

不同糖耐量阶段女性绝经前后雌二醇与胰岛素抵抗的关系

李翠柳,马洁,高芳,王光亚,郭宁宁,殷秀平,张云娜,王霖霞

(沧州市中心医院内分泌二科,河北 沧州 061000)

摘要:目的 探讨不同糖耐量阶段女性绝经前后雌二醇(E_2)与胰岛素抵抗、血糖等代谢指标的关系。方法 选取2014年9月—2016年9月在我院内分泌科门诊行健康检查的328名女性为研究对象,按照是否绝经分为绝经前组($n=159$)和绝经后组($n=169$),绝经后组根据糖耐量状态分为正常糖耐量组(NGT组 $n=50$)、糖调节受损组(IGR组 $n=70$)和2型糖尿病组(T2DM组 $n=49$)。分析绝经前后女性相关代谢指标的变化及 E_2 与相关代谢指标的关系,以及不同糖耐量水平女性 E_2 的变化。结果 绝经后组年龄、收缩压、LDL-C、FPG、2h PG、HbA1c、空腹胰岛素、HOMA-IR高于绝经前组,BMI、 E_2 低于绝经前组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 E_2 水平与BMI、空腹胰岛素及HOMA-IR呈负相关($P<0.05$),与其他代谢指标无相关性($P>0.05$)。NGT组 E_2 水平高于IGR组和T2DM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 在不同糖耐量阶段的人群中,绝经后女性的胰岛素抵抗程度明显高于绝经前女性,且女性 E_2 水平与胰岛素抵抗呈明显负相关。

关键词:绝经;胰岛素抵抗;雌二醇;糖调节受损

中图分类号:R711

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.20.028

文章编号:1006-1959(2021)20-0112-03

The Relationship Between Estradiol and Insulin Resistance in Premenopausal and Postmenopausal Women with Different Glucose Tolerance

LI Cui-liu, MA Jie, GAO Fang, WANG Guang-ya, GUO Ning-ning, YIN Xiu-ping, ZHANG Yun-na, WANG Lin-xia

(The Second Department of Endocrinology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationships among estradiol (E_2) and insulin resistance, blood sugar and other metabolic indicators in premenopausal and postmenopausal women with different glucose tolerance. **Methods** A total of 328 women who underwent health examination in endocrinology clinic of our hospital from September 2014 to September 2016 were selected and divided into premenopausal group ($n=159$) and postmenopausal group ($n=169$) according to whether menopause or not. The postmenopausal group was divided into normal glucose tolerance group (NGT group, $n=50$), impaired glucose regulation group (IGR group, $n=70$) and type 2 diabetes group (T2DM group, $n=49$) according to the state of glucose tolerance. The changes of related metabolic indexes in premenopausal and postmenopausal women, the relationship between E_2 and related metabolic indexes, and the changes of E_2 in women with different glucose tolerance levels were analyzed. **Results** The Age, systolic blood pressure, LDL-C, FPG, 2h PG, HbA1c, fasting insulin and HOMA-IR in postmenopausal group were higher than those in premenopausal group, while BMI and E_2 were lower than those in premenopausal group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The E_2 levels in the two groups were negatively correlated with BMI, fasting insulin and HOMA-IR ($P<0.05$), had no correlation with other metabolic indexes ($P>0.05$). The E_2 level in NGT group was higher than that in IGR group and T2DM group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions** In the population with different glucose tolerance stages, the insulin resistance of postmenopausal women is significantly higher than that of premenopausal women, and the level of female E_2 is significantly negatively correlated with insulin resistance.

Key words: Menopausal; Insulin resistance; Estradiol; Impaired glucose regulation

流行病学调查研究表明^[1,2],绝经后女性2型糖尿病、心脑血管疾病的发病率明显升高,胰岛素抵抗作为高血糖、高血压、高血脂等代谢综合征的共同发病基础,有基础及临床研究表明胰岛素抵抗的发生可能与绝经后性激素水平的变化有关,而雌激素的替代治疗可改善机体的代谢状况^[3,4],但具体机制尚未完全清楚。国内对于雌二醇(E_2)、胰岛素抵抗及糖脂代谢的研究多限于多囊卵巢综合征患者和2型糖尿病患者,且样本量偏少。本研究旨在探讨不同糖耐量阶段的女性绝经前后雌激素与胰岛素抵抗、糖脂代谢等的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2014年9月—2016年9月于沧州市中心医院内分泌科门诊行健康检查的女性328人。纳入标准:既往未诊断过糖尿病者。排除标准:糖尿病急性并发症(糖尿病酮症酸中毒、糖尿病非酮症高渗性昏迷、糖尿病乳酸酸中毒等),急性慢性感染病

作者简介:李翠柳(1989.12-),女,河北沧州人,硕士,主治医师,主要从事糖尿病及其并发症的基础与临床研究

史,严重的心肝肾疾病、应激、贫血、恶性肿瘤史,妊娠妇女,特殊药物及激素替代治疗史。

1.2 方法 所有受试者均在前一天至少空腹10 h,于次晨空腹及口服75 g葡萄糖后120 min抽取静脉血测定血糖、胰岛素,空腹测定的指标还包括雌激素、糖化血红蛋白(HbA1c)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、血脂等。受试者根据糖耐量状态参照1999年WHO的糖尿病诊断标准分为:①正常糖耐量组(NGT组):空腹血糖(FPG) <6.1 mmol/L且服糖后2 h血糖(2h PG) <7.8 mmol/L;②糖调节受损组(IGR组):FPG <7.0 mmol/L且 7.8 mmol/L \leq 2h PG <11.1 mmol/L;或 $6.1 \leq$ FPG <7.0 mmol/L且2h PG <7.8 mmol/L;③2型糖尿病组(T2DM组):FPG ≥ 7.0 mmol/L或2h PG ≥ 11.1 mmol/L。试验当天空腹测量体重(除去鞋子和外衣)、腰围(肋骨下缘与髂脊连线中点的腹部周径)、臀围(臀部最大周径)、血压。

1.3 胰岛素抵抗相关指数 用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR= $1/[空腹胰岛素(FINS) \times FPG/22.5]$)评价胰岛素抵抗程度。

1.4 统计学方法 所有数据均使用 SPSS 16.0 进行分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布变量经对数转换正态化后进行分析,多组间比较采用方差分析(ANOVA),两两比较采用最小显著差异法(LSD),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 按照是否绝经将 328 名女性分为绝经前组($n=159$)和绝经后组($n=169$)。绝经

后组年龄、收缩压、LDL-C、FPG、2h PG、HbA1c、空腹胰岛素、HOMA-IR 高于绝经前组,BMI、 E_2 低于绝经前组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组其余资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组 E_2 与代谢指标的相关性 两组 E_2 水平与 BMI、空腹胰岛素及 HOMA-IR 呈负相关($P < 0.05$),与其他代谢指标无相关性($P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	绝经前组($n=159$)	绝经后组($n=169$)	F	P
年龄(岁)	34.19±8.63	60.02±7.50	8.784	0.000
收缩压(mmHg)	117.30±13.04	126.02±15.67	5.538	0.000
舒张压(mmHg)	77.23±9.56	77.72±8.84	0.399	0.632
BMI(kg/m ²)	25.42±5.03	23.92±3.68	12.273	0.003
腰围(cm)	85.64±12.31	84.95±9.99	8.612	0.578
腰臀比	0.86±0.06	0.87±0.06	1.047	0.433
ALT(U/L)	41.31±35.36	36.15±28.96	0.855	0.473
AST(U/L)	33.24±32.85	29.98±18.28	6.530	0.483
甘油三酯(mmol/L)	1.76±1.09	1.95±1.75	1.303	0.459
总胆固醇(mmol/L)	4.82±0.94	5.01±1.01	0.144	0.286
HDL-C(mmol/L)	1.44±0.67	1.32±0.44	3.148	0.228
LDL-C(mmol/L)	2.36±0.78	2.67±0.74	0.033	0.019
FPG(mmol/L)	5.36±1.04	5.70±1.24	0.062	0.009
2h PG	8.67±3.16	9.95±4.22	6.821	0.002
HbA1c(%)	5.60±0.77	6.10±0.64	0.270	0.000
空腹胰岛素(mU/L)	10.91±7.18	15.43±11.67	17.395	0.000
HOMA-IR	2.76±2.05	3.73±3.19	11.204	0.001
E_2 (pmol/L)	314.17±198.13	168.95±90.53	51.121	0.000

表 2 两组 E_2 与代谢指标的相关性

项目	绝经前组 E_2		绝经后组 E_2	
	r	P	r	P
收缩压	0.039	0.764	-0.036	0.675
舒张压	0.015	0.910	-0.149	0.079
BMI	-0.346	0.005	-0.205	0.012
腰围	-0.234	0.065	-0.045	0.600
ALT	-0.141	0.340	-0.193	0.166
AST	-0.141	0.350	-0.186	0.191
甘油三酯	-0.125	0.362	0.008	0.955
总胆固醇	-0.068	0.634	-0.039	0.792
HDL-C	0.200	0.159	-0.049	0.742
LDL-C	-0.102	0.478	-0.061	0.680
FPG	-0.162	0.101	-0.196	0.057
HbA1c	-0.219	0.127	-0.135	0.193
空腹胰岛素	-0.344	0.002	-0.244	0.029
HOMA-IR	-0.327	0.004	-0.349	0.006

2.3 绝经后女性不同糖耐量阶段 E_2 水平比较 169 名绝经后女性根据糖耐量状态分为 NGT 组($n=50$)、

IGR 组($n=70$)和 T2DM 组($n=49$),以上三组 E_2 水平分别为(195.93 ± 95.81)pmol/L、(164.40 ± 100.65)pmol/L 和 (142.75 ± 85.89)pmol/L。NGT 组 E_2 水平高于 IGR 组和 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

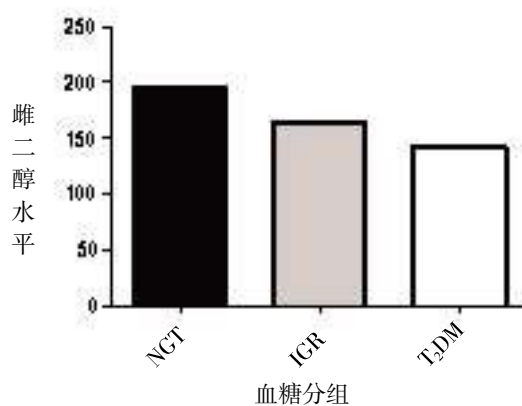


图 1 绝经后女性不同糖耐量阶段 E_2 水平比较

3 讨论

胰岛素抵抗是指靶组织对胰岛素反应性及敏感

性降低,导致机体糖脂代谢紊乱的一种病理状态^[5]。随着年龄的增长以及更年期的到来,胰岛素抵抗也随之出现,作为心血管疾病、糖尿病、代谢综合征的发病基础,胰岛素抵抗发生率在绝经后明显升高,严重威胁着老年女性健康。但胰岛素抵抗的发生机制众多,对于女性,其胰岛素抵抗可能与绝经后性激素的水平变化相关。

流行病学调查显示^[6],绝经后性激素水平的变化与代谢综合征的发生密切相关。本研究表明,绝经后女性的 LDL-C、FPG、2h PG、HbA1c、空腹胰岛素、HOMA-IR 等代谢指标均高于绝经前女性,绝经后女性中 E₂ 水平与 BMI、HOMA-IR 等代谢指标呈明显负相关($P<0.05$),与董彦军等^[7]研究结果一致。有关研究表明^[8],雌激素替代治疗可在一定程度上改善绝经后女性 2 型糖尿病患者的糖脂代谢状况。国外对于 E₂ 与胰岛素等代谢指标的关系也进行了深入研究,临床与基础研究均提示雌激素通过调节糖脂代谢在机体代谢平衡中发挥着重要作用。有学者认为^[9],雌激素可通过影响胰岛素信号通路的多个环节,进而影响胰岛 β 细胞功能。研究表明^[10,11],在雌性小鼠及 E₂ 处理的雄性小鼠中,E₂ 可通过改善肝脏、骨骼肌及白色脂肪组织的胰岛素抵抗从而改善全身的胰岛素抵抗。

本次研究显示,正常糖耐量人群的 E₂ 水平高于糖调节受损及 2 型糖尿病人群,说明 E₂ 水平的变化与 2 型糖尿病的发生密切相关。证据表明^[12],在绝经后女性及卵巢切除的动物模型中,E₂ 的缺失与向心性肥胖及胰岛素抵抗的增加相关,同时还与脂肪肝及 2 型糖尿病的发生有着密切的联系。研究显示^[13,14],绝经前女性的胰岛素敏感性要明显优于同年龄的男性,而绝经前女性心血管疾病及糖尿病患病率也较同年龄段男性明显降低。在绝经后女性中,雌激素替代治疗可以减少 2 型糖尿病的发病率^[15]。

本研究仍存在很多不足之处。本研究是一项横断面研究,雌激素对于胰岛素抵抗等代谢指标的改善作用仍需大样本多中心、随机对照的前瞻性临床研究证实。虽然动物试验已经证明了雌激素替代治疗的有效性,而临床研究对于其有效性及安全性尚存争议,其具体机制尚未完全明了。

综上所述,绝经后女性的胰岛素抵抗程度高于绝经前女性,雌激素水平与胰岛素抵抗呈负相关,而在绝经后女性中,正常糖耐量人群的 E₂ 水平高于糖耐量异常及 2 型糖尿病人群。将来随着关于雌激素对于糖脂代谢方面临床及基础研究的深入,也许会促进新的降糖药物及糖尿病预防手段的产生。

参考文献:

[1] Tadic M, Cuspidi C, Vasic D, et al. Cardiovascular implications

of diabetes, metabolic syndrome, thyroid disease, and cardio-oncology in women[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018(1065):471-488.

[2] Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2019,34(3):235-246.

[3] Galmès-Pascual BM, Martínez-Cignoni MR, Morán-Costoya A, et al. 17 β -estradiol ameliorates lipotoxicity-induced hepatic mitochondrial oxidative stress and insulin resistance[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020,150(2):148-160.

[4] Purnell JQ, Urbanski HF, Kievit P, et al. Estradiol Replacement timing and obesogenic diet effects on body composition and metabolism in postmenopausal macaques [J]. *Endocrinology*, 2019,160(4):899-914.

[5] Sorriento D, Rusciano MR, Visco V, et al. The metabolic role of GRK2 in insulin resistance and associated conditions[J]. *Cells*, 2021,10(1):167.

[6] Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies [J]. *Menopause*, 2018,25(10):1155-1164.

[7] 董彦军, 田玉峰, 李宜雷, 等. 绝经后女性代谢综合征患者性激素水平改变及其与胰岛素抵抗的相关性 [J]. *中国医药*, 2015,10(4):554-558.

[8] 苏畅, 袁丽, 袁媛媛, 等. 雌激素替代治疗影响绝经后女性 2 型糖尿病患者代谢情况的 Meta 分析 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017,25(7):604-609.

[9] Mauvais-Jarvis F, Le May C, Tiano JP, et al. The role of estrogens in pancreatic islet physiopathology [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017(1043):385-399.

[10] Camporez JP, Lyu K, Goldberg EL, et al. Anti-inflammatory effects of oestrogen mediate the sexual dimorphic response to lipid-induced insulin resistance [J]. *J Physiol*, 2019,597(15):3885-3903.

[11] Hevener AL, Ribas V, Moore TM, et al. The Impact of Skeletal Muscle ER α on Mitochondrial Function and Metabolic Health [J]. *Endocrinology*, 2020,161(2):bqz017.

[12] Gupte AA, Pownall HJ, Hamilton DJ. Estrogen: an emerging regulator of insulin action and mitochondrial function [J]. *J Diabetes Res*, 2015(2015):916585.

[13] Kuo WC, Oakley LD, Brown RL, et al. Gender Differences in the Relationship Between Financial Stress and Metabolic Abnormalities [J]. *Nurs Res*, 2021,70(2):123-131.

[14] Faulkner JL, Belin de Chantemèle EJ. Sex hormones, aging and cardiometabolic syndrome [J]. *Biol Sex Differ*, 2019,10(1):30.

[15] Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: evidence report and systematic review for the us preventive services task force [J]. *JAMA*, 2017,318(22):2234-2249.

收稿日期:2021-03-08;修回日期:2021-03-18

编辑/张建婷