

· 综 述 ·

雄激素与胰岛素抵抗

胥学伟 李小鹰

性激素在人体的生长、发育过程中起重要作用,其质或量的变化对人体具有重要的病理、生理意义。近年来雄激素成为人们的研究热点,内容涉及到内分泌、心血管科、骨科、神经科、妇科等多个学科。本文仅就雄激素与胰岛素抵抗的关系,综述了近年来的研究成果。

1 临床研究

1.1 男性睾酮与胰岛素抵抗的关系 胰岛素抵抗是冠心病的一个重要的病理基础,雄激素水平低下也是男性冠心病的一个独立的危险因素,两者之间仅仅是相关关系还是存在着相互作用,这很早就引起了人们的注意。在对男性冠心病患者外源性补充睾酮时发现,随着冠心病症状的好转,患者的胰岛素敏感性和血糖代谢也得到了改善,提示睾酮能增加胰岛素的敏感性改善胰岛素抵抗状态。为了进一步明确二者的关系,人们做了大量的临床研究,发现睾酮水平低下的男性,大部分存在着不同程度的胰岛素抵抗,适量的补充睾酮后,无论是老年男性、肥胖和糖尿病患者,胰岛素敏感性均得到了改善^[1]。而且对于睾酮水平正常的健康男性,补充睾酮后,也能改善胰岛素的敏感性。这充分说明雄激素(睾酮)具有增加胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗状态的作用。但进一步研究发现,睾酮的这种作用与浓度有关,在一定的范围内,改善胰岛素敏感性的作用与浓度成线性关系,随着浓度的增加,作用加强,但超过这个范围,则起相反的作用。而且这个浓度的范围较窄^[2]。但由于睾酮有引起前列腺癌的倾向,所以对于患有前列腺肥大的患者,补充睾酮时一定要监测前列腺特异性抗原的浓度。

更有力的证据来自于大型的流行病学资料,对年龄 20~60 岁,平均(37.2±10.7)岁的 1292 人的调查发现,睾酮水平随年龄下降,血糖、餐后 2 h 血糖和空腹血浆胰岛素水平则随年龄增加,胰岛素水平

与年龄和睾酮均成负相关^[3]。这说明内源性睾酮水平低,机体对胰岛素的反应不敏感,引起继发性的胰岛素水平的升高,产生胰岛素抵抗。到目前为止绝大多数的流行病学资料均支持这一观点。

但也有不同的结论,日本学者认为睾酮不影响胰岛素的敏感性,无论浓度是高是低^[4]。其对年龄在 18~35 岁的 61 位健康男性,通过药物抑制内源性睾酮的分泌,然后每周肌注不同剂量的睾酮,使得血浆睾酮水平达到 8.78、10.62、18.81、46.67、82.24 nmol/l 不等,结果胰岛素敏感性指数、糖耐量试验等均没有发生变化。还有青春期的男性,随着睾酮水平的升高,机体胰岛素敏感性呈下降趋势,Wickman 等^[5]把这种现象归咎于生长激素的变化改变了葡萄糖与胰岛素之间的动态平衡,而与睾酮的变化无关。

关于雄激素与胰岛素抵抗二者的关系确切的是内源性的睾酮与胰岛素敏感性正相关,对于外源性补充的睾酮,结论尚不一致。造成这种差异的原因除了研究者所选取的病例特征及数量、血标本采集时间及指标的检测方法等不一致外,不能排除由于外源性睾酮的补充,改变了体内在睾酮水平低下的情况下形成的自稳态,在重新建立自稳态的过程中其他因素如胰高血糖素、肾上腺皮质激素、肿瘤坏死因子- α 、瘦素等因素的参与而抵消了睾酮的作用。

1.2 女性睾酮与胰岛素抵抗的关系 女性体内少量的睾酮是由卵巢分泌的。雌激素能增加女性胰岛素的敏感性,睾酮的作用则正好相反。临床上最常见的高雄激素血症与胰岛素抵抗并存的例子就是多囊性卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)。这是一种妇科常见的代谢紊乱性疾病,以雄激素(主要是睾酮)产生过多和胰岛素抵抗为特征。研究认为 PCOS 患者的高胰岛素通过刺激卵巢产生睾酮和抑制性激素结合球蛋白而导致雄激素水平升高。经过抗雄激素治疗后,雄激素水平下降的同时,胰岛素敏感性也明显得到改善,提示 PCOS 患者的胰岛素抵抗状态可能与雄激素水平升高有关。同时也发现本病患者在胰岛素水平受到抑制后,雄激素水平也下降^[6]。说明二者存在着相互作用,共同构成 PCOS

收稿日期:2003-04-15

作者单位:100853 北京市,解放军总医院南六科

作者简介:胥学伟,男,1970 年 12 月生,山东省阳谷县人,博士研究生,主治医师

通讯作者:李小鹰, Tel:010-66939913

的病理基础。先天性肾上腺增生患者由于缺乏 21-羟化酶,体内雄激素水平明显高于正常人,这样的患者胰岛素敏感性明显降低^[7]。说明睾酮能增加女性对胰岛素的抵抗。

1.3 脱氢表雄酮及其硫酸酯与胰岛素抵抗的关系

脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)及其硫酸酯(dehydroepiandrosterone-sulfate, DHEAS)是由肾上腺分泌的雄激素。内源性 DHEA 水平下降与胰岛素抵抗及糖耐量受损有关。PCOS 患者的胰岛素敏感性与血清 DHEA 水平及 DHEA 与睾酮的比率成正相关。而 DHEAS 与睾酮之比是胰岛素敏感性和糖耐量的调节因素,可作为胰岛素敏感性的替代标志物^[8,9]。非糖尿病的男性,血清 DHEAS 水平与低浓度的胰岛素水平相关,显示 DHEAS 水平升高能改善胰岛素的敏感性^[10]。也有研究显示健康男性血清 DHEAS 水平与胰岛素敏感性无关^[11]。目前尚缺乏 DHEA 替代治疗对胰岛素敏感性有利的证据。

2 动物实验

雄激素能改善胰岛素的敏感性,并与浓度有关,动物实验进一步证实了这一点。去势的雄鼠分别接受高剂量的睾酮和未经过任何治疗两组,均出现肌肉摄取葡萄糖的抵抗和葡萄糖合成糖原的比例失调,用低剂量的睾酮,所有的代谢异常都能够得到纠正^[12]。但睾酮对于肝糖原的合成没有作用,提示睾酮的这种作用仅局限于外周组织。去势的雄性动物其肌糖原的贮存也减少。糖原合成酶的活性受损和糖原磷酸化酶的活性增加,这些异常在睾酮替代治疗后也得到纠正^[13]。以上说明生理浓度的睾酮是维持雄性动物肌肉组织胰岛素敏感性所必需的,超过这个生理浓度则对胰岛素敏感性有害。

雄激素能引起雌鼠的胰岛素抵抗,与浓度无关。雄激素过多的雌性大鼠其合成糖原的能力受损和胰岛素刺激下的葡萄糖的摄取减少^[14]。雌鼠应用睾酮 12 周能导致严重的胰岛素抵抗,葡萄糖摄取和糖原合成均下降近 50%。缩短给药时间,摄取葡萄糖的能力依然下降。说明雄激素对胰岛素敏感组织摄取葡萄糖的作用与时间无关。雄性化的雌鼠,胰岛素诱导的葡萄糖摄取呈全身性下降。

DHEA 能减少躯体脂肪含量和维持胰岛素的敏感性,增加老年大鼠的葡萄糖清除率,增加外周组织对胰岛素的敏感性,并有证据表明 DHEA 对骨骼肌有直接作用^[15,16]。

3 作用机制

引发胰岛素抵抗的机制有多种,涉及多个环节。雄激素对胰岛素抵抗的作用也体现在多个环节上,并呈现出种属、组织上的特异性。(1)调节脂蛋白脂酶的活性,使体内的脂肪重新分布^[17]。(2)胰岛素抵抗状态下,糖原合成酶活性下降和糖原磷酸化酶活性增强,睾酮能逆转上述变化改善胰岛素的敏感性^[13]。(3)在胰岛素的刺激下,葡萄糖载体 4(glucose transporter 4, GLUT4)是骨骼肌细胞摄取葡萄糖的主要载体。胰岛素抵抗状态下 GLUT4 向细胞膜的易位(translocation)障碍或表达减少,雄激素可以改善 GLUT4 向胞膜的易位和增加 GLUT4 的表达^[18]。(4)雄激素可能通过减少 PCOS 患者细胞上胰岛素结合位点和降低亲和力以及胰岛素受体的自身磷酸化下降引起胰岛素抵抗^[19]。(5)胰岛素与其受体结合后,受体发生磷酸化并与受体底物(insulin receptor substrate, IRS)蛋白结合形成一复合物,通过 IRS 蛋白酪氨酸的磷酸化,与磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3-K)结合并使之激活,引起一系列的变化,最后引起葡萄糖的转运。经过激素处理的细胞 IRS-1、IRS-2 及 PI3-K 三个重要的胰岛素信号分子减少,并导致 IRS-1、IRS-2 从微粒体进入胞浆^[20],最终影响葡萄糖的转运,产生胰岛素抵抗。

4 结论

胰岛素抵抗是许多代谢紊乱综合征的病理生理基础,在心血管等疾病的发生、发展中具有重要作用。雄激素能引起女性对胰岛素的抵抗,而生理剂量的雄激素能改善胰岛素的敏感性,为部分中老年男性行雄激素替代治疗提供了坚实的理论基础。而正确认识这一作用的分子机制将对治疗干预胰岛素抵抗开辟一条新的途径。

参考文献

- 1 Dominique S, Marie AC, Najiba L. Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin level in healthy adult men with low plasma total testosterone: a 3-month randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, 2001, 24: 2149-2156.
- 2 Callum L, Mary C. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci*, 2002, 201: 151-166.
- 3 Simon D, Preziosi P, Barrett C, et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the telecom study. *Diabetologia*, 1992, 35: 173-177.

4 Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, et al. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002,87:136-43.

5 Wickman S, Saukkonen T, Dunkel L. The role of sex steroids in the regulation of insulin sensitivity and serum lipid concentrations during male puberty: a prospective study with a P450-aromatase inhibitor. *Eur J Endocrinol*, 2002,146:339-346.

6 Buffington CK, Kitabchi AE. Evidences for a defect in insulin metabolism in hyperandrogenic women with polycystic ovarian syndrome. *Metab Clin Exp*, 1994,43:1367-1372.

7 Speiser PW, Serrat J, New MI, et al. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to noid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992,75:1421-1424.

8 Buffington CK, Pourmotabel G, Kitabchi AE. Amelioration of insulin resistance in diabetes mellitus with DHEA. *Am J Med Sci*, 1993,306:320-324.

9 Buffington CK, Givens JR, Kitabchi AE. Opposing actions of dehydroepiandrosterone and testosterone on insulin sensitivity. *In vivo and in vitro studies of hyperandrogenic females*. *Diabetes*, 1991,40:693-700.

10 Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L, et al. Decreased testosterone and DHEAS concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in non-diabetic men. *Metab Clin Exp*, 1994,43:629-633.

11 Ebeling P, Stenman UH, Seppala M, et al. Acute hyperinsulinemia, androgen homeostasis and insulin sensitivity in healthy men. *J Endocrinol*, 1995, 146:63-69.

12 Holmang A, Bjornorp P. The effects of testosterone on insulin sensitivity in male rats. *Acta Physiol Scand*, 1992,146:505-510.

13 Ramamami A, Aruldhas MM, Govindarajulu P. Differential response of rat skeletal muscle glycogen metabolism to testosterone and oestradiol. *Can J Physiol Pharmacol*, 1999,77:300-304.

14 Yeaman SJ, Armstrong JL, Bonavaud SM, et al. Regulation of glycogen synthesis in human muscle cells. *Biochem Soc Trans*, 2001,29:537-541.

15 Hansen PA, Han DH, Nolte L, et al. DHEA protects against visceral obesity and muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol*, 1997,273:R1704-R1708.

16 Mukasa K, Kaneshiro M, Aoki K, et al. DHEA ameliorates the insulin sensitivity in older rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1998,67:355-361.

17 Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 1997,46:3-10.

18 Collison M, Campbell IW, Salt IP, et al. Sex hormones induce insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes by reducing dellular content of IRS proteins. *Diabetologia*, 2000,43:1374-1380.

19 Moran C, Huerta L, Conway -Myers BA, et al. Altered autophosphorylation of the insulin receptor in the ovary of a woman with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*, 2001,75:635-638.

20 Clark F, molero J, James DE. Release of insulin receptor substrate proteins from an intracellular complex coincides with the development of insulin resistance. *J Biol Chem*, 2000, 275: 3819-3826.

· 消 息 ·

第三届全国心脑血管及外周血管疾病诊治进展学术研讨会(征文通知)

由解放军老年医学研究所、《中华老年心脑血管病杂志》编辑部主办的第三届全国心脑血管及外周血管疾病诊治进展学术研讨会拟定于 2004 年 8 月下旬在辽宁省沈阳市召开。本次会议主要内容:(1)动静脉抗栓治疗在心脑血管疾病中的临床应用;(2)心脑血管及外周血管疾病非药物治疗的应用进展;(3)心脑血管及外周血管疾病临床基础研究进展。会议邀请了全国著名的心脑血管病专家:盖鲁粤、韩雅玲、王辰、李小鹰、张钧华、李宝民、王鲁宁、张茁、樊东升、张微微、王拥军、饶明俐、黄如训、王耀山、何祥、黄一宁等教授进行专题讲座。

凡参加此次会议代表可获得中华医学会继续医学教育一类学分。欢迎广大从事心脑血管内外科、血管介入治疗及从事老年医疗保健的医师积极参加,并踊跃投稿。

征文内容:凡与心脑血管及外周血管疾病诊治相关的内容(如影像学、分子生物学、遗传学、药物治疗、手术及介入治疗、预防、康复乃至流行病学)均可投稿。征文要求:研究论文要求 3000 字的全文(另附 800 字的摘要,包括目的、方法、结果、结论四部分附软盘或 E-mail 发送)。作者姓名、单位和邮编写在文题下。并请附上联系电话和 E-mail 地址。投稿地址:北京市复兴路 28 号《中华老年心脑血管病杂志》编辑部。邮编:100853,请在信封的左下角注明“会议征文”,来稿请自留底稿,会议未录用稿件恕不退稿。截稿日期:2004 年 7 月 1 日。电话:010-66936463;传真:010-68212494;E-mail:jialin@rspq.com。联系人:顾菊芳。