“青春作伴”论性腺疾病

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003130

成年男性2型糖尿病患者血清游离睾酮水平及其相关因素研究

刘诗宇，曹　哲，杨童悦，潘　越，张媛媛，温胜兰，秦贵军，赵艳艳
（郑州大学第一附属医院内分泌与代谢病科，郑州　450052）

【摘　要】目的：探讨男性2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者血清游离睾酮（free testosterone，FT）水平及其相关影响因素。**方法：**回顾性分析2018年2月至2019年2月郑州大学第一附属医院收治的18~70岁男性2型糖尿病患者303例，并以年龄1∶1匹配于本院体检的非糖尿病健康男性303例作为对照，比较2组间不同年龄段血清FT水平的差异。根据血清FT水平将T2DM组患者按四分位法分为Q1组、Q2组、Q3组和Q4组，采用Spearman 秩相关分析FT水平的相关因素并采用logistic回归分析探讨男性T2DM患者低血清FT水平的影响因素。**结果：**男性T2DM患者血清FT水平明显低于同年龄组的健康男性对照，且随年龄增长而降低；Spearman 秩相关分析显示，FT与年龄（r=−0.402，P<0.001）、体质指数（body mass index，BMI）（r=0.215，P=0.001）、糖尿病病程（r=−0.121，P=0.035）呈负相关，与总胆固醇（total cholesterol，TC）（r=0.115，P=0.049）、25-羟维生素 D_3[25-hydroxyl vitamin D_3，25-(OH)D_3]（r=0.340，P<0.001）、促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）（r=0.231，P=0.025）呈正相关；多元logistic回归分析显示，在校正年龄、城乡分布、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史后，高BMI（OR=1.101，95%CI=1.023~1.183，P=0.009）、高糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）（OR=1.175，95%CI=1.060~1.302，P=0.002）、低25-(OH)D_3（OR=0.937，95%CI=0.900~0.975，P=0.001）及低TSH（OR=0.838，95%CI=0.710~0.989，P=0.037）是低FT水平的影响因素。**结论：**成年男性T2DM患者血清FT水平低于同年龄组健康男性，低FT水平与高BMI、高HbA1c、低25-(OH)D_3及低TSH密切相关。

【关键词】2型糖尿病；游离睾酮；男性；性腺功能减退
【中图分类号】R587.1　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2022-04-26

Study on serum free testosterone level and its relevant factors in adult male patients with type 2 diabetes mellitus

Liu Shiyu，Cao Zhe，Yang Tongyue，Pan Yue，Zhang Yuanyuan，Wen Shenglan，Qin Guijun，Zhao Yanyan
（*Department of Endocrinology and Metabolic Diseases，The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University*）

【Abstract】*Objective*：To evaluate the level of serum free testosterone（FT）and to investigate the relevant factors of FT in male patients with type 2 diabetes mellitus（T2DM）. ***Methods*：**A retrospective study was conducted on 303 male patients with T2DM aged between 18-70 years and another age-matched 303 healthy individuals were selected as controls. We compared the difference of demographic and clinical indicators in different FT levels. According to the serum FT level，T2DM patients were divided into Q1 group，Q2 group，Q3 group and Q4 group by quartile method. Spearman rank correlation analysis and logistic regression analysis was conducted to analyze the revalent factors of the decrease of serum FT in T2DM patients. ***Results*：**The level of serum FT in men with T2DM was significantly lower than that in control group，and decreased with age. Spearman rank correlation analysis showed that FT was negatively correlated with age（r=−0.402，P<0.001），BMI（r=0.215，P=0.001），duration of diabetes（r=−0.121，P=0.035），and positively correlated with total cholesterol（TC）（r=0.115，P=0.049），25-(OH)D_3（r=0.340，P<0.001），and thyroid-stimulating hormone（TSH）（r=0.231，P=0.025）. Multivariate logistic regression analysis showed that after adjustment for age，distribution，history of diabetes，smoking and alcohol consumption，high BMI（OR=1.101，95%CI=1.023-1.183，P=0.009），high HbA1c（OR=1.175，95%CI=1.060-1.302，P=0.002），low 25-(OH)D_3（OR=0.937，95%CI=0.900-0.975，P=0.001），and low TSH（OR=0.838，95%CI=0.710-0.989，P=0.037）were closely related to low FT level. ***Conclusion*：**T2DM patients have lower level of FT than healthy men and the low of serum FT level may be related to high BMI，high HbA1c，low 25-(OH) D_3 and low TSH.

【Key words】type 2 diabetes；free testosterone；male；hypogonadism

作者介绍：刘诗宇，Email：2360983207@qq.com，
研究方向：内分泌与代谢病。
通信作者：赵艳艳，Email：fcczhaoyy1@zzu.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81800734）；河南省高等学校重点科研计划资助项目（编号：18B310040）。
优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.1117.026.html（2022-11-15）

近年研究发现，糖尿病与性腺功能减退密切相关。研究表明，我国男性2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者发生性腺功能减退者占32%，美国高达33%[1-2]。性腺功能减退是以血清睾酮水平降低伴性欲减退、性功能下降、体力减退等临床表现的内分泌疾病[3-4]。研究表明，男性T2DM患者血清总睾酮及游离睾酮（free testosterone，FT）水平明显低于非糖尿病男性[5-7]，男性T2DM患者总睾酮水平与体质指数（body mass index，BMI）呈明显负相关，年龄是性腺功能减退的主要危险因素[8]。低血清睾酮水平还与其他内分泌代谢相关的临床表现和疾病如骨质疏松症[9]、肥胖[10-11]、高血压[12]、血脂异常[13]及甲状腺功能异常[14]有关。

游离睾酮作为具有直接生物活性的睾酮形式，更能从细胞水平上反映睾酮的生物利用度。既往对T2DM合并男性性腺功能减退的研究多基于总睾酮水平，对游离睾酮的研究较少，男性T2DM患者血清FT水平低下的原因也未完全阐明。因此，本研究旨在探讨男性T2DM患者血清FT水平的变化及相关影响因素，以期为男性T2DM患者性腺功能减退的临床防治提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究纳入2018年2月至2019年2月于郑州大学第一附属医院内分泌科住院的18~70岁男性T2DM患者共303例，所有患者均符合1999年世界卫生组织糖尿病诊断标准；另外按照年龄1∶1匹配原则从本院体检科选取同等数量健康男性作为对照。排除标准：①急、慢性肝肾功能不全；②心功能不全患者；③糖尿病急性并发症；④有性腺疾病病史，如已经诊断的勃起功能障碍，已经确诊的其他原因所致的性腺功能低下症（垂体功能低下症、生长激素瘤压迫所致的腺垂体功能减退、Kallmann综合征、Klinefelter综合征等）；⑤有前列腺疾病病史；⑥有感染性及免疫性疾病史；⑦有精神疾病病史者；⑧肿瘤；⑨其他严重的慢性疾病（慢性阻塞性肺疾病等）。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般指标检测 测量身高、体质量，计算BMI＝体质量（kg）/身高^2（m^2）。

1.2.2 生化指标检测 所有受检者于早晨6:00~7:00空腹（禁食8~10 h）抽静脉血检测糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-c）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-c）、血尿酸（uric acid，UA）、游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT3）、游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）、促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）、甲状旁腺素（parathyroid hormone，PTH）、25-羟维生素D_3[25-hydroxyl vitamin D_3，25-(OH)D_3]、卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、黄体生成素（luteinizing hormone，LH）及FT。HbA1c采用毛细血管电泳法测定（仪器为赛比亚电泳仪），TC、TG、LDL-c、HDL-c采用酶法测定（仪器为德国罗氏全自动生化分析仪），FT3、FT4、TSH采用化学发光法测定（仪器为美国 Unicel DxI 800 化学发光仪；FT3：3.28~6.47 pmol/L），PTH、25-(OH)D_3、FSH、LH采用电化学发光法测定（试剂盒由美国罗氏公司提供），FT采用放射免疫法测定（仪器为德国贝克曼发光免疫分析仪）。

1.3 统计学处理

所有数据采用SPSS 22.0统计软件处理。T2DM患者血清FT水平根据四分位法的3个切点值（25%：7.39 pg/mL，50%：9.72 pg/mL，75%：12.27 pg/mL）分为4组，分别是Q1组（FT<7.39 pg/mL）、Q2组（FT=7.39~9.72 pg/mL）、Q3组（FT=9.72~12.27 pg/mL）、Q4组（FT≥12.27 pg/mL）。正态分布计量资料采用均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析；非正态分布的计量资料采用M_d（P_{25}，P_{75}）表示，多组间比较采用Kruscal-Wallis检验，计数资料以百分率表示，多组比较采用卡方检验。相关性分析采用Spearman秩相关分析。以血清FT水平分组为因变量，其余各指标为自变量，采用多元logistic回归模型分析FT水平下降的影响因素。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 T2DM组与正常对照组FT水平及其他指标的比较

本研究共纳入男性T2DM患者303例，年龄（50.41±13.19）岁。在T2DM组和对照组中，血清FT在青年、中年、老年中的水平均呈下降趋势（均P<0.01）。T2DM组血清FT水平明显低于年龄匹配的正常对照组[9.72（7.39，12.27）pg/mL vs. 11.66（8.85，14.57）pg/mL，P<0.001]。在青年、中年、老年亚组中，T2DM组FT水平亦明显低于对照组，差异有统计学意义（均P<0.05）。此外，T2DM组BMI、HbA1C、TG、LH水平均明显高于对照组，而血清TC、HDL-c、LDL-c、UA、TSH、PTH、25-(OH)D_3水平则明显低于对照组（均P<0.05）（表1）。

2.2 T2DM患者不同FT水平组一般及生化指标的比较

将T2DM患者按血清FT四分位数分为4组，4组间仅年龄、UA、FT3、25-(OH)D_3的差异有统计学意义。FT水平较高的组中患者年龄较小，年龄在Q1、Q2、Q3、Q4中的值分别是（55.55±12.07）岁、（51.39±11.28）岁、（48.94±14.67）岁、（45.77±12.74）岁，呈下降趋势。随着FT分组增加，FT3及25-(OH)D_3水平呈上升趋势（P<0.01）（表2）。

表1 T2DM组与正常对照组FT水平及其他指标比较[$\bar{x}\pm s$；$M_d(P_{25},P_{75})$]

指标	T2DM组（n=303）	对照组（n=303）	P值
年龄/岁	50.41 ± 13.19	48.45 ± 12.81	0.064
吸烟史/%	48.8	48.5	0.935
饮酒史/%	43.6	5.0	<0.001
BMI/(kg·m^{-2})	25.61 ± 3.44	24.91 ± 2.99	0.013
HbA1C/%	8.80(7.60,10.50)	5.50(5.30,5.70)	<0.001
TC/(mmol·L^{-1})	4.24 ± 0.98	4.71 ± 0.94	<0.001
TG/(mmol·L^{-1})	1.53(1.08,2.66)	1.26(0.90,1.86)	<0.001
HDL-c/(mmol·L^{-1})	0.97(0.83,1.16)	1.26(1.06,1.48)	<0.001
LDL-c/(mmol·L^{-1})	2.59 ± 0.85	2.93 ± 0.76	<0.001
UA/(μmol·L^{-1})	301.72 ± 96.32	317.34 ± 67.93	0.022
TSH/(μIU·mL^{-1})	1.67(1.07,2.61)	2.01(1.42,2.93)	<0.001
PTH/(pg·mL^{-1})	25.47(17.61,36.77)	29.70(21.90,37.30)	0.022
25-(OH)D_3/(ng·mL^{-1})	20.20(18.57,24.69)	37.40(28.10,45.35)	<0.001
FSH/(mIU·mL^{-1})	5.19(3.72,7.35)	5.34(3.73,7.65)	0.941
LH/(mIU·mL^{-1})	5.42(3.98,6.72)	3.74(2.80,5.77)	<0.001
FT/(pg·mL^{-1})	9.72(7.39,12.27)	11.66(8.85,14.57)	<0.001
青年FT(<45岁,n=215)	10.72(8.95,13.47)	13.09(10.53,16.14)	<0.001
中年FT(45~岁,n=258)	9.56(7.24,12.28)	10.93(8.40,13.85)	0.016
老年FT(60~岁,n=133)	8.32(6.22,10.34)[a]	9.27(7.65,12.55)[b]	0.013

注：a，T2DM组不同年龄段FT水平比较，P=0.001；b：对照组不同年龄段FT水平比较，P<0.001

表2 T2DM组不同FT水平的一般及生化指标比较[$\bar{x}\pm s$；$M_d(P_{25},P_{75})$]

指标	Q1（n=75）	Q2（n=76）	Q3（n=77）	Q4（n=75）	F/χ^2值	P值
年龄/岁	55.55 ± 12.07	51.39 ± 11.28[a]	48.94 ± 14.67[a]	45.77 ± 12.74[ab]	7.842	<0.001
城乡分布（城/乡）	33/42	40/36	33/43	30/45	2.652	0.448
糖尿病病程/月	84(24,168)	84(36,120)	78(36,132)	48(12,120)	3.695	0.296
吸烟史/%	40.0	47.4	52.2	54.7	4.029	0.258
饮酒史/%	32.0	50.0	48.1	44.0	5.996	0.112
BMI/(kg·m^{-2})	26.18 ± 3.16	26.25 ± 3.73	25.25 ± 3.19	24.90 ± 3.60	2.109	0.100
高血压病史/%	45.3	44.7	37.7	40.0	1.293	0.731
HbA1C/%	9.48 ± 2.09	9.24 ± 2.12	8.95 ± 2.01	8.85 ± 2.07	1.387	0.247
TC/(mmol·L^{-1})	4.11 ± 0.93	4.17 ± 0.96	4.36 ± 1.01	4.31 ± 1.03	1.097	0.351
TG/(mmol·L^{-1})	1.54(1.05,2.50)	1.40(1.03,2.64)	1.58(1.18,2.56)	1.98(1.05,2.95)	2.235	0.525
HDL-c/(mmol·L^{-1})	1.00 ± 0.39	1.07 ± 0.40	1.06 ± 0.30	1.01 ± 0.33	0.817	0.485
LDL-c/(mmol·L^{-1})	2.46 ± 0.84	2.58 ± 0.87	2.69 ± 0.86	2.62 ± 0.85	0.948	0.418
UA/(μmol/L)	278.64 ± 95.27	325.17 ± 88.87[a]	309.38 ± 101.56[a]	292.93 ± 94.54[b]	3.337	0.020
FT3/(pmol·L^{-1})	4.26(3.78,4.86)	4.13(4.48,5.02)	4.33(4.71,5.03)[a]	4.48(4.72,5.12)[a]	14.730	0.002
FT4/(pmol·L^{-1})	12.45(11.14,13.77)	11.95(10.83,12.86)	12.00(11.02,13.46)	11.71(10.28,14.16)	2.608	0.456
TSH/(μIU·mL^{-1})	1.43(0.88,2.46)	1.67(1.05,2.60)	1.93(1.19,3.01)	1.77(1.09,2.73)	5.221	0.156
PTH/(pg·mL^{-1})	25.16(19.25,35.14)	24.47(16.64,34.32)	26.63(17.95,38.31)	25.6(17.3,37.26)	0.739	0.864
25-(OH)D_3/(ng·mL^{-1})	20.10(18.20,21.64)	20.10(18.10,23.83)	20.10(18.60,26.85)	21.7(19.18,28.17)[a]	8.972	0.030
FSH/(mIU·mL^{-1})	5.61(4.42,6.83)	4.58(3.75,8.58)	6.96(4.28,8.80)	4.45(3.41,7.17)	3.246	0.355
LH/(mIU·mL^{-1})	5.01(4.05,6.07)	4.75(3.53,8.53)	5.83(4.12,8.43)	5.74(4.12,6.35)	1.506	0.681

注：a，与Q1组相比，P<0.05；b：与Q2组相比，P<0.05

2.3 男性T2DM患者血清FT与各指标的相关性分析

Spearman秩相关分析结果显示，T2DM患者血清FT水平与年龄（r=-0.402，P<0.001）、BMI（r=-0.215，P=0.001）、糖尿病病程（r=-0.121，P=0.035）呈负相关，与TC（r=0.115，P=0.049）、25-(OH)D_3（r=0.340，P<0.001）、TSH（r=0.231，P=0.025）呈正相关（表3）。未发现其余指标与FT存在相关性。

表3 男性T2DM患者FT水平的相关性分析

指标	*r*值	*P*值
年龄/岁	−0.402	<0.001
BMI/($kg·m^{-2}$)	−0.215	0.001
糖尿病病程/月	−0.121	0.035
TC/($mmol·L^{-1}$)	0.115	0.049
25−(OH)D_3/($ng·mL^{-1}$)	0.340	<0.001
TSH/($\mu IU·mL^{-1}$)	0.231	0.025

2.4 男性T2DM患者血清FT水平与各指标的logistic回归分析

以FT水平按四分位法对T2DM患者进行分组，平行性检验$P<0.05$时采用有序logistic回归，结果见表4。在对年龄进行校正后，高BMI、高HbA1c、低25−(OH)D_3、低FT3及低TSH与低FT水平相关。进一步校正年龄、城乡分布、吸烟史、饮酒史、糖尿病病程后，高BMI（*OR*=1.101，95%CI=1.023~1.183，*P*=0.009）、高HbA1c（*OR*=1.175，95%CI=1.060~1.302，*P*=0.002）、低25−(OH)D_3（*OR*=0.937，95%CI=0.900~0.975，*P*=0.001）及低TSH（*OR*=0.838，95%CI=0.710~0.989，*P*=0.037）与低FT水平相关（表4）。

3 讨 论

性腺功能减退症是男性T2DM患者常见的伴发症。除社会、心理因素外，体内雄激素缺乏、减少或其作用不能正常发挥是男性性腺功能减退的主要原因[1]。既往对男性性腺功能减退的研究多针对总睾酮，对于FT的研究较少。然而，血清总睾酮由于受性激素结合球蛋白等多种因素影响，临床意义明显下降。虽然血液中FT只占总睾酮的1%~4%，却具有直接生物活性，更能反映雄激素的状态[15]。因此血清FT是评估性腺功能减退的重要参数。本研究采用放射免疫法直接测定T2DM患者血清FT水平，并按四分位法分组，探讨男性T2DM患者FT水平的变化及其相关因素，对于糖尿病男性性腺功能减退的临床防治具有重要意义。

本研究发现，男性T2DM患者血清FT水平明显低于年龄匹配的健康男性对照组（9.72 pg/mL vs. 11.66 pg/mL），且FT水平在2组中均随年龄增加逐渐降低，这与既往研究结果一致[16]。与年龄相关的血清睾酮水平下降被认为与下丘脑−垂体−促性腺激素轴分泌功能减退、垂体黄体生成素释放激素感受器数目减少、Leydig细胞数目减少及功能下降等因素有关[17]。

除年龄外，T2DM患者血清睾酮水平下降还有众多影响因素。既往研究提示，糖尿病、肥胖及代谢综合征均与性腺功能减退具有双向关系。一方面，研究表明血清睾酮能参与人体糖脂代谢的调节，低睾酮水平可造成体内糖脂代谢紊乱，促进体脂重新分布及脂肪细胞体积缩小，引起T2DM及腹型肥胖[1,18]。另一方面，研究发现男性血浆睾酮水平与肥胖程度呈负相关，腹型肥胖与总睾酮水平及FT水平呈负相关[19]，这与本研究结果一致。本研究表明，在校正年龄、城乡分布、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史等因素后，男性T2DM患者FT水平仍与BMI及HbA1c水平呈负相关。这提示我们对于T2DM患者应积极控制血糖及减重，可能有助于预防或延缓性腺功能减退。肥胖T2DM患者FT水平低下的可能机制如下：一方面，肥胖者体内白色脂肪组织增加，芳香化酶水平较高，有助于雌激素雄激素转化为雌激素，进而雌激素水平升高；另一方面，雌激素水平升高会抑制下丘脑−垂体−性腺轴（hypothalamic-pituitary-gonadal axis，HPG），下丘脑促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）以及黄体生成素（luteinizing hormone，LH）/促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）脉冲波幅明显下降，睾酮生成减少[20-21]。

表4 男性T2DM患者FT水平影响因素的logistic回归分析

影响因素	模型1		模型2	
	OR（95%CI）	*P*	*OR*（95%CI）	*P*
BMI/($kg·m^{-2}$)	1.094（1.018~1.176）	0.014	1.101（1.023~1.183）	0.009
HbA1c/%	1.168（1.054~1.292）	0.003	1.175（1.060~1.302）	0.002
25−(OH)D_3/($ng·mL^{-1}$)	0.941（0.905~0.978）	0.002	0.937（0.900~0.975）	0.001
FT3/($pmol·L^{-1}$)	0.741（0.988~0.556）	0.041	0.751（0.562~1.005）	0.054
TSH/($\mu IU·mL^{-1}$)	0.899（0.715~0.994）	0.042	0.838（0.710~0.989）	0.037

注：以Q4组为参照；模型1校正年龄；模型2校正年龄、城乡分布、吸烟史、饮酒史、糖尿病病程

近年来，越来越多的证据表明维生素D和性腺之间存在一定的关联。有研究发现垂体、卵巢及睾丸等内分泌腺体均存在维生素D受体，这提示维生素D可能参与下丘脑-垂体-性腺激素分泌的调节[22]。一项纳入多个国家3 369名年龄40~79岁男性的多中心横断面研究发现，调整年龄后，血清25-(OH)D_3水平与体内总睾酮及FT水平呈正相关，且维生素D缺乏与继发性及代偿性性腺功能减退密切相关[23]。国内有研究显示，25-(OH)D_3处于最低四分位数组的男性患性腺功能减退的风险是最高四分位数组的1.54倍[22]。上述研究纳入的均为正常男性，而男性T2DM患者中血清25-(OH)D_3与FT关系的相关报道较少。国外一项研究发现，在男性T2DM患者中维生素D缺乏是睾酮水平低的重要危险因素[24]。另一项纳入367例男性T2DM患者的研究显示，血清25-(OH)D_3水平与总睾酮水平呈正相关[25]。既往有动物研究发现维生素D可能通过减轻氧化应激、减少细胞凋亡等作用改善糖尿病大鼠性腺功能减退[26]。本研究发现男性T2DM患者血清游离睾酮下降与低25-(OH)D_3水平密切相关，且校正年龄及其他混杂因素后这种关系仍然存在。这提示适当补充维生素D有可能提高男性T2DM患者血清FT水平，或将为预防男性T2DM患者发生性腺功能减退提供新思路。

既往有研究发现对甲状腺疾病的治疗可改善男性患者的勃起功能障碍[27]。HPG可通过甲状腺激素尤其是FT3、脱碘酶及甲状腺激素受体对下HPG功能产生影响。甲状腺激素水平异常可降低垂体对促性腺激素的反应性，调节促性腺激素的mRNA稳定性或在翻译后处理水平影响其生物活性[28]。同时，甲状腺激素还参与睾丸间质细胞的多种功能，可触发睾丸间质细胞再生、分化[14]。然而目前甲状腺激素对性腺影响的具体作用机制尚不明确，仍有待进一步研究。既往研究表明，男性T2DM患者中TSH水平与FT水平呈正相关[29]。本研究根据血清FT水平四分位分区进行分析，校正相关混杂因素后，TSH水平与FT呈正相关，这与既往研究一致，但并不能说明TSH越高，FT越高。

糖尿病患者易出现血脂异常和性腺功能减退并存的现象。然而，血脂水平与雄激素之间的关系尚未完全明了。多数研究认为，血清睾酮水平与HDL-c呈正相关而与TC、TG呈负相关[13,30]。然而本研究并未发现血清FT水平与血脂之间的联系，考虑可能与患者血脂异常不严重或血脂异常已得到有效治疗等因素有关。

综上所述，本研究发现高BMI、高HbA1c、低25-(OH)D_3及低TSH是独立于年龄的男性T2DM患者低血清FT水平的相关因素。因此，对于男性T2DM患者，在控制血糖、体质量的同时，也要监测25-(OH)D_3、FT3的变化，针对此相关因素进行预防和治疗，或能改善男性T2DM患者血清FT水平下降，进而降低发生性腺功能减退症的风险。遗憾的是，由于本研究仅仅是横断面研究，缺乏性腺功能减退的相关临床症状和体征及量表评分，所得结果及其因果关系仍有待进一步大样本前瞻性研究来验证，以期为男性T2DM患者性腺功能减退的防治提供新的预防和治疗靶点。

参 考 文 献

[1] Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in men with diabesity[J]. Diabetes Care, 2018, 41(7): 1516-1525.

[2] Zhou YX, Tian RN, Wang XN, et al. The occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in Chinese men with type 2 diabetes[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2022, 96(6): 837-846.

[3] Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(2): 251-270.

[4] Basaria S. Male hypogonadism[J]. Lancet, 2014, 383(9924): 1250-1263.

[5] Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(5): 1834-1840.

[6] Farooq R, Bhat MH, Majid S, et al. Association between T2DM and the lowering of testosterone levels among Kashmiri males[J]. Arch Endocrinol Metab, 2021, 64(5): 528-532.

[7] 张路遥，何 薇，万建新，等. 男性2型糖尿病患者性腺功能减退及生活质量研究[J]. 中华男科学杂志，2016，22(12)：1088-1094.
Zhang LY, He W, Wan JX, et al. Hypogonadism and the quality of life in male patients with type-2 diabetes mellitus[J]. Natl J Androl, 2016, 22(12): 1088-1094.

[8] 郑仁东，张会峰，刘克冕，等. 2型糖尿病男性患者合并性腺功能减退的危险因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志，2017，33(7)：556-561.

Zheng RD, Zhang HF, Liu KM, et al. Analysis of risk factors on hypogonadism in male patients with type 2 diabetes[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2017, 33(7): 556-561.

[9] Shigehara K, Izumi K, Kadono Y, et al. Testosterone and bone health in men: a narrative review[J]. J Clin Med, 2021, 10(3): 530.

[10] Svartberg J, von Mühlen D, Sundsfjord J, et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. the tromsø study[J]. Eur J Epidemiol, 2004, 19(7): 657-663.

[11] Mancini M, Pecori Giraldi F, Andreassi A, et al. Obesity is strongly associated with low testosterone and reduced penis growth during development[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(11): 3151-3159.

[12] Wei DD, Hou J, Liu X, et al. Interaction between testosterone and obesity on hypertension: a population-based cross-sectional study[J]. Atherosclerosis, 2021, 330: 14-21.

[13] Mäkinen JI, Perheentupa A, Irjala K, et al. Endogenous testosterone and serum lipids in middle-aged men[J]. Atherosclerosis, 2008, 197(2): 688-693.

[14] 黎银明，姚 兵. 甲状腺功能紊乱影响男性性功能及生殖功能的机制研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(8): 741-745.

Li YM, Yao B. Influence of thyroid dysfunction on male sexual and reproductive functions and its mechanisms[J]. Natl J Androl, 2016, 22(8): 741-745.

[15] Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, et al. Low free testosterone is associated with hypogonadal signs and symptoms in men with normal total testosterone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(7): 2647-2657.

[16] Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C, et al. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men[J]. BJU Int, 2005, 96(6): 867-870.

[17] Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Asian J Androl, 2014, 16(2): 192-202.

[18] Lu YH, Li J, Cheng XL, et al. Testosterone level in aging male with different glucose tolerance state and its association with osteocalcin [J]. Aging Male, 2019, 22(1): 68-73.

[19] Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, et al. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 1993, 17(11): 643-649.

[20] Giagulli VA, Castellana M, Murro I, et al. The role of diet and weight loss in improving secondary hypogonadism in men with obesity with or without type 2 diabetes mellitus[J]. Nutrients, 2019, 11(12): 2975.

[21] Hill JW, Elmquist JK, Elias CF. Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 294(5): E827-E832.

[22] Wang NJ, Han B, Li Q, et al. Vitamin D is associated with testosterone and hypogonadism in Chinese men: results from a cross-sectional SPECT-China study[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015, 13: 74.

[23] Lee DM, Tajar A, Pye SR, et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European male ageing study[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(1): 77-85.

[24] Aboelnaga MM, Abdullah N. The correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and testosterone levels in type 2 diabetic male patients [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2022[Epub ahead of print]. DOI: 10.2174/1871530322666220524104929.

[25] Hu X, Han X, Chen Y, et al. Factors defining the association between vitamin D and testosterone in males with type 2 diabetes and hypogonadism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 842722.

[26] Liu Y, He YY, Wang QZ, et al. Vitamin D_3 supplementation improves testicular function in diabetic rats through peroxisome proliferator-activated receptor- γ/transforming growth factor-beta 1/nuclear factor-kappa B[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(2): 261-271.

[27] Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulou F, et al. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat?[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(5): 1815-1819.

[28] Meikle AW. The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys[J]. Thyroid, 2004, 14(Suppl 1): S17-S25.

[29] Hamahara J, Honda H, Yamamoto K, et al. Clinical characteristics of low androgen status in males with type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Med Okayama, 2021, 75(1): 1-8.

[30] Herrero A, Marcos M, Galindo P, et al. Clinical and biochemical correlates of male hypogonadism in type 2 diabetes[J]. Andrology, 2018, 6(1): 58-63.

（责任编辑：唐秋姗）