

血糖对下丘脑-垂体-性腺轴的影响

李晓明¹⁾ 综述 杨莹²⁾ 审校

(1) 大理大学临床医学院, 云南 大理 671000; 2) 昆明医科大学第四附属医院, 云南 昆明 650021)

[摘要] 根据目前国内外流行病学调查研究结果显示有相当一部分糖尿病患者合并性腺疾病并且糖尿病患者的性腺功能与血糖水平相关。综述血糖水平对下丘脑-垂体-性腺轴的影响, 探索血糖水平对下丘脑-垂体-性腺轴的影响, 对糖尿病合并性腺疾病的认识提供新的见解, 提高糖尿病合并性腺疾病患者的生活质量。

[关键词] 血糖; 下丘脑-垂体-性腺轴; 低血糖; 高血糖

[中图分类号] R589.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 10-0154-04

Glucose Effects On Hypothalamus - Pituitary Gonad Axis

LI Xiao-ming¹⁾, YANG Ying²⁾

(1) Clinical Medical School, Dali College, Dali Yunnan 671000; 2) The Forth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650021, China)

[Abstract] According to the updated epidemiological investigations and research results at home and abroad had quite a number of patients with diabetes merged gonad disease and the gonad function in patients with diabetes was associated with glucose levels. The article reviewed about the glucose levels effecting on the hypothalamus-pituitary gonadal axis, to explore the blood glucose levels influence to the hypothalamus-pituitary gonad axis. To provide new insights for understanding of gonad diabetic disease. Improving diabetes combined gonad disease patient's quality of life.

[Key words] Blood glucose; Hypothalamus-pituitary gonad axis; Hypoglycemia; Hyperglycemia

下丘脑-垂体-性腺轴是由卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 与下丘脑、性腺构成。下丘脑弓状核等部位肽能神经元分泌的促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 经垂体门脉系统直接作用于腺垂体, 促进腺垂体促性腺细胞合成与分泌 FSH 和 LH, 进而对睾丸和卵巢的分泌性激素活动进行调节。当血中性激素浓度达到一定水平后, 可作用于下丘脑和腺垂体, 通过负反馈机制抑制 GnRH 和 FSH、LH 的分泌。

1 糖尿病患者合并性腺疾病的流行病学调查

潘晓洁¹⁾应用电化学发光法检测 120 例男性 2 型糖尿病住院患者性激素水平得出血清总睾酮低下者占 14%。此外, 有研究者²⁾通过对比分析 2000 年及 2004 年住上海市华东医院内分泌科有完整病史资料的老年男性糖尿病患者 ($n=62$) 与同期住院的无糖尿病病史老年患者 ($n=50$) 的 4 a 中性激素水平的变化进行比较, 研究结果表明老年男性 2 型糖尿病患者存在性激素水平紊乱, 并

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81260135); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金重点项目 (40214008); 云南省中青年学术技术带头人后备人才基金资助项目 (2011CI045); 云南省医学学科带头人基金资助项目 (D-201217); 云南省教育厅科研基金资助项目 (2012Y032); 云南省应用基础研究基金资助项目 (2013FZ193)

[作者简介] 李晓明 (1986~), 女, 湖南郴州市人, 在读硕士研究生, 主要从事内分泌与代谢疾病的临床研究工作。

[通讯作者] 杨莹. E-mail: yangying2072@126.com

随着病程的延长有加剧的趋势. 另外, Dhindsa 等人^[3]通过检测 2 型糖尿病男性患者 ($n = 103$) 的各项性激素指标, 研究结果提示有 34% 2 型糖尿病男性患者同时患有性腺功能减退. 再者, 信中等人^[4]通过调查问卷的方法比较 60 名男性 2 型糖尿病患者与 51 名男性非糖尿病患者国际勃起功能指数 (IIEF) 评分的差异, 并以化学发光法测定 2 组人群的血清性激素水平, 研究结果提示男性 2 型糖尿病患者的性腺功能及勃起功能减退, 睾酮水平与血糖水平呈负相关. 从以上研究结果提示糖尿病患者合并性腺疾病发病率高、性激素水平紊乱、睾酮水平与血糖水平呈负相关.

2 高血糖与下丘脑-垂体-性腺轴

2.1 高血糖对下丘脑-垂体-性腺轴的影响

Wall 等人^[5]通过监测 8 个正常男性在不同的时间口服葡萄糖后游离睾酮水平变化证实随着血糖水平升高游离睾酮水平下降, 随着血糖水平恢复至正常游离睾酮水平逐渐恢复至空腹水平. 另外, Spadotto 等人^[6]制造糖尿病怀孕雌性大鼠模型, 通过评估雌性后代的体格发育、阴道开口的年龄、第一次发情的年龄、体重、子宫和卵巢的组织学变化、发情周期持续的时间、性行为、生育能力来综合评估其发育, 研究结果证明了在孕期和哺乳期暴露在高血糖环境下, 导致体格发育和性发育延迟和对她的生育有负面影响. 此外, 有研究者通过饮食诱导糖尿病前期大鼠发现糖尿病前期大鼠精子质量参数受影响和精子形态异常明显增加^[7]. 由此可见, 高血糖不仅可以导致游离睾酮下降, 而且可以引起糖尿病怀孕产出的雌性后代身体发育、性发育延迟.

2.2 高血糖对下丘脑-垂体-性腺轴的直接影响

Iranmanesh 等^[8]设计的一个前瞻性随机交叉实验, 在实验中采用反褶积分析和 LH-睾酮 (testosterone, T) 剂量反应分析的方法比较 19~78 岁的 57 个健康男性摄入相同量的葡萄糖和水后 LH 和 T 的分泌量差异, 最后证实在健康男性急性高血糖可抑制 LH 的脉冲产生和 T 的基础分泌量, 而这种抑制作用亦受年龄、血糖、脂联素以及胰岛素水平的影响. 此外, Costanzo 等^[9]通过促性腺激素释放激素兴奋试验 (GnRH 实验) 和人体绒毛膜促性腺激素兴奋试验 (hCG 试验) 对比 2 型糖尿病男性和正常男性的下丘脑-垂体-性腺轴功能差异推断高血糖症通过抑制下丘脑促性腺激素释放激素的释放而减少 LH 的脉冲频率. 从以上研究

结果说明高血糖可能是通过抑制下丘脑促性腺激素释放激素的释放而减少 LH 的脉冲频率和 T 的基础分泌量最终导致性激素分泌减少而出现性腺疾病.

2.3 高血糖影响下丘脑-垂体-性腺轴的分子机制

从以上研究猜测了高血糖引起性腺疾病的组织机制, Morelli 等^[10]用 qRT-PCR 检测暴露在不同血糖浓度的男性胎儿嗅神经细胞的促性腺激素释放激素和几个与促性腺激素释放激素神经元功能相关的基因的蛋白和 mRNA 表达差异, 研究结果显示高血糖可减弱神经元 GnRH 基因和蛋白质的表达, 从而对 GnRH 神经元产生抑制作用. Rato 等人^[11]的进一步研究: 利用高能量饮食诱导的糖尿病前期大鼠模型, 通过 qPCR 和蛋白质印迹法检测过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 -1α (Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α , PGC- 1α) 以及它的下游目标、去乙酰化酶 3 (Sirtuin 3, Sirt3) (对照组睾丸 PGC- 1α 蛋白水平是糖尿病前期大鼠的 1.53 倍, PGC- 1α 被认为是线粒体生物发生学关键调节者, 低水平的 PGC- 1α 会对细胞的加工有危害; 线粒体乙酰化酶 3 (Sirtuin 3, Sirt3), Sirt3 是调节线粒体代谢和氧化应激最重要的乙酰化酶^[12], 在对照组是糖尿病前期组的 2 倍、检测线粒体基因组 (mitochondrial DNA, mtDNA) 的 mRNA 和蛋白的表达水平 (糖尿病前期大鼠睾丸 mtDNA 含量比对照组睾丸 mtDNA 含量减少 38.8%), 同时评估能量水平 (糖尿病前期大鼠睾丸的 ATP 含量比对照组低 39%、ADP 含量比对照低 56%、AMP 含量比对照组高 89%、ATP/AMP 比值低于对照组, 而总的睾丸 AEC 对照组是糖尿病前期组的 3.4 倍, 意味着糖尿病前期大鼠的能量水平更低) 和氧化应激参数 (糖尿病前期大鼠睾丸腺苷含量较对照下降 54%、次黄嘌呤含量较对照组升高 24%, 可见, 糖尿病前期支持 AMP 的腺嘌呤核苷酸代谢转化为腺苷次级代谢产物, 即次黄嘌呤, 表明处在氧化状态. 糖尿病前期大鼠与对照组相比抗氧化能力下降 55%, 这可能与糖尿病前期大鼠处在高度氧化激活状态有关, 因此他们通过测量 TBARS 含量评估脂质过氧化反应, 他们发现糖尿病前期组 TBARS 含量是对照组的 3 倍. 通过测量蛋白羟基含量来评估蛋白被氧化应激损害的生物标记物, 糖尿病前期组表现出睾丸蛋白羧基含量增加 26%), 实验结果提示糖尿病前期通过抑制 PGC- 1α /Sirt3 轴、mtDNA 复制数量和增加氧化应激来减退睾丸线粒体功能, 研究推断高血糖导致

的性腺疾病可能的分子机制是通过抑制 PGC-1 α /Sirt3 轴、mtDNA 复制数量和增加氧化应激来减退睾丸线粒体功能,线粒体乙酰化酶 3 (Sirt3) 在对照组是糖尿病前期组的 2 倍糖尿病前期大鼠睾丸 PGC-1 α 和 Sirt3 蛋白水平表达下降,这个 PGC-1 α 下降可能对线粒体生理机能有毒,因为这会加重对 Sirt3 下调的影响;在肌肉细胞和肝细胞中,PGC-1 α 功能作为 1 个 Sirt3 基因表达上游催化剂,对 Sirt3 的启动子有刺激效应^[13]. Sirt3 在转录水平被下调,最终导致 Sirt3 蛋白水平下降. 他们的数据表明在糖尿病前期大鼠睾丸中蛋白羧基含量和 TBARS 增加,糖尿病前期大鼠睾丸易受氧化应激的影响. Sirt3 基因敲除动物肝脏和神经元表现出高水平的脂质过氧化和蛋白羧基^[14],可见, Sirt3 的表达下降导致高度氧化激活状态而损害线粒体功能和减弱神经元 GnRH 基因和蛋白质的表达从而抑制下丘脑促性腺激素释放激素的释放导致减少 LH 的脉冲频率和 T 的基础分泌量最终使性激素分泌减少而出现性腺疾病.

3 低血糖对下丘脑-垂体-性腺轴的影响

既然高血糖对下丘脑-垂体-性腺轴有影响,那么对于糖尿病患者来说,低血糖也频繁发生,低血糖对下丘脑-垂体-性腺轴是否有影响? Deqin 等^[15]对通过观察由雌激素替代治疗的卵巢切除大鼠静脉注射胰岛素后和注射胰岛素后再静脉注射葡萄糖或者甘露糖、乳糖盐、盐水后促性腺激素释放激素脉冲器的电活动的变化,研究结果显示胰岛素诱导的低血糖通过减弱 GnRH 脉冲发生器的活性而抑制 LH 脉冲分泌,葡萄糖是维持 GnRH 脉冲发生器电活动的基本因素. 再者, Kerstin 等^[16]在 30 个健康男性中行血糖正常的和低血糖的钳夹实验,在实验的过程中对比血糖正常组和低血糖组的性激素变化发现低血糖症可能通过抑制腺垂体分泌 LH 而导致睾酮分泌急剧下降. 可见,低血糖通过影响 LH 脉冲分泌来影响睾酮的分泌,其具体机制不明确.

4 展望

综上所述,不管是高血糖还是低血糖都会对下丘脑-垂体-性腺轴有影响,所以糖尿病患者应该控制血糖在目标范围内,控制良好的血糖水平对于维持性腺功能正常是必不可少的,同时为了不延误病情,糖尿病患者应定期筛查性腺疾

病. 根据目前国内外研究,尚未发现有关血糖波动对下丘脑-垂体-性腺轴影响的最新研究,另外,对女性糖尿病患者性腺疾病的流行病学调查研究也尚未发现,同时对雌性糖尿病动物模型性腺疾病的研究也较少,此外,除了血糖对下丘脑-垂体-性腺轴有影响外,其他因素比如体重、病程、糖化血红蛋白、血脂等是否对下丘脑-垂体-性腺轴有影响的研究较少,希望在日后的课题中不断完善,为糖尿病合并性腺疾病的诊治提供新的依据,提高糖尿病合并性腺疾病患者的生活质量.

[参考文献]

- [1] 潘晓洁. 男性 2 型糖尿病患者睾酮水平情况以其影响因素[D].杭州:浙江大学硕士学位论文,2007:9-12.
- [2] 汪幸思,张蓉,夏俊,等.老年男性 2 型糖尿病患者性激素变化 4 年随访 [J]. 老年医学与保健,2005,11(3):156-159.
- [3] DHINDSA S, PRABHAKAR S, SETHI M, et al. Frequent Occurrence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes [J].J Clin Endocrinol Metab,2004,89(11):5462-5468.
- [4] 信中,袁申元,王召平,等.男性 2 型糖尿病患者勃起功能障碍与性激素水平的关系[J].中国全科医学,2005,8(10):786-789.
- [5] WALL J R,ZIMMET P Z,JARRETT R J,et al.Fall in plasma-testosterone levels in normal male subjects in response to an oral glucose load [J].Lancet,1973,1(7810):967-968.
- [6] SPADOTTO R, DAMASCENO D C, GODINHO A F, et al. Reproductive physiology, and physical and sexual development of female offspring born to diabetic dams[J]. Arq Bras Endocrinol Metab,2012,56(2):96-103.
- [7] RATO L, ALVES M G, DIAS T R, et al. High-energy diets may induce a pre-diabetic state altering testicular glycolytic metabolic profile and male reproductive parameters[J].Andrology,2013,1(3):495-504.
- [8] IRANMANESH A, LAWSON D, VELDHOUIS J D. Glucose ingestion acutely lowers pulsatile LH and basal testosterone secretion in men [J].Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012,302(6):724-730.
- [9] COSTANZO P R,SU AREZ S M,SCAGLIA H E,et al. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus [J]. Andrology,2014,2(1):117-124.
- [10] MORELLI A,COMEGLIO P,SARCHIELLI E, et al. Negative Effects of High Glucose Exposure in Human Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons [J].Int J of Endocrin,2013,2013(3):1-8.

- [11] RATO L, DUARTE A I, TOMÁS G D, et al. Pre-diabetes alters testicular PGC1- α /SIRT3 axis modulating mitochondrial bioenergetics and oxidative stress [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014, 1837 (3): 335 - 344.
- [12] JING E, EMANUELLI B, HIRSHEY M.D, et al. Sirtuin-3 (Sirt3) regulates skeletal muscle metabolism and insulin signaling via altered mitochondrial oxidation and reactive oxygen species production [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108(35): 14 608 - 14 613.
- [13] KONG X, WANG R, XUE Y, et al. Sirtuin 3, a new target of PGC-1 α , plays an important role in the suppression of ROS and mitochondrial biogenesis [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5 (7): e11 707.
- [14] SOMEYA S, YU W, HALLOWS W C, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction [J]. *Cell*, 2010, 143(5): 802 - 812.
- [15] HE D, FUNABASHI T, SANO A, et al. Effects of glucose and related substrates on the recovery of the electrical activity of gonadotropin-releasing hormone pulse generator which is decreased by insulin-induced hypoglycemia in the estrogen-primed ovariectomized rat [J]. *Brain Research*, 1999, 820(1-2): 71 - 76.
- [16] OLTMANN K M, FRUEHWALD-SCHULTES B, KERN W, et al. Hypoglycemia, But not insulin, acutely decreases LH and T secretion in men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10): 4 913 - 4 919.

(2015 - 04 - 20 收稿)

(上接第 153 页)

存在以卖养吸的情况, 海洛因滥用暗娼 HIV 感染率高达 53.1%, 极易导致艾滋病的传播。

[参考文献]

- [1] 吴尊友. 中国艾滋病防治面临新形势与新挑战 [J]. *中国公共卫生*, 2012, 27(12): 1 505 - 1 507.
- [2] 朱金辉. 广西三市县低档暗娼 HIV 感染及影响因素分析 [J]. *中国卫生事业管理*, 2014, 29(2): 157 - 159.
- [3] 覃春伟. 贵港市不同档次暗娼高危行为特征及梅毒/HIV 感染现状 [J]. *中国艾滋病性病*, 2014, 20(12): 926 - 928.
- [4] 姜楠. 街头暗娼危险行为监测和 HIV HCV HbsAg 梅毒检测结果分析 [J]. *医药论坛杂志*, 2012, 33(4): 81 - 82.
- [5] 余菊新. 广西柳城县低档次场所暗娼艾滋病干预效果观察 [J]. *职业与健康*, 2014, 30(5): 667 - 668.
- [6] 张小娟. 低档暗娼人口社会行为学特征与 HIV 感染状态 [J]. *中国艾滋病性病*, 2013, 19(7): 514 - 516.
- [7] 潘蕴骄. 福州市某区暗娼人群艾滋病知行信调查 [J]. *海峡预防医学杂志*, 2014, 20(4): 23 - 25.
- [8] 王松治. 街头暗娼性病/艾滋病知识、行为及感染状况调查 [J]. *浙江预防医学*, 2013, 25(8): 55 - 57.
- [9] 林兆森. 钦州市中低档暗娼高危性行为调查分析 [J]. *中国伤残医学*, 2014, 22(3): 273 - 274.
- [10] 陈国生. 某县商业性服务人群艾滋病相关知识行为及感染状况调查 [J]. *安徽预防医学杂志*, 2010, 16(5): 418 - 419.

(2015 - 04 - 20 收稿)