

Clinical report and literature review of female idiopathic hypogonadism with diabetes mellitus

Rui-li Wang¹, Xiao-bing Wang¹, Yi-zhi Zu¹, Qiu Chen²

¹School of clinical medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China

²Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China

Received: Apr 07, 2017

Accepted: Apr 17, 2017

Published: Apr 26, 2017

DOI:10.14725/gjems.v3n1.a1701 **URL:**<http://dx.doi.org/10.14725/gjems.v3n1.a1701>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

1 cases of female idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in patients with diabetes mellitus was reported in the paper in order to provide ideas for idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with diabetes diagnosis and treatment, based on modern clinical medicine and evidence-based literatures.

Key words

Female; Idiopathic hypogonadism; Diabetes mellitus

女性特发性低促性腺激素性腺功能减退症合并糖尿病临床报告并文献复习

王瑞利¹, 王小兵¹, 祖义志¹, 陈秋²

¹成都中医药大学临床医学院, 四川成都, 中国

²成都中医药大学附属医院, 四川成都, 中国

通讯作者: 陈秋, E-mail: chenqiu1969@163.com

【摘要】通过报道1例女性特发性低促性腺激素性腺功能减退症合并糖尿病患者, 结合现代医学临床循证的方法和查阅相关文献, 以期对特发性低促性腺激素性腺功能减退症合并糖尿病的诊断和治疗提供思路。

【关键词】女性; 特发性低促性腺激素性腺功能减退症; 糖尿病

特发性低促性腺激素性腺功能减退症 (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH) 是一种逐渐被认识的内分泌疾病, 病因复杂, 目前大多数专家认为 IHH 指病因不明的下丘脑或垂体病变引起促性腺激素释放激素 (GnRH) 或促性腺激素缺乏, 不能刺激性腺发育而导致性腺激素低及性征异常的疾病^[1]。关于 IHH 流行病学数据尚不完善, 国外流行病学显示该病男性发病率 1/100000, 女性发病率 1/500000, 男性是女性的 5~6 倍。1/3 IHH 患者是家族性发病, 其余为散发^[2]。国内外报道女性 IHH 病例较少, 大多女性因闭经或不孕首诊, 以往更多关注患者的性征发育、月经维持以及生育情况, 而对于同时合并血糖异常或糖尿病的报道少之又少。本文对于成都中医药大学附属医院内分泌科就诊的 1 例女性 IHH 患者合并糖尿病情况报道如下, 以期对临床 IHH 合并糖尿病的诊断及治疗提供思路。

1 病例摘要

一般情况：患者，女性，18岁，学生。因“闭经2年，发现血糖升高1⁺年，肾上腺皮质功能异常1周”于2016年11月30日入院，患者2年前无明显诱因出现闭经，未予重视及处理。1年前，患者至“成都天大医院”就诊，查及空腹血糖20mmol/L，诊断为“闭经原因待诊 糖尿病”住院治疗，住院期间予以胰岛素控制血糖（具体药物及用量用法不详），出院后予甘舒霖30R（具体用法不详）控制血糖，监测空腹血糖5~7mmol/L，餐后血糖未监测，3个月后在该院调整降糖方案为二甲双胍片850mg，1天3次，偶监测空腹血糖5~7mmol/L，餐后血糖未监测。患病以来，患者多食易饥，无多尿、多饮及明显体重变化，近半年来未控制饮食及锻炼。同时予达英-35，1次1片，1天1次，服药期间月经周期基本规律，停药后闭经。1周前于“邛崃可利特医院”就诊发现皮质醇1324.84nmol/L，为进一步系统治疗，就诊我院内分泌科，初步考虑诊断：（1）闭经原因待诊 皮质醇增多症？性腺功能减退症？其他？（2）糖尿病（1型或2型？）

该患者15岁月经初潮，既往月经紊乱，平均3个月甚至1年来潮1次，量极少。末次月经2016-10-23，量少（服达英-35）。平素月经量少无痛经及血块。家族中无类似病史。体格检查：身高165cm，体重65kg，腰围95cm，BMI 23.88kg/m²。慢性病容，向心性肥胖、满月脸。智力发育正常，嗅觉正常，全身皮肤未见紫纹、痤疮，甲状腺无肿大。心肺腹检查无特殊。妇科检查：双侧乳房发育Tanner 3期，阴毛Tanner 2期，外阴发育呈幼稚型。辅助检查：性激素（见表1），皮质醇节律及小剂量地塞米松抑制试验（见表2），2016年12月01日凌晨00点予地塞米松1mg口服。GnRH兴奋试验（见表3）。血常规、甲状腺功能检查未见明显异常，皮质醇节律、泌乳素正常。腹部超声：脂肪肝，子宫偏小。垂体MRI增强：（1）鞍内脑积液信号充填，垂体中部稍受压，多系部分空泡蝶鞍；（2）垂体偏左侧异常信号，考虑垂体微腺瘤可能。双侧肾上腺CT平扫未见明显异常，骨龄未测。

空腹血糖：7.2mmol/L 餐后2小时血糖：13.2mmol/L，糖化血红蛋白：8.9% 胰岛素自身抗体均阴性。24小时尿蛋白定量：285.7mg/24h，糖耐量试验及胰岛素释放试验（见表4），早期肾功能、肾小球滤过率、内生肌酐清除率、眼底照相及足箱检查未见异常。

表1 性腺轴激素

项目	结果
FSH (mIU/ml)	<0.16
LH (mIU/ml)	<0.100
E2 (pg/ml)	0.57
睾酮 (ng/ml)	0.36
泌乳素 (mg/ml)	6.16

注：FSH为卵泡刺激素，LH为黄体生成素，E2为雌激素。

表2 皮质醇节律及小剂量地塞米松抑制试验

项目	ACTH (pg/ml)	皮质醇 (ng/ml)
11月30日8:00	0.5	120.63
11月30日16:00	0.5	38.44
12月01日00:00	0.5	22.50
12月01日8:00	0.5	21.22
12月05日8:00	0.5	120.02

注：ACTH为促肾上腺皮质激素。12月1日00点予地塞米松1mg口服

表3 GnRH兴奋试验

项目	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)
0min	0.68	6.57
25min	6.45	11.57
45min	6.23	12.78
90min	4.88	12.86
180min	5.24	14.73

注：GnRH为促性腺激素

表4 糖耐量试验及胰岛素释放试验

项目	血糖 (mmol/L)	胰岛素 (mIU/ml)
空腹	6.68	6.57
1小时	6.45	11.57
2小时	6.23	12.78
3小时	4.88	12.86

诊断：（1）特发性低促性腺激素性性腺功能减退症；（2）2型糖尿病。治疗：微量泵持续GnRH类似物戈那瑞林脉冲给药促进下丘脑分泌促性腺激素；优泌乐50早16U、晚16U+阿卡波糖50mg tid控制血糖。治疗后空腹血糖：6.5mmol/L，餐后2小时血糖：8.7mmol/L。GnRH泵脉冲注射戈那瑞林（每90min泵入1次、每次为1min内泵入10 μ g）治疗，治疗后3天复查性腺轴激素，LH/FSH 0.62，坚持治疗至今。进入青春期的标志是LH/FSH>0.7，目前提示初步有效，见表5。

表5 性腺轴激素治疗前后

项目	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E2 (pg/ml)	睾酮 (ng/dl)	泌乳素 (mIU/ml)
入院时	<0.16	<0.100	<5.00	17.66	106.00
用垂体泵3天后	17.23	10.78	181.90	36.59	535.10

2 讨论

IHH 是一种因基因突变导致的 GnRH 神经元胚胎期未能从嗅板向下丘脑成功迁移, 导致下丘脑完全或部分性丧失合成及分泌 GnRH 的能力, 造成腺垂体促性腺激素细胞不能够完成正常脉冲分泌, 导致卵巢功能障碍, 出现系列性腺功能减退症状^[3]。近年发现, IHH 是由于基因缺陷导致的一种先天性异质性综合征^[4], 诊断标准如下^[5]: 18 岁之前无青春期发动, 或者发动不佳; 性激素水平低下, 伴有促性腺激素水平的正常或低下及 GnRH 兴奋试验反应正常或低下; 垂体前叶功能正常; 染色体核型为 XX, 46; 排除其他器质性病因, 可有家族遗传史。

IHH 患者大多临床表现与垂体-性腺功能减退有关, 因为患者在青春期即发生系列性成熟紊乱, 如第二性征缺乏, 外生殖器一般呈幼稚型, 子宫和宫颈较小, 甚至双合诊触不到子宫和双附件, 很少有乳房发育。大部分 IHH 女性患者常以原发性闭经作为首诊原因, 这也是 90% 的女性患者主要伴随症状之一。值得注意的是, IHH 作为一种内分泌疾病, 当罹患 IHH 的患者首次就诊时, 可能都存在一定程度的血脂、血糖、骨代谢等内分泌代谢紊乱情况。IHH 合并骨质疏松的临床报道较多, 而关于同时合并血糖异常或糖尿病者报道较少。控制血糖同样按照个体化方案进行, 值得强调的是, 由于雌激素的缺乏, 对血糖异常的 IHH 患者进行糖尿病及其并发症的筛查相当关键。医师所关心的不仅是促进并维持第二性征的发育, 恢复生育能力, 改善性功能, 同时也要个体化的控制血糖, 延缓并发症的发生, 提高患者的生活质量。

该患者以“闭经 2 年, 发现血糖升高 1⁺年, 肾上腺皮质功能异常 1 周”入院, 入院反复查皮质醇, 包括一次外送四川省金域检验中心, 均处于正常范围, 表 2 提示皮质醇节律存在, 小剂量地米可抑制 50%, 故不考虑皮质醇增多症。表 1 性激素检查提示性腺功能减退。功能诊断: 性腺功能减退。表 3 GnRH 兴奋试验结果提示 LH、FSH 峰值比基值升高 >2 倍, 高峰出现时间分别在 25min、90min, LH 处于正常反应时间, FSH 迟于正常反应出现时间, 呈延迟反应, 说明垂体功能良好。垂体 MRI 提示垂体微腺瘤, 结合 GnRH 兴奋试验, 可判断为无功能垂体微腺瘤, 故病位诊断在下丘脑。结合患者青春期后表现为闭经且外生殖器发育异常, 实验室检查提示为下丘脑低促性腺激素性腺功能减退, 嗅觉功能正常, 乳房发育为 Tanner 3 期, 故为不完全性 IHH 患者。

值得注意的是这个 18 岁女孩以原发性闭经就诊, 求诊期间发现糖尿病, 同时没有糖尿病酮症酸中毒倾向, 胰岛素自身抗体均阴性, 故多考虑 2 型糖尿病, 目前胰岛功能尚可, 血糖控制较为理想。大多研究显示绝经后妇女是 2 型糖尿病的高发人群, 因为雌激素水平的下降。雌激素能够刺激胰岛的 β 细胞增加胰岛素的合成分泌从而降低血糖水平^[6], 雌激素可增强肝对乳糜微粒的清除及增加极低密度脂蛋白和 LDL-C 的摄取; 增加胆汁酸分泌, 加快清除体内的 TC; 增加载脂蛋白 A 的合成而伴有 HDL-C 的升高^[7], 从而可促进血脂的降解和排泄的速度。可见, 该患者出现血糖异常、胰岛功能下降、血脂异常显然与雌激素缺乏有关。但由于 IHH 本身发病机制复杂, 其与糖尿病之间相互关联的机制尚需进一步研究与探讨。有研究发现 2 型糖尿病男性患者中有 25% 被发现合并促性腺激素性腺功能减退症, 而且低水平的睾酮与性功能减退、肥胖、高水平的 C 反应蛋白、中度贫血、增加体重指数有关。

关于 IHH 的治疗, 国内外学者均研究证实对于 IHH 患者存在着 GnRH 与 LH 脉冲频率和幅度的异常^[8]。由于人 GnRH 的分泌呈脉冲式, 而 GnRH 脉冲泵的模拟脉冲与生理脉冲相似, 故 GnRH 脉冲泵近年来也被应用于临床, 且被认为是最符合生理调节机制的治疗方法^[9]。国内学者用微量泵脉冲输注戈那瑞林治疗 60 例患者 IHH 进行的开放、自身对照、前瞻性研究也证实使用微量输液泵每 90 min 皮下脉冲输注戈那瑞林治疗后患者性激素水平、性腺变化、第二性征发育、月经来潮和性欲改善情况均明显改善, 证实了 GnRH 脉冲治疗模式在中国 IHH 患者中的良好疗效^[10]。对于罹患 IHH 的女性患者, 接受 GnRH 治疗可诱导青春期发育, 并促使卵泡成熟、排卵和维持黄体功能^[11]。Christin-Maitre 等^[12]用 3 年时间对法国 24 个中心共 248

例 IHH 女性患者使用 GnRH 脉冲治疗疗效评估中,经过总共 829 个周期治疗,每个治疗周期受孕率约为 25%,结果表明 GnRH 泵治疗 IHH 的耐受性良好,患者的受孕几率与正常夫妻相当,它诱导的妊娠结局良好。

控制血糖同样按照个体化方案进行,值得强调的是,由于雌激素的缺乏,对血糖异常的 IHH 患者进行糖尿病及其并发症的筛查相当有利。医师所关心的不仅是促进并维持第二性征的发育,恢复生育能力,改善性功能,同时也要控制血糖,延缓并发症的发生,提高患者生活质量。

【参考文献】

- [1] 中华医学会内分泌学会性腺学组. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(8): 739-743. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.08.021>
- [2] Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, et al. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996 (12): 4388-4395. <https://doi.org/10.1210/jc.81.12.4388>
<https://doi.org/10.1210/jcem.81.12.8954047>
- [3] Skalba P, Guz M. Hypogonadotropic hypogonadism in women[J]. Endokrynol Pol, 2011, 62: 560-567. PMID:22144224
- [4] Semplen RK, Topaloglu AK. The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism-novel insights and new questions[J]. Clin Endocrinol, 2010, 72: 427-435. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03687.x> PMID:19719764
- [5] Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. N Engl J Med, 2007, 357: 863-873. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066494> PMID:17761590
- [6] Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, et al. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes[J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 304 (1-2): 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.016> PMID:19433249
- [7] 刘慧英, 韦建琪, 李辉, 等. 老年女性血脂水平与激素水平关系的探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2007,16(20): 2836-2837. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-8849.2007.20.023>
- [8] 母义明, 李江源, 李永峰. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症患者黄体生成素脉冲分泌分析[J]. 中华内科杂志, 1995, 34(9): 587-590.
- [9] 孙启虹, 窦京涛. 男性低促性腺激素性性腺功能减退的临床诊断及药物治疗[J]. 药品评价, 2013, 10(7): 21-28. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2809.2013.07.007>
- [10] 孙首悦, 王卫庆, 王毅峰, 等. GnRH 脉冲输注治疗低促性腺激素性发育不全症[C]. 中华医学会第二届糖尿病及性腺疾病学术会议论文集. 北京: 中华医学会, 2012: 20. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2809.2013.07.007>
- [11] 金楠, 母义明. GnRH 泵治疗低促性腺激素性性腺功能减退[J]. 药品评价, 2013, 10(7): 10-13. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2809.2013.07.004>
- [12] Christin-Maitre S, De Crécy M, Groupe Français des pompes à GnRH. Pregnancy outcomes following pulsatile GnRH treatment: results of a large multicenter retrospective study[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2007, 36(1): 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2006.12.001> PMID:17293247