

· 论 著 ·

男性 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗与前列腺特异性抗原的相关性研究

谭擎纓, 王秀景, 姚佳琦, 阮 勇, 王 静, 阮 芸

[摘要] **目的** 探讨在男性 2 型糖尿病患者中胰岛素抵抗与前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)的相关性。**方法** 男性 2 型糖尿病 183 例,检测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1C)、血脂系列(TC、TG、LDL、HDL)、游离前列腺特异性抗原(fPSA)和总前列腺特异性抗原(tPSA)浓度等相关临床指标,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、体质指数(BMI)。根据 HOMA-IR 分为胰岛素抵抗组($IR \geq 2.8$)和非胰岛素抵抗组($IR < 2.8$);根据 tPSA 的中位数 $0.732 \mu\text{g/L}$,将患者分为 $tPSA \geq 0.732 \mu\text{g/L}$ 组和 $tPSA < 0.732 \mu\text{g/L}$ 组。**结果** 胰岛素抵抗组(69 例)患者的 BMI 明显高于非胰岛素抵抗组(114 例)($P < 0.05$),tPSA 明显低于非胰岛素抵抗组($P < 0.05$)。 $tPSA \geq 0.732 \mu\text{g/L}$ 组(92 例)的 BMI、HOMA-IR 均低于 $tPSA < 0.732 \mu\text{g/L}$ 组(91 例)(均 $P < 0.05$)。tPSA 与年龄、fPSA、LDL 呈正相关(r 分别为 0.345 、 0.865 、 0.200 ;均 $P < 0.05$),与 IR、BMI 呈负相关(r 分别为 -0.151 、 -0.155 ;均 $P < 0.05$)。**结论** 胰岛素抵抗和肥胖是导致 PSA 下降的因素。

[关键词] 糖尿病, 2 型;胰岛素抵抗;前列腺特异性抗原

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-271X.2014.05.008

The association between insulin resistance and serum prostat specific antigen levels in male patients with type 2 diabetics

TAN Qing-ying, WANG Xiu-jing, YAO Jia-qi, RUAN Yong, WANG Jing, RUAN Yun. Department of Endocrinology, 117 Hospital of PLA, Hangzhou, Zhejiang 310013, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the relationship between insulin resistance and serum prostat specific antigen(PSA) levels in male patients with type 2 diabetics. **Methods** Totally 183 male patients with type 2 diabetics were included in this study. Biochemical analyses including fasting plasma glucose(FPG), serum fasting levels of insulin(FINS), HbA1C, lipid, free prostate specific antigen(fPSA) and total prostate specific antigen(tPSA) were performed. Insulin resistance index(HOMA-IR) and body mass index(BMI) were calculated. Based on HOMA-IR, patients were divided into insulin resistant group($IR > 2.8$) and non-insulin resistant group($IR < 2.8$). Based on median of tPSA, patients were divided into group of $tPSA \geq 0.732 \mu\text{g/L}$ and group of $tPSA < 0.732 \mu\text{g/L}$. **Results** BMI was more increased in insulin resistant group(69 cases) compared with non-insulin resistant group(114 cases)($P < 0.05$). tPSA was more increased in non-insulin resistant group compared with insulin resistant group($P < 0.05$). BMI and HOMA-IR were more increased in group of $tPSA < 0.732 \mu\text{g/L}$ (91 cases) compared with group of $tPSA \geq 0.732 \mu\text{g/L}$ (92 cases)(both $P < 0.05$). tPSA was positively correlated with age, fPSA and LDL($r = 0.345, 0.865, 0.200$; all $P < 0.05$), and negatively correlated with IR and BMI($r = -0.151, -0.155$; both $P < 0.05$). **Conclusion** Insulin resistance and obesity play roles in the PSA decreasing.

[Key words] diabetes msllitus, type 2; insuline resistance; prostat specific antigen

血清前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)是由前列腺上皮及尿道旁腺上皮所产生的,是前列腺癌诊断的重要指标^[1]。由于前列腺癌具有惰性生长、症状隐匿的特征,确诊时多已属中晚期,易失去最佳治疗时机。因此,掌握 PSA 早期的变化规律和影响因素,有利于早期发现、治疗前列腺癌^[2]。近年来的研究发现,健康男性的胰岛素抵抗指数与血清 PSA 呈负相关^[3];以胰岛素抵抗为核心的代谢综合征中多种危险因素也被证明可能会影响

PSA 水平^[4]。在 2 型糖尿病这个胰岛素抵抗非常显著的群体中,胰岛素抵抗对 PSA 的影响则不甚清楚,本研究针对男性 2 型糖尿病患者,采用稳态模式(homeostatic model assesswent, HOMA)探讨胰岛素抵抗程度及其与 PSA 之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2012 年 10 月-2013 年 9 月在本院内分泌科诊治的男性 2 型糖尿病患者 183 例为观察组,年龄(54.3 ± 11.3)岁,病程半月~30 年。诊断符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断及

分型标准^[5],排除糖尿病急性并发症、胰岛素治疗患者、感染性疾病、恶性肿瘤、前列腺炎等。男性非糖尿病对照组 63 例,为同期到本院健康体检者,年龄(52.8±12.2)岁,均经体检排除以上疾病,经口服葡萄糖耐量试验排除糖尿病。两组间年龄等一般指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测 对受试者仔细询问病史,记录年龄、病程、既往疾病及用药史等,测量血压、身高、体重、腰围。受试者禁食 12 h 后,清晨抽取空腹静脉血,采用德国 SIEMENS 公司 ADVIA2400 生化仪,测定空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL);采用日本 TOSOH 公司 G8 型糖化血红蛋白仪测定糖化血红蛋白(HbA1C);采用美国雅培公司 i4000 型免疫分析仪,测定空腹胰岛素浓度(FINS)、游离前列腺抗原(fPSA)、总前列腺抗原(tPSA);采用德国 SIEMENS 公司 SEQUOIA512 腹部超声仪(EC-10C5 探头)测量前列腺纵径(A)、横径(B)及前后径(C)。

1.2.2 相关指数计算 稳态模式胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG×FINS/22.5;体质指数(BMI)=体重(kg)/身高(m²);前列腺体积(PV)=前列腺纵径(A)×横径(B)×前后径(C)×0.52。

1.2.3 分组 ①根据 HOMA-IR≥2.8 判定为胰岛素抵抗^[6],将患者分为胰岛素抵抗组(IR)69 例和非

胰岛素抵抗组(NIR)114 例;②鉴于 PSA<4 μg/L 均为正常范围,本文研究对象绝大多数 PSA 均<4 μg/L,无法按照是否异常分组,因此本文根据研究对象 tPSA 的中位数 0.732 μg/L,将患者分为≥0.732 μg/L 组 92 例和<0.732 μg/L 组 91 例进行研究,两组使用他汀类药物的比例分别为 26.1%、31.9%,使用胰岛素促泌剂的比例分别为 59.8%、52.7%,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 统计学处理 采用 microsoft excel 2003 软件录入数据,SPSS 19.0 统计软件行统计学分析。临床变量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的变量,进行对数变换,用中位数[M(P25,P75)]表示,组间比较采用非参数检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 型糖尿病组以 HOMA-IR 分组的临床资料比较 IR 组的 BMI、FPG、HbA1C、FINS、fPSA/tPSA 均高于 NIR 组,年龄、tPSA 低于 NIR 组(均 $P<0.05$,表 1);两组的血压、血脂(TC、TG、HDL-C、LDL-C)、PV 等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 型糖尿病组 HOMA-IR、FPG、HbA1C、FINS 水平与非糖尿病组相比,差异具统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.2 以 tPSA 中位数分组的临床资料比较 见表 2。tPSA≥0.732 μg/L 组的年龄、LDL、fPSA 均高于

表 1 2 型糖尿病组以 HOMA-IR 分组的临床资料比较

临床资料	非糖尿病组 ($n=63$)	2 型糖尿病组 ($n=183$)	IR 组 ($n=69$)	NIR 组 ($n=114$)
年龄(岁)	52.8±12.2	54.3±11.3	50.8±10.3 [*]	56.5±11.4
BMI(kg/m ²)	25.6±3.0	25.6±3.3	26.8±3.6 [*]	24.9±2.9
HOMA-IR	2.0±2.0	3.1±1.0 [*]	5.2±2.6 [*]	1.7±0.6
FPG(mmol/L)▲	4.7(4.3,5.2)	7.5(5.8,10.3) [*]	8.8(6.9,12.5) [*]	6.6(5.4,8.9)
HbA1C(%)▲	5.5(5.3,5.7)	7.5(6.3,9.0) [*]	8.2(6.7,9.7) [*]	7.0(6.2,8.6)
收缩压(mmHg)	128±13.8	129±16.1	130±15.9	128±16.2
舒张压(mmHg)	83.1±9.3	81.0±9.7	82.8±10.5	79.9±9.1
FINS(mU/L)▲	7.5(4.6,10.7)	6.6(4.3,10.7) [*]	13.4±7.4 [*]	5.2±2.2
TC(mmol/L)▲	4.65(3.98,5.31)	4.54(3.88,5.14)	4.59(3.95,5.20)	4.67(3.71,8.60)
TG(mmol/L)▲	1.80(1.29,2.40)	1.83(1.28,2.83)	2.23(1.37,3.22)	1.72(1.27,2.56)
HDL(mmol/L)	1.23±0.31	1.15±0.31	1.08(0.95,1.22)	1.15(0.99,1.29)
LDL(mmol/L)	2.67±0.71	2.62±0.95	2.59±0.76	2.64±1.05
PV(mL)	25.69±13.24	26.64±14.93	25.04±10.10	27.64±17.27
fPSA(ug/L)	0.32±0.22	0.28±0.23	0.23±0.15	0.31±0.27
tPSA(ug/L)	1.26±1.15	1.06±1.17	0.77±0.56 [*]	1.39±1.24
fPSA/tPSA	0.24±0.18	0.26±0.20	0.29±0.23 [*]	0.25±0.18

注:▲以[M(P25,P75)]表示;与非糖尿病组比较,^{*} $P<0.05$;与 NIR 组比较,^{*} $P<0.05$

tPSA < 0. 732 μg/L 组, BMI、HOMA-IR、fPSA/tPSA 比值均低于 tPSA < 0. 732 μg/L 组 ($P < 0. 05$); 两组的 FPG、HbA1C、FINS、SBP、DBP、TC、TG、HDL 等比较差异无统计学意义 (P 均 $> 0. 05$)。

表 2 不同 tPSA 分组的 2 型糖尿病临床资料比较

临床资料	≥0. 732 μg/L 组 ($n = 92$)	<0. 732 μg/L 组 ($n = 91$)
年龄 (岁)	56. 5 ± 10. 7 *	52. 1 ± 11. 5
BMI (kg/m ²)	25. 1 ± 3. 0 *	26. 2 ± 3. 5
FPG (mmol/L) ▲	7. 0 (5. 5, 10. 3)	7. 7 (6. 1, 10. 3)
HbA1C (%) ▲	7. 5 (6. 3, 8. 8)	7. 3 (6. 3, 9. 3)
HOMA-IR	2. 6 ± 1. 8 *	3. 4 ± 2. 8
SBP (mmHg)	127 ± 15. 5	130 ± 16. 7
DBP (mmHg)	80. 1 ± 9. 4	81. 8 ± 10. 1
FINS (mU/L)	7. 6 ± 5. 1	9. 0 ± 7. 2
TC (mmol/L) ▲	4. 6 (4. 1, 5. 2)	4. 4 (3. 7, 5. 0)
TGa (mmol/L)	2. 2 ± 1. 3	2. 7 ± 2. 4
HDL (mmol/L) ▲	1. 1 (1. 0, 1. 3)	1. 1 (1. 0, 1. 3)
LDL (mmol/L) ▲	2. 9 (2. 1, 3. 3) *	2. 3 (1. 9, 2. 8)
fPSA (ug/L) ▲	0. 3 (0. 2, 0. 5) *	0. 15 (0. 1, 0. 2)
fPSA/tPSA	0. 2 ± 0. 1 *	0. 3 ± 0. 2

注: ▲以 [M (P25, P75)] 表示; 与 tPSA < 0. 732 μg/L 组比较, * $P < 0. 05$

2.3 相关分析 在 2 型糖尿病患者中 tPSA 与年龄 [相关系数(r) = 0. 345, $P < 0. 01$]、fPSA ($r = 0. 865$, $P < 0. 01$)、LDL ($r = 0. 200$, $P < 0. 01$) 呈正相关; 与 IR ($r = -0. 151$, $P < 0. 05$)、BMI ($r = -0. 155$, $P < 0. 05$) 呈负相关; 与收缩压、舒张压、FPG、FINS、HbA1C、TC、TG、HDL 等相关性不显著 (P 均 $> 0. 05$)。

3 讨论

最近有不少研究发现,除了前列腺体积与年龄外,胰岛素抵抗和肥胖也会影响正常成年男性血清 PSA 的水平。刘小芹等^[7]在对前列腺体积 < 30 mL 的男性进行的亚组分析中发现,去除了前列腺增生对 PSA 的影响后,随着 BMI 水平的升高,PSA 水平逐渐降低。本研究发现,2 型糖尿病患者中,胰岛素抵抗组的 PSA,显著低于非胰岛素抵抗组 ($P < 0. 05$),fPSA/tPSA 比值显著高于非胰岛素抵抗组 ($P < 0. 05$)。进一步以 PSA 水平的不同进行分组发现,PSA 较高的患者其 BMI、HOMA-IR 均较低,与文献报道类似^[7]。有研究显示,2 型糖尿病患者中,血清 PSA 水平与前列腺癌的患病率均较低^[8],推测可能与 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗有关。Han 等^[4]

在 38 356 名 60 岁以下的健康男性中进行的研究发现,以胰岛素抵抗为核心的代谢综合征中,多种危险因素对血 PSA 水平都有着不同影响,其中 BMI 与血清 PSA 水平成负相关,超重者血 PSA 水平显著低于体重正常者 0. 15 ~ 0. 30 ng/mL。韩国对名健康男性调查发现^[3],胰岛素抵抗与 BMI 呈正相关,与 PSA 水平呈负相关,并都是血清 PSA 水平的独立变量。本研究中 BMI 和胰岛素抵抗均与血清 PSA 水平成负相关。推测肥胖导致 PSA 降低可能为以下机制^[4]:肥胖者体内延缓睾酮清除的性激素结合蛋白往往减少,因而导致睾酮清除加快,睾酮水平降低,进而导致 PSA 水平降低;另外,肥胖时增加的脂肪组织中具有较多的芳香化酶^[9],促使睾酮转变为雌二醇的过程加速,导致血睾酮和 PSA 水平降低。由于体内脂肪组织的蓄积,出现显著的胰岛素抵抗,因此有胰岛素抵抗的男性常常因体型肥胖导致体内雄激素水平比胰岛素敏感的男性要低,进而导致 PSA 水平相应下降。

尽管胰岛素抵抗及肥胖会导致 PSA 水平下降,但肥胖与前列腺癌发病的影响,研究的结论并不一致。Kasper 和 Giovannucci^[10] 2008 年对超过 4000 例前列腺癌病例进行研究后发现,男性 2 型糖尿病患者中,肥胖者比体重正常者发生前列腺癌的风险更低。而一项 Meta 分析显示,肥胖者患前列腺癌的危险性是增加的^[11]。芬兰的一项研究结果发现^[12],在以胰岛素抵抗为核心的代谢综合征患者中,男性患前列腺癌的可能性增加 56%。另有研究认为,BMI 增高与前列腺癌风险增加有关^[13],其机制可能为:①肥胖者细胞内线粒体的脂代谢能力下降,导致氧化损伤的物质积聚,从而为肿瘤的发生提供了有利条件^[14];②脂肪组织还是一个巨大的胆固醇和甘油三酯的贮藏库,而胆固醇代谢产物、睾酮及雄烯二酮可以通过调控雄激素受体刺激前列腺上皮细胞生长^[15];③肥胖者脂肪组织中 FGF-2 增高作用于肿瘤的发生阶段,也是肿瘤发病机制之一^[15]。fPSA/tPSA 比值下降也是与前列腺癌相关的指标之一,本研究发现胰岛素抵抗组的 fPSA/tPSA 比值增高,与 PSA 水平下降相反。BMI 增高的前列腺癌患者可能血 PSA 浓度较正常人体重有所下降^[16]。胰岛素抵抗与肥胖导致的 PSA 水平下降及 fPSA/tPSA 比值增高,可能会掩盖 PSA 水平增高和 fPSA/tPSA 比值下降对前列腺癌发病可能性增加的提示,从而影响前列腺癌的早期诊断。因此,肥胖有可能在一定程度上延迟前列腺癌的发现,进而延误治疗。在 (下转第 519 页)

- [7] 梁朝辉,张鸿祺,焦保华,等.硬脊膜动静脉瘘误诊误治 33 例报告[J].中国神经精神疾病杂志,2011,37(1):19-23,36.
- [8] 赵志鸿,胡 珏,陈 海.硬脊膜动静脉瘘的临床和影像学特点(附 3 例报告)[J].临床神经病学杂志,2013,26(2):139-141.
- [9] 曹际斌,崔玲玲,韩 鹏,等.3.0T 三维动态增强 MR 血管成像诊断脊髓血管畸形[J].中国医学影像技术,2013,29(4):553-556.
- [10] 何远东,石薇薇,卞立松,等.CT 血管成像辅助显微手术治疗硬脊膜动静脉瘘疗效研究[J].北京医学,2013,35(2):103-105.
- [11] Muralidharan R,Saladino A,Lanzino G,et al. The clinical and radiological presentation of spinal dural arteriovenous fistula[J]. Spine,2011,36(25):1641-1647.
- [12] Wakao N,Imagama S,Ito Z,et al. Clinical outcome of treatments for spinal dural arteriovenous fistulas: results of multivariate analysis and review of the literature[J]. Spine,2012,37(6):482-488.
- [13] Cho WS,Kim KJ,Kwon OK,et al. Clinical features and treatment outcomes of the spinal arteriovenous fistulas and malformations [J]. J Neurosurg Spine,2013,19(2):207-216.
- [14] 牛 胤,蒋周阳,缪洪平,等.吡啶菁绿血管造影在硬脊膜动静脉瘘手术中的应用价值[J].第三军医大学学报,2013,35(18):1998-2000.
- [15] Patsalides A,Santillan A,Knopman J,et al. Endovascular management of spinal dural arteriovenous fistulas[J]. J Neurointerv Surg, 2011,3(1):80-84.
- [16] 杨 震,赵振伟,邓剑平,等.硬脊膜动静脉瘘血管内栓塞治疗效果评估[J].中国临床神经外科杂志,2014,19(5):263-265.
- [17] Ropper AE,Gross BA,Du R. Surgical treatment of Type I spinal dural arteriovenous fistulas[J]. Neurosurg Focus,2012,32(5):E3.
- [18] Ruiz-Juretschke F,Perez-Calvo JM,Castro E,et al. A single-center, long-term study of spinal dural arteriovenous fistulas with multidisciplinary treatment[J]. J Clin Neurosci,2011,18(12):1662-1666.
- [19] 王建生,王志潮,柳 江,等.硬脊膜动静脉瘘个体化综合治疗效果观察[J].北京医学,2012,34(11):949-951.
- [20] 吴 伟,戴 崑,成惠林,等.硬脊膜动-静脉瘘 9 例的诊断及治疗[J].江苏医药,2013,39(10):1160-1163.
- [21] Ofra Y,Yovchev I,Hiller N,et al. Correlation between time to diagnosis and rehabilitation outcomes in patients with spinal dural arteriovenous fistula[J]. J Spinal Cord Med,2013,36(3):200-206.
- [22] Cenzato M,Debernardi A,Stefini R,et al. Spinal dural arteriovenous fistulas: outcome and prognostic factors[J]. Neurosurg Focus, 2012,32(5):11.
- [23] Adamczyk P,Amar AP,Mack WJ,et al. Recurrence of “cured” dural arteriovenous fistulas after Onyx embolization[J]. Neurosurg Focus,2012,32(5):E12.

(收稿日期:2014-05-22;修回日期:2014-08-07)

(本文编辑:黄攸生)

(上接第 475 页)

男性 2 型糖尿病人群中,由于 HOMA-IR、BMI 与 PSA 呈负相关,对于肥胖且具胰岛素抵抗显著并 PSA 水平较低的患者,对其进行前列腺癌的排除要更为谨慎。

【参考文献】

- [1] 杨 帆,郑 闻,金嘉琳,等.游离 PSA 和 PSA 及其比值在老年良性前列腺增生症诊断中的价值[J].南京部队医药,2001,3(5):14-15.
- [2] 周晨曦,丁建华,李国波.中晚期前列腺癌 35 例临床分析[J].东南国防医药,2007,9(2):122-123.
- [3] Han JH, Lee YT, Kwak KW, et al. Relationship between insulin resistance, obesity and serum prostate-specific antigen levels in healthy men[J]. Asian J Androl, 2010, 12(3):400-404
- [4] Han JH, Choi NY, Bang SH, et al. Relationship between serum prostate-specific antigen levels and components of metabolic syndrome in healthy men[J]. Urology, 2008, 72(4):749-754
- [5] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus[R]. Report of a WHO consultation. Geneva. World Health Organization, 1999.
- [6] 贾伟平. 中国人有胰岛素抵抗的状况[J]. 国外医学:内分泌学分册, 2002, 22(4):264-267.
- [7] 刘小芹,王 波,苗茂华,等.中老年男性体质指数与血清前列腺抗原的关系[J].中国慢性病预防与控制,2013,21(4):406-408.
- [8] Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta analysis[J]. Diabetologia, 2004, 47(6):1071-1078.
- [9] 黄 艳,赵亚萍,王加林.肥胖相关胰岛素抵抗分子机制的研究进展[J].东南国防医药,2010,12(6):526-529.
- [10] Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(11):2056-2062.
- [11] 向安莉,冯加武,叶华容,等.肥胖与前列腺癌关系的 Meta 分析[J].职业与健康,2012,28(2):154-156.
- [12] Lund Haheim L, Wisloff TF, Holme I, et al. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years[J]. Am J Epidemiol, 2006, 164(8):769-774.
- [13] 程 茹,徐 勇.肥胖与前列腺癌、良性前列腺增生[J].国际泌尿系统杂志,2010,30(2):187-190.
- [14] Fradet V, Cheng I, Casey G, et al. Dietary omega-3 fatty acids, cyclooxygenase-2 genetic variation, and aggressive prostate cancer risk[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(7):2559-2566.
- [15] Escobar EL, Gomes-Marcondes MC, Carvalho HF. Dietary fatty acid quality affects AR and PPAR gamma levels and prostate growth[J]. Prostate, 2009, 69(5):548-558.
- [16] 胡 潇,宁松毅,华立新,等.南京地区汉族人群肥胖与前列腺癌的关系探讨[J].世界中西医结合杂志,2009,4(4):277-279.

(收稿日期:2014-05-27;修回日期:2014-07-24)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)