P<0.05$;b:与轻度 DPN 组相比, $P<0.05$;c:与中度 DPN 组相比, $P<0.05$

表 4 各组患者感觉神经传导速度和运动神经传导速度的比较(m/s)

组别	MVC			SCV		
	正中神经	腓总神经	尺神经	正中神经	腓总神经	尺神经
T2DM 组 (n=96)	48.62 ± 4.21	45.65 ± 2.01	48.46 ± 3.64	45.64 ± 5.01	45.56 ± 3.41	45.65 ± 5.02
DPN 轻组 (n=52)	45.00 ± 3.13 ^a	41.09 ± 2.76 ^a	40.35 ± 3.52 ^a	40.64 ± 3.12 ^a	37.13 ± 4.10 ^a	38.87 ± 3.19 ^a
DPN 中组 (n=48)	41.65 ± 3.01 ^{ab}	37.65 ± 4.01 ^{ab}	37.51 ± 3.01 ^{ab}	37.53 ± 2.72 ^{ab}	34.75 ± 2.89 ^{ab}	35.67 ± 2.93 ^a
DPN 重组 (n=42)	38.71 ± 2.91 ^{abc}	35.82 ± 3.54 ^{abc}	33.14 ± 2.98 ^{abc}	33.51 ± 3.07 ^{abc}	30.13 ± 2.97 ^{abc}	31.54 ± 2.30 ^{abc}
F 值	90.578	142.090	244.444	107.779	243.413	154.754
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:a,与 T2DM 组相比, $P<0.05$;b:与轻度 DPN 组相比, $P<0.05$;c:与中度 DPN 组相比, $P<0.05$

2.4 各组患者感觉神经传导速度和运动神经传导速度的比较

与 T2DM 组相比,DPN 组患者的 MVC 和 SCV 均明显下降,差异均具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$);在 DPN 的轻、中、重不同亚组之间,随着 DPN 严重程度的增加,以上指标也表现出明显的下降趋势,差异亦具有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 SHBG 水平与 DPN 相关指标的相关性分析

Pearson 分析显示,在 DPN 患者中 SHBG 水平与 TG、TC、LDL-C 和 SUA 呈现负相关关系($r=-0.562$ 、 -0.412 、 -0.476 、 -0.854 , $P<0.05$);与 MVC 和 SCV 呈现正相关关系($r=0.693$ 、 0.782 , $P<0.05$)。见表 5。

表 5 SHBG 水平与 DPN 相关指标的相关性

相关指标	r 值	P 值
TG	-0.562	0.000
TC	-0.412	0.023
LDL-C	-0.476	0.014
SUA	-0.854	0.000
MVC	0.693	0.001
SCV	0.782	0.000

2.6 Logistic 回归分析 DPN 的影响因素

以有无 DPN 为因变量,以在 T2DM 组和 DPN 组表现出差异的指标为自变量,进行 logistic 回归分析,校正年龄这一混杂因素以分析不同血清学指标对 DPN 的影响,结果见表 6。SUA、SHBG、E2 和 T 的水平是影响 DPN 的危险因素($OR=0.678$ 、 3.237 、 1.674 、 0.741 , $P<0.05$)。

3 讨论

SHBG 是一种分子量为 90 kD 的固醇结合糖蛋白,人体内主要由肝脏合成,SHBG 与雄激素的结合力较雌激素高,其主要功能是特异性结合并参与转运雌二醇和血清睾酮。当 SHBG 浓度发生明显变化时,对体内雌、雄激素均有明显影响,从而调节血液循环中具备生物活性的性激素水平及其向靶组织的转运^[11-12]。SHBG 受胰岛素调节,当胰岛素敏感性降低时,胰岛素代偿性分泌增加引起胰岛素水平升高,可使肝脏 SHBG 合成减少^[13]。有研究结果显示,当人体内 SHBG 水平下降时,机体可以通过非雄激素依赖机制增加 T2DM 患病风险^[14]。也就是说,SHBG 水平的降低可独立于性激素水平参与到代谢综合征和 T2DM 的发生发展中^[15-16]。DPN 是糖尿病最常见的并发症之一,也是糖尿病患者中发生率较高的微血管并发症之一。目前,DPN 病因及发病机制尚未完全阐明,但氧化应激和炎症在其发生发展中的作用备受关注,故对于 SHBG 和 DPN 相关性的研究具有重要的临床意义。

本研究表明,与单纯的 T2DM 相比,DPN 患者表现出年龄增高和 BMI 下降的趋势,在 DPN 的不同亚组之间,随着 DPN 严重程度的增加,以上临床

表 6 影响 DPND 的多因素 logistic 回归分析

指标	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR	95% CI
SHBG(mmol/L)	1.309	0.312	4.341	0.000	0.678	0.321~1.093
TG(mmol/L)	0.492	0.123	5.762	0.210	4.723	2.410~5.563
SUA(μ mol/L)	1.181	0.218	5.653	0.001	3.237	2.671~5.613
TC(mmol/L)	0.293	0.435	4.671	0.301	2.641	1.421~3.713
SBP(mmHg)	0.238	0.016	6.652	0.394	2.714	2.094~3.613
E2(mmol/L)	1.010	0.4031	3.631	0.021	1.674	1.031~3.012
T(mmol/L)	0.893	0.212	1.642	0.044	0.741	0.423~0.881

资料也表现出递增的趋势,这可能是由于 DPN 往往发生在 T2DM 的中晚期,故大多数患者表现出年龄的增加和 BMI 的下降。进一步分析生化指标的变化时发现,DPN 患者的 SBP、TG、TC、LDL-C 和 SUA 明显增加,而其他指标如 DBP、FPG、HbA1c、HDL-C、BUN、ALT、AST、ALP 和 γ -GT 的变化均没有统计学差异。提示 DPN 患者血压增加,同时伴有脂代谢紊乱、血液脂肪和胆固醇含量增加,这与以往研究结论相一致^[17]。其中关于 SUA 和 SPN 的相关性研究甚多,如流行病学研究显示,SUA 加重了 T2DM 患者的代谢异常,与此同时 T2DM 也使 SUA 代谢异常进一步加重,随着糖尿病的病程发展,两者共同促进了 DPN 等血管并发症的发生^[18]。也有研究证实,SUA 水平的升高与 T2DM 微血管障碍有关,SUA 持续增高的糖尿病患者往往更易发生糖尿病并发症^[19]。本研究也发现,与 T2DM 相比,DPN 患者的 MVC 和 SCV 均明显下降,血清 SHBG、总睾酮和总雌二醇水平也明显下降,且随着 DPN 严重程度的增加,以上指标也表现出明显的下降趋势。对于伴有心脑血管并发症和单纯糖尿病患者的研究发现,在并发心脑血管疾病的患者 SHBG 水平较低,且在男性 T2DM 合并大血管并发症的患者中,SHBG 水平的变化更加明显,提示 SHBG 的下降与糖尿病并发大血管病变的危险性密切相关^[20]。也有研究表明,总睾酮和总雌二醇水平的降低也与 T2DM 相关^[19]。这可能是由于在 DPN 患者中,SHBG 水平降低,从而抑制雄激素合成或增加其清除率,进而使睾酮抑制血小板活性,导致其减少内脏脂肪的作用减弱,促进了糖尿病大血管病变的发生^[21]。本研究则在以往研究的基础上进一步证实了 SHBG 与 DPN 的相关性。另外,本研究 Pearson 分析显示在 DPN 患者中 SHBG 水平与 TG、TC、LDL-C 和 SUA 呈现负相关关系,与 MVC 和 SCV

呈现正相关关系。logistic 回归分析显示,SUA、SHBG、E2 和 T 的水平是影响 DPN 的独立危险因素。以上结论提示在 DPN 患者中低 SHBG 通过高胰岛素血症和胰岛素抵抗,促使血脂代谢紊乱,血脂代谢异常,即表现出与 TG、TC 和 LDL-C 的负相关关系。但也有研究者认为,SHBG 对大血管病变的影响是直接参与动脉硬化的发生^[22],男性 T2DM 患者胰岛素可以抑制肝脏 SHBG 合成在,降低内源性睾酮水平。一方面,睾酮能够激活肝脏脂蛋白脂酶,增加游离脂肪酸向周围组织的转运,促进游离脂肪酸进入三羧酸循环,减少胆固醇合成;另一方面,睾酮可以抑制甘油三酯吸收,并促进其代谢。当睾酮水平下降时,HDL-C 水平下降,LDL-C、游离脂肪酸水平、胆固醇属性升高,继而引起、促进动脉硬化。女性患者中,SHBG 水平下降能够促使游离睾酮水平升高,绝经后女性内脏脂肪增加,脂肪细胞对胰岛素的抗脂解和脂肪合成作用不敏感,对脂解激素较为敏感,导致进入门静脉的游离脂肪酸增加。携带有抑制 SHBG 表达基因的人群较携带有促进 SHBG 表达基因的人群更易发生 T2DM^[23]。

综上所述,SHBG 水平与 DPN 相关,SHBG 的下降是 DPN 发生发展的危险因素,SHBG 可能成为 T2DM 血管并发症的预测指标,同时这也为今后 T2DM 的临床诊治方案,特别是相关并发症的诊治提供新思路。

参 考 文 献

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2014, 37(S1): 81-90.
- [2] Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy—ocular complications of diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2015, 6(3): 489-499.
- [3] Bansal D, Gudala K, Muthyala H, et al. Prevalence and risk factors

- of development of peripheral diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care setting[J]. *J Diabetes Investig*, 2014, 5(6): 714–721.
- [4] Gu Y, Dennis SM. Are falls prevention programs effective at reducing the risk factors for falls in people with type-2 diabetes mellitus and peripheral neuropathy: a systematic review with narrative synthesis[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(2): 504–516.
- [5] Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28(s1): 8–14.
- [6] Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(1): 156–161.
- [7] Le TN, Nestler JE, Strauss JF, et al. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(1): 32–40.
- [8] Biswas M, Hampton D, Newcombe RG, et al. Total and free testosterone concentrations are strongly influenced by age and central obesity in men with type 1 and type 2 diabetes but correlate weakly with symptoms of androgen deficiency and diabetes-related quality of life[J]. *Clinical Endocrinology*, 2012, 76(5): 665–673.
- [9] 韩亚娟, 朱波, 高方, 等. 糖尿病周围神经病变多种简易感觉检查方法的评价[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(20): 3667–3670.
- [10] Tandon N, Garg MK, Singh Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome among urban Indian adolescents and its relation with insulin resistance(HOMA-IR).[J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2013, 26(11–12): 1123–1130.
- [11] Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(1): 189–207.
- [12] Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, et al. Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(4): 747–754.
- [13] Li C, Ford ES, Li B, et al. Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1618–1624.
- [14] Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, et al. Sex hormone binding globulin and insulin resistance[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(3): 321–329.
- [15] Bhasin S, Jasjua GK, Pencina M, et al. Sex hormone-binding globulin, but not testosterone, is associated prospectively and independently with incident metabolic syndrome in men[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(11): 2464–2470.
- [16] Goto A, Song Y, Chen BH, et al. Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women[J]. *Diabetes*, 2011, 60(1): 269–275.
- [17] Alam R, Verma MK, Verma P. Glycated hemoglobin as a dual biomarker in type 2 diabetes mellitus predicting glycemic control and dyslipidemia risk[J]. *IJLSSR*, 2016, 1(2): 62–65.
- [18] Athyros VG, Mikhailidis DP. Uric acid, chronic kidney disease and type 2 diabetes: a cluster of vascular risk factors[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(2): 122–123.
- [19] Kim WJ, Kim SS, Bae MJ, et al. High-normal serum uric acid predicts the development of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus and preserved kidney function[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(2): 130–134.
- [20] Holmboe SA, Jensen TK, Linneberg A, et al. Low testosterone: a risk marker rather than a risk factor for type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(8): 3180–3190.
- [21] Mauvais-Jarvis F. Is estradiol a biomarker of type 2 diabetes risk in postmenopausal women?[J]. *Diabetes*, 2017, 66(3): 568–570.
- [22] Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(1): 82–91.
- [23] Stefan N, Schick F, Häring HU. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes[J]. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361(27): 2675–2676.

(责任编辑:冉明会)