

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.05.026

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.05.026

雌激素替代治疗对2型糖尿病围绝经期妇女血糖的影响

高伟聪¹, 李丽², 刘改欣², 周淑艳²

(石家庄市第二医院 1. 检验科; 2. 妇科, 石家庄 050051)

[摘要] 目的: 分析激素替代治疗对2型糖尿病围绝经期妇女血糖的影响。方法: 随机选取2014年6月至2016年6月于石家庄市第二医院就诊的2型糖尿病围绝经期患者82例, 随机分为观察组($n=41$)与对照组($n=41$), 两组均给予降血糖等常规治疗, 观察组给予替勃龙治疗, 对照组给予复合维生素B进行安慰剂治疗, 对比两组患者的临床疗效、血糖水平、胰岛素抵抗相关指标水平。结果: 观察组治疗总有效率为97.56%, 对照组为80.48%, 两组疗效比较差异有统计学意义($\chi^2=6.116$, $P=0.013$); 治疗前E2, FPG, 2hPG, HbA1c, HOMA-IR, resistin, TNF- α 和CRP等水平两组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后观察组FPG, 2hPG, HbA1c, HOMA-IR, resistin, TNF- α 和CRP水平明显下降, 与治疗前比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); E2水平有所升高, 但与治疗前比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 对照组治疗后上述指标变化不明显, 与观察组治疗后相关指标比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 采用替勃龙治疗2型糖尿病围绝经期患者, 能够显著降低患者的血糖水平, 治疗效果良好。

[关键词] 围绝经期妇女; 绝经激素补充治疗; 2型糖尿病

Effect of menopausal hormone therapy on blood glucose in perimenopausal women with type 2 diabetes

GAO Weicong¹, LI Li², LIU Gaixin², ZHOU Shuyan²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Gynecology, Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050051, China)

Abstract **Objective:** To observe and analyze the influence of hormone replacement therapy on blood glucose of perimenopausal women with type 2 diabetes. **Methods:** Eighty-two perimenopausal patients with type 2 diabetes hospitalized in Second Hospital of Shijiazhuang during June 2014 to June 2016 were selected and randomly divided into an observation group ($n=41$) and a control group ($n=41$). Based on conventional hyperglycemic treatment, we applied Livial to the observation group while complex vitamin B for placebo treatment to the control group, and compared the clinical effect, blood glucose level, insulin resistance and relevant indexes. **Results:** The total effective rates of the observation group and the control group were 97.56% and 80.48% respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=6.116$, $P=0.013$); the difference of pre-treatment

收稿日期 (Date of reception): 2017-03-14

通信作者 (Corresponding author): 李丽, Email: supyuyu@sohu.com

基金项目 (Foundation item): 2014年石家庄市市职医疗卫生计生单位第二批科学技术研究与发展指导计划 (141463233)。This work was supported by 2014 Science and Technology Research and Development Master Project of Shijiazhuang, China (141463233).

levels of E2, FPG, 2hPG, HbA1c, HOMA-IR, resistin, TNF- α and CRP between two groups was not statistically significant ($P>0.05$); the post-treatment levels of FPG, 2hPG, HbA1c, HOMA-IR, resistin, TNF- α and CRP in the observation group decreased obviously, and compared with those before treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$); estrogen level increased slightly, but compared with that before treatment, the difference was not statistically significant ($P>0.05$); the variation of above indexes after treatment in the control group was not obvious, but compared with relevant indexes in the observation group after treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Adopting tibolone to treat perimenopausal type 2 diabetes patients can obviously reduce blood glucose with better therapeutic effect.

Keywords perimenopausal women; menopausal hormone; type 2 diabetes mellitus

2型糖尿病是一种常见的慢性内分泌代谢疾病, 具有遗传易患性, 随着现代生活方式的改变及人口老龄化, 2型糖尿病发病率逐年升高^[1-2]。围绝经期女性人数不断增加。围绝经期卵巢功能逐渐退化, 雌激素水平明显下降, 导致胰岛素抵抗的发生^[3], 从而增加了围绝经期女性糖尿病发病的风险。绝经期激素治疗通过给予适量的性激素以改善与围绝经期妇女与激素不足引起的相关症状^[4-5], 替勃龙是绝经期激素治疗的常用药物之一, 临床广泛应用, 可有效缓解绝经后相关症状, 改善妇女的生活质量。目前的研究^[6]其可以有效改善围绝经期妇女的血脂等代谢指标水平。同时研究^[7]显示替勃龙可以降低围绝经期妇女的血糖和胰岛素抵抗水平, 但是对于患有2型糖尿病的围绝经期妇女是否同样具有良好的降血糖作用, 目前罕有相关报道研究。为此本研究旨在观察替勃龙治疗对2型糖尿病围绝经期患者血糖等指标的影响, 并分析其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2014年6月至2016年6月于石家庄市第二医院就诊的2型糖尿病围绝经期患者82例, 纳入标准: 1) 围绝经期综合征诊断标准符合《中华妇产科学》为诊断依据^[8], 以潮热汗出、失眠、情绪障碍、阴道干涩等为主要症状。雌二醇(estradiol, E2)降低, 促卵泡素(follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)显著升高; 2) 符合2型糖尿病的诊断标准^[9]。排除标准: 激素依赖性肿瘤、心脑血管疾病、红斑狼疮、癫痫等。本文均征得我院医学伦理委员会及患者同意, 并与患者签署知情同意书。按照数字表随机分组的原则分为观察组与对照组, 各41例。观察组: 年龄44~59(52.5 \pm 2.9)岁, 病程

1~11(6.1 \pm 2.2)年, 体质量46~61(53.22 \pm 6.31) kg; 对照组: 年龄46~58(52.8 \pm 3.1)岁, 病程1~11(6.1 \pm 2.1)年, 体重47~62(53.20 \pm 6.33) kg。两组在年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

两组均予常规糖尿病饮食, 适量的进行运动、口服降糖药和/或胰岛素控制血糖、降压等治疗、糖尿病知识宣传教育、血糖仪监测血糖、使血糖、血压控制在良好状态。观察组给予替勃龙(南京欧加农制药有限公司; 批号: H20120471)口服治疗, 2.5 mg/d, 治疗6个月; 对照组给予安慰剂治疗, 即复合维生素B片(天津力生制药股份有限公司, 批号: H12020233)口服(含维生素B1 3 mg, 维生素B2 1.5 mg, 维生素B6 0.2 mg, 烟酰胺10 mg, 泛酸钙1 mg等有效成分) 2 s/d, 治疗6个月。

1.3 观察指标

观察两组患者的临床疗效、测定空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素、在餐后2h抽血检验餐后2h血糖(2hPG)、并计算稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)。观察两组血清组织脂抵抗素(resistin)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)的表达, 其中resistin采用ELISA进行检测, TNF- α 和CRP采用酶联免疫反应方法检测, 所有操作均严格按照试剂盒说明书, 由我院检验科经验丰富的医师进行。

1.4 临床疗效

显效: 患者经过治疗后, 围绝经期临床症状基本消失, Kupperman评分改善情况 $>50\%$, FPG下降水平 ≥ 4 mmol/L。有效: 患者经过治疗后, 围绝经期症状有所缓解, Kupperman评分改

善情况30%~50%，FPG下降水平2~3 mmol/L。无效：患者经过治疗后，围绝经期症状无缓解甚至加重，Kupperman评分改善情况<30%，FPG下降水平<2 mmol/L，总有效率=显效+有效/总病例数×100%。

1.5 统计学处理

应用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析，计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，治疗前后比较采用配对t检验，等级资料采用秩和检验，率的比较进行卡法检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组患者的治疗总有效率为97.56%(40/41)，对照组患者的治疗总有效率为80.48%(33/41)，观察组患者的治疗总有效率显著高于对照组，两组疗效比较差异有统计学意义($\chi^2=6.116, P=0.013$ ，表1)。

表1 两组临床疗效比较($n=41$)

Table 1 Comparison of clinical curative effect between the two groups ($n=41$)

组别	显效/[例(%)]	有效/[例(%)]	无效/[例(%)]	总有效率/%
观察组	35 (85.37)	5 (12.19)	1 (2.43)	97.56
对照组	26 (63.41)	7 (17.07)	8 (19.51)	80.48
Z/ χ^2			-2.439	6.116
P			0.015	0.013

表2 治疗前后雌激素及血糖胰岛素水平($n=41, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Estrogen and insulin levels before and after treatment ($n=41, \bar{x} \pm s$)

组别	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2hPG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	HOMA-IR	E2/(pmol·L ⁻¹)
治疗前					
观察组	9.23 ± 0.65	13.66 ± 1.79	8.68 ± 0.48	0.65 ± 0.12	71.34 ± 45.84
对照组	9.44 ± 0.61	13.36 ± 1.81	8.62 ± 0.44	0.66 ± 0.13	72.53 ± 47.33
t	1.5085	0.7546	0.5900	0.3619	0.1156
P	0.1354	0.4527	0.5568	0.7184	0.9082
治疗后					
观察组	6.78 ± 0.54	8.67 ± 1.38	6.12 ± 0.37	0.48 ± 0.16	73.23 ± 175.35
对照组	9.67 ± 0.53	13.67 ± 1.53	8.78 ± 0.37	0.68 ± 0.23	69.42 ± 34.55
t	24.4569	15.6895	17.7904	8.7952	0.453
P	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.9023

2.2 治疗前后雌激素及血糖胰岛素水平

治疗前E2，FPG，2hPG，HbA1c，HOMA-I，resistin，TNF- α 和CRP等水平两组比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，治疗后观察组FPG，2hPG，HbA1c，HOMA-IR水平明显下降，与治疗前比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)；雌激素水平有所升高，但与治疗前比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，对照组治疗后E2，FPG，2hPG，HbA1c，HOMA-IR变化不明显，与观察组治疗后相关指标比较，差异有统计学意义($P < 0.05$ ，表2)。

2.3 两组血清resistin和炎症因子水平的比较

治疗血清resistin，TNF- α 和CRP等水平两组比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，治疗后观察组resistin，TNF- α 和CRP水平明显下降，与治疗前比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，对照组治疗后resistin，TNF- α 和CRP水平变化不明显，与观察组治疗后相关指标比较，差异有统计学意义($P < 0.05$ ，表3)。

表3 两组血清resistin和炎症因子水平对比($n=41, \bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum resistin and inflammatory factor levels between the two groups ($n=41, \bar{x} \pm s$)

组别	Resistin/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	TNF- α / $(\text{pg}\cdot\text{L}^{-1})$	CRP/ $(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$
治疗前			
观察组	3.43 \pm 0.45	14.15 \pm 2.17	11.97 \pm 2.14
对照组	3.53 \pm 0.42	14.65 \pm 5.44	11.65 \pm 2.12
<i>t</i>	1.0402	1.0655	1.7985
<i>P</i>	0.3014	0.3023	0.2956
治疗后			
观察组	3.59 \pm 0.51	18.15 \pm 5.35	11.53 \pm 2.23
对照组	2.45 \pm 0.24	9.15 \pm 1.45	8.84 \pm 1.34
<i>t</i>	13.5562	19.3563	6.6206
<i>P</i>	0.0001	0.0001	0.0001

3 讨论

随着我国生活水平和饮食水平的不断改善, 糖尿病的发病率逐年增加, 近年来的研究显示我国糖尿病患者人数仅次于印度, 位居世界第二位^[10]。其中2型糖尿病患者占90%~95%左右^[11]。围绝经期是女性一段特殊的生理时期, 这一时期体内激素水平发生一系列的改变易发生各种代谢紊乱症状或相关疾病^[12], 其中糖尿病是围绝经期妇女最容易发生的疾病。

Kim^[13]的研究显示: 绝经前女性糖尿病的患者率远远低于同年龄男性。但是围绝经期女性糖尿病的患病率明显升高, 在绝经后糖尿病发病率明显高于同龄男性^[14]。糖尿病可以导致患者发生心脑血管、神经、肾、眼等器官或组织的损伤, 严重威胁围绝经期妇女的身体健康。围绝经期妇女丧失了雌激素对于心血管系统的保护作用, 容易发生心脑血管疾病。如果围绝经期妇女发生糖尿病, 其心血管疾病发病的危险程度将极大增加^[15], 因此预防围绝经期妇女发生糖尿病具有重要的临床意义和社会价值。

自上世纪40年底开始使用激素替代治疗围绝经期综合征, 但患者对绝经期激素治疗不良反应的担忧, 使绝经期激素治疗的应用在一定时间内进入了低谷。直到近年来, 众多研究明^[16]确绝经期激素治疗对围绝经期妇女具有改善围绝经期症状、降低心血管发病风险、提高围绝经期妇女生活质量的临床效果。同时2012年底在国际绝经学会(International Menopause Society, IMS)的组织下, 国际绝经领域的各主要团体对绝经期激素治疗的应用, 达成了共识。对于年龄<60岁或绝经10年内

的妇女, 激素治疗益处大于风险^[17]。目前多个研究^[18]认为绝经期激素治疗能降低非糖尿病妇女的胰岛素抵抗指数及空腹血糖水平。中华医学会妇产科学分会绝经学组的最新指南^[19]也认为围绝经期绝经激素对减少围绝经期妇女代谢综合征的发生具有一定的效果。但是目前对于激素代替治疗对围绝经期妇女血糖水平, 特别是围绝经期2型糖尿病患者血糖水平及胰岛素抵抗相关指标的影响相关研究较少。

替勃龙主要成份为7-甲基异炔诺酮, 化学名称为(7 α , 17 α)-17-羟基-7-甲基-19-去甲基孕甾-5(10)-烯-20-炔-3-酮, 适用于治疗自然绝经和手术绝经所引起的各种症状, 口服后迅速代谢成3 α -OH及3 β -OH等成分, 从而导致其药理作用的发生, 能够稳定更年期患者卵巢功能衰退后的下丘脑-垂体系统, 同时具有雌激素活性、孕激素活性、弱雄激素3种激素特性, 具有明显的组织特异性作用。有多个研究^[20-21]证明替勃龙对于缓解、治疗和预防女性围绝经期症状, 如潮热、失眠、情绪波动、骨质疏松、心悸和泌尿系统感染等有较好的效果, 并且不会显著增加子宫内膜厚度, 是一种安全性较高的激素代替治疗药物。为此本研究采用替勃龙对型糖尿病围绝经期2患者血糖进行治疗, 分析其对围绝经期2型糖尿病患者血糖的影响, 结果显示与安慰剂治疗组患者相比, 采用替勃龙治疗的观察组患者在临床治疗效果及血糖, 胰岛素抵抗相关指标改善等指标上均具有明显的优势, 围绝经期妇女发生糖尿病的原因是该时期妇女绝经后妇女体内雄激素升高, 雌激素水平下降, 导致雄激素和雌激素比值升高, 这种变化影响葡萄糖和胰岛素的代谢, 会导致绝经期妇女机

体发生胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗又是2型糖尿病高危因素, 采用替勃龙可以依靠组织局部酶活性与组织特异性代谢, 产生具有雌、孕、雄激素样作用, 降低胰岛素抵抗。本研究同时显示经过替勃龙治疗resistin, TNF- α 和CRP水平均有明显的下降, resistin, TNF- α 和CRP等能通过旁分泌、内分泌等途径参与调节胰岛素在靶组织的生物效应, 在胰岛素抵抗的发生中发挥重要作用。Resistin及TNF- α 等因子的产生与脂肪组织密切相关, 而雌激素则对脂肪代谢具有重要作用^[22], 因此替勃龙可能通过雌激素样作用影响脂肪组织的代谢, 降低上述因子的水平, 从而改善胰岛素抵抗, 具体的作用机制有待进一步的深入研究。

综上所述, 采用替勃龙治疗围绝经期2型糖尿病, 能够改善患者的胰岛素抵抗, 显著降低患者的血糖水平, 治疗效果良好, 具有推广使用价值。

参考文献

1. 陈蓉, 郁琦. 绝经激素治疗的现代观点[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(12): 881-884.
CHEN Rong, YU Qi. Modern opinion of menopause hormone therapy[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2014, 30(12): 881-884.
2. 吴毓丽, 徐松明, 蒋利红. 绝经后妇女T2DM人群性激素水平变化与胰岛素抵抗的临床研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 11(12): 1745-1747.
WU Yuli, XU Songming, JIANG Lihong. Clinical study of the relationship between sex hormones and insulin resistance in the postmenopausal women with T2DM[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2014, 11(12): 1745-1747.
3. Kew J, Rees GL, Close D, et al. Multiplanar reconstructed computed tomography images improves depiction and understanding of the anatomy of the frontal sinus and recess[J]. Am J Rhinol, 2002, 16(2): 119-123.
4. Shelbourne KD, Brueckmann FR. Rush-pin fixation of supracondylar and intercondylar fractures of the femur[J]. J Bone Joint Surg Am, 1982, 64(2): 161-169.
5. Stammberger HR, Kennedy DW, Anatomic Terminology Group. Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1995, 167: 7-16.
6. 程芃, 张震宇. 安今益和替勃龙对女性绝经症状临床疗效及血脂代谢的影响[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(23): 1815-1818.
CHENG Jiao, ZHANG Zhenyu. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol versus tibolone in postmenopausal women: a comparative study[J]. National Medical Journal of China, 2015, 95(23): 1815-1818.
7. 魏双双, 黄哲人, 刘文华, 等. 安今益和利维爱对绝经后女性血脂代谢及糖代谢的影响[J]. 浙江医学, 2016, 38(19): 1562-1565.
WEI Shuangshuang, HUANG Zheren, LIU Wenhua, et al. The effects of Angeliq and Livial on lipid metabolism and glucose metabolism in postmenopausal women[J]. Zhejiang Medical Journal, 2016, 38(19): 1562-1565.
8. 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 2530-2537.
CAO Zeyi. Chinese obstetrics and gynecology[M]. 2 ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 2530-2537.
9. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
Chinese Diabetes Society. Chinese guidelines for the management of Type 2 Diabetes Mellitus (2013)[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2014, 22(8): 2-42.
10. Choi BI, Lee HJ, Han JK, et al. Detection of hypervascular nodular hepatocellular carcinomas: value of triphasic helical CT compared with iodized-oil CT[J]. AJR Am J Roentgenol, 1997, 168(1): 219-224.
11. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2000, 32(5): 792-797.
12. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2010, 11(1): 61-74.
13. Kim C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women[J]. Womens Health (Lond), 2012, 8(2): 155-167.
14. Zanetti ML, Arrelias CC, Franco RC, et al. Adherence to nutritional recommendations and sociodemographic variables in patients with diabetes mellitus[J]. Rev Esc Enferm USP, 2015, 49(4): 619-625.
15. Song HJ, Lee EJ, Bergstrom N, et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus[J]. Int Neurol, 2013, 17(4): 180-185.
16. Bhupathiraju SN, Manson JE. Menopausal hormone therapy and chronic disease risk in the women's health initiative: is timing everything?[J]. Endocr Pract, 2014, 20(11): 1201-1213.
17. 陈蓉. 近3年国内外绝经激素治疗相关指南简介及比较[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(1): 61-64.
CHEN Rong. Introduction and comparison of domestic and overseas menopause hormone therapy in recent three years[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2016, 32(1): 61-64.
18. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women[J]. Diabetes Obes Metab, 2006,

- 8(5): 538-554.
19. 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经过渡期和绝经后期激素补充治疗临床应用指南(2009版)[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(8): 635-638.
Group of Menopause, Branch Association of Obstetrics and Gynecology. Chinese Medical Association Practical guidelines for hormone replacement therapy (2009 version)[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010, 45(8): 635-638.
 20. Harred JF, Knight AR, McIntyre JS. Epoxidation process. US patent 3654317[P]. 1972 Apr 4.
 21. 白文佩, 王淑玉, 刘建立, 等. 莉芙敏片与替勃龙改善围绝经期症状的效果和安全性比较[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(8): 597-600.
BAI Wenpei, WANG Shuyu, LIU Jianli, et al. Efficacy and safety of remifemin compared to tibolone for controlling of perimenopausal symptoms[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009, 44(8): 597-600.
 22. 陈明卫, 王佑民, 胡红琳, 等. 血清肿瘤坏死因子 α 、游离脂肪酸以及抵抗素与2型糖尿病患者胰岛素抵抗的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2006, 14(1): 4-6.
CHEN Mingwei, WANG Youmin, HU Honglin, et al. The relationships of serum levels of leptin, tumor necrosis factor-alpha, free fatty acid and resistin with insulin resistance in type 2 diabetes[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2006, 14(1): 4-6.

本文引用: 高伟聪, 李丽, 刘改欣, 周淑艳. 雌激素替代治疗对2型糖尿病围绝经期妇女血糖的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(5): 1019-1024. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.05.026

Cite this article as: GAO Weicong, LI Li, LIU Gaixin, ZHOU Shuyan. Effect of menopausal hormone therapy on blood glucose in perimenopausal women with type 2 diabetes[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(5): 1019-1024. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.05.026