

低 IHH 合并严重胰岛素抵抗一例并文献复习

朱碧连 林硕 杨旭斌 陈燕铭 曾龙驿 穆攀伟

【摘要】 目的 分析特发性低促性腺激素性性腺功能减退症(IHH)的临床特点及该症合并严重胰岛素抵抗的原因。**方法** 分析1例非肥胖青少年IHH合并严重胰岛素抵抗患者的临床表现、实验室检查和基因检测结果,并以“特发性低促性腺激素性性腺功能减退/idiopathic hypogonadotropic hypogonadism”和“胰岛素抵抗/insulin resistance”为检索词,在PubMed、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台和维普中文科技期刊数据库检索并分析相关文献。**结果** 该患者16岁,因“发现阴茎、睾丸小10余年”入院,有勃起,无遗精,无胡须、腋毛、阴毛。颈背可见黑棘皮样改变,阴茎呈幼稚型。实验室检查显示卵泡刺激素、黄体生成素、睾酮水平均低,促性腺激素释放激素和人体绒毛膜促性腺激素兴奋试验均阳性,染色体核型为:男性,XY型。基因检测:未发现染色体非整倍体变异及已知的、致病性明确的100 kb以上的微缺失/微重复变异。葡萄糖钳夹实验提示严重胰岛素抵抗。检索文献,收集到IHH和胰岛素抵抗相关的国内外文献共23篇,提示IHH可引起胰岛素抵抗,但未见IHH合并胰岛素抵抗的个案报道,有关IHH疾病的报道中较少出现胰岛功能和代谢相关指标检测。**结论** IHH合并严重胰岛素抵抗较少见,临床症状不典型。胰岛素抵抗与IHH相关,两者可相互作用,IHH患者常合并代谢异常,建议常规评估其胰岛功能、糖代谢情况。

【关键词】 低促性腺激素性性腺功能减退;胰岛素抵抗

Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism combined with severe insulin resistance: one case report and literature review Zhu Bilian, Lin Shuo, Yang Xubin, Chen Yanming, Zeng Longyi, Mu Panwei.

Department of VIP Healthcare Center, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Mu Panwei, E-mail: mpwsums@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) and the cause of complicated with severe insulin resistance. **Methods** Clinical manifestations, laboratory examination and genetic test results of one case of non-obese adolescent diagnosed with IHH complicated with severe insulin resistance were retrospectively analyzed. Literature review was performed using the key words of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and insulin resistance in both English and Chinese from PubMed, SinoMed, CNKI, Wanfang data and Chongqing Vip databases. **Results** The 16-year old patient was admitted due to the chief complaint of short penis and micro-orchidia for over 10 years. He had erection function with no spermatorrhea, beard, pubic hair or armpit hair. Black thorn skin was visible in his neck and the penis was ateliosis. Laboratory tests demonstrated that the levels of FSH, LH and testosterone were low, and both GnRH and HCG stimulation tests yielded positive outcomes. The chromosome karyotype was XY. Genetic detection showed that there was no chromosome aneuploidy mutation or a known pathogenic microdeletion/microrepeated mutation of more than 100 kb. The glucose clamp technique prompted severe insulin resistance. A total of 23 literatures related to IHH and insulin resistance were retrieved, hinting that IHH can lead to insulin resistance, whereas no case of IHH complicated with insulin resistance has been reported. In addition, insulin function and metabolism-related index have been rarely investigated in IHH reports. **Conclusions** IHH complicated with severe insulin resistance has been rarely reported with atypical clinical symptoms. Insulin resist-

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.09.012

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院特诊医疗中心(朱碧连), 内分泌与代谢病学科(林硕, 杨旭斌, 陈燕铭, 曾龙驿, 穆攀伟)

通讯作者, 穆攀伟, E-mail: mpwsums@126.com

ance is associated with IHH and they can mutually interact. IHH patients are likely to be complicated with metabolic disorder. It is recommended to perform routine evaluation of insulin function and glucose metabolism.

【Key words】 Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism; Insulin resistance

低促性腺激素性性腺功能减退症(HH)是由多病因引起的以下丘脑-垂体释放激素障碍为特征的性激素缺乏症。HH可分为特发性HH(IHH)和获得性HH,以IHH最为常见。HH合并严重胰岛素抵抗少有报道。我科近期收治1例IHH合并严重胰岛素抵抗患者,现报告如下,并检索国内外相关文献作分析,旨在提高临床医师对IHH的认识,同时分析IHH与胰岛素抵抗的关系。

对象与方法

一、1例IHH合并严重胰岛素抵抗患者临床资料的收集

我科于2017年8月诊治1例IHH患者,收集并分析其病史、体格检查、实验室及辅助检查、治疗等资料。

二、文献检索

以“特发性低促性腺激素性性腺功能减退/idiopathic hypogonadotropic hypogonadism”与“胰岛素抵抗/insulin resistance”为检索词,对PubMed、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台和维普中文科技期刊数据库中截至2018年4月1日的相关文献进行检索与分析。

结 果

一、1例IHH合并严重胰岛素抵抗患者的病例资料

1. 病史和体格检查

患儿男,16岁,因“发现阴茎、睾丸小10余年”于2017年8月2日入我院。患者足月顺产,出生体质量不详,母乳喂养,学习成绩尚可。11年前,父母发现患儿阴茎、睾丸较同龄人小,多次于当地医院儿科就诊,未予特殊处理。2年前患儿开始出现体质量、身高明显增长,体质量在2年内增加10 kg,身高增长15 cm,间有晨勃。无胡须、阴毛、腋毛生长,无喉结突出,无变声,无遗精。11年前曾因“鞘膜积液”在当地医院行手术治疗,术后恢复良好。患儿无遗传病史,父母非近亲结婚,父亲身高160 cm,体质量65 kg,14岁进入青春期。母亲身高153 cm,体质量60 kg,于13岁月

经来潮,进入青春期。患儿有1妹妹,生长发育正常。无肥胖、糖尿病家族史。

入院体格检查:血压103/59 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),身高168 cm,体质量67 kg,BMI 23.74 kg/m²,腰围91 cm,臀围91 cm,腰臀比1:1。坐高83 cm,指尖距171 cm,上部量79 cm,下部量89 cm。神志清晰,对答切题。口唇、硬腭和软腭未见明显异常,发音清晰。全身皮肤黏膜弹性好,无紫纹,颈背可见黑棘皮样改变(图1),无胡须、腋毛、阴毛。甲状腺不大,未闻及血管杂音。未触及喉结。心、肺、腹无特殊。阴茎呈幼稚型,长3 cm,睾丸触之较软,容量约3 ml。Tanner分期I期。嗅觉检查无异常。生理反射存在,病理反射未引出。



图1 一例IHH合并严重胰岛素抵抗患者颈部的黑棘皮样改变

2. 实验室及辅助检查

血、尿、粪常规均无明显异常。常规生化检查示:AST 36 U/L,ALT 67U/L,碱性磷酸酶 284.0 U/L,尿酸 491 μmol/L,总胆固醇 4.44 mmol/L,甘油三酯 2.16 mmol/L,LDL-C 2.92 mmol/L。性激素6项:睾酮 2.39 nmol/L(我院正常参考值 8.4~28.7 nmol/L),促黄体生成激素(LH)0.20 mIU/ml

(1.5 ~ 9.3 mIU/ml)，卵泡刺激素 (FSH) 1.55 mIU/ml (1.4 ~ 18.1 mIU/ml)，雌二醇 79.23 pmol/L (<146.1 pmol/L)，孕酮 1.41 nmol/L (0.89 ~ 3.88 nmol/L)，垂体泌乳素 38.92 μ IU/ml (48 ~ 375 μ IU/ml)。血浆皮质醇水平正常，节律存在，促肾上腺皮质激素 (ACTH) 正常。每日尿量 800 ml。胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 185 ng/ml (111 ~ 903 ng/ml)，类胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 5 010 ng/ml (2 400 ~ 9 500 ng/ml)。甲状腺功能无明显异常。

OGTT 显示存在胰岛素抵抗 (表 1)，促性腺激素释放激素 (GnRH) 刺激试验提示 LH 和 FSH 逐渐升高 (表 2)，低血糖刺激试验显示生长激素逐渐升高 (表 3)，人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 刺激试验显示兴奋不良 (表 4)，正葡萄糖钳夹试验显示存在严重胰岛素抵抗 (表 5)。腕关节左侧正侧位 X 线片：左手诸骨骨质未见明确病变征象，骨龄在正常范围内。膝关节左侧正侧位 X 线片：左膝关节骨质未见异常，骨骺未闭合。腹部及盆腔彩色多普勒超声检查 (彩超) 提示：脂肪肝声像，前列腺偏小，双侧精囊腺显示欠清；左侧睾丸 33 mm \times 15 mm \times

21 mm，右侧睾丸 31 mm \times 14 mm \times 21mm，双侧睾丸位于阴囊偏上方，其内未见明显占位病变；双侧附睾超声检查无明显异常；双侧精索静脉无扩张。头颅垂体 MRI 平扫 + 增强扫描无明显异常，嗅球、嗅束无明显异常。双能 X 线 HOLOGIC 体脂成分仪测定：脂肪指数 8.1，瘦质指数 15.0，全身脂肪百分比 34.9%，腹部脂肪百分比 39.6%，臀部脂肪百分比 33.8%，腹臀比 1.2:1。核素骨密度检查提示正常。染色体核型：男性，XY 型。将患者血液样本送外单位行全基因组测序 (WGS) 检测，结果提示：未发现染色体非整倍体变异及已知的、致病性明确的 100 kb 以上的微缺失/微重复变异。结合上述结果，诊断为：①IHH；②胰岛素抵抗；③脂肪肝；④高尿酸血症。给予 HCG 2 000 U 肌肉注射治疗，每周 2 次。

表 1 一例 IHH 合并严重胰岛素抵抗患者 OGTT 结果

项 目	0 min	30 min	120 min
血糖 (mmol/L)	4.48	7.13	6.47
胰岛素 (μ u/L)	20.84	296.55	>300

表 2 一例 IHH 合并严重胰岛素抵抗患者 GnRH 刺激试验结果

项 目	-15 min	0 min	15 min	30 min	60 min
LH (1.5 ~ 9.3 mIU/ml)	0.56	0.7	3.6	4.56	6.01
FSH (1.4 ~ 18.1 mIU/ml)	1.91	2.37	3.91	5.12	6.11

表 3 一例 IHH 合并严重胰岛素抵抗患者低血糖刺激试验结果

项 目	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
血糖 (mmol/L)	4.39	3.65	2.26	2.86	3.38	2.86	3.13
生长激素 (ng/ml)	0.244	0.238	2.180	2.570	2.330	5.640	4.020

表 4 一例 IHH 合并严重胰岛素抵抗患者 HCG 刺激试验结果

项 目	-15 min	0 min	24 h	48 h	72 h	96 h
睾酮 (8.4 ~ 28.7nmol/L)	3.83	3.72	6.49	8.10	9.79	6.78

表 5 一例 IHH 合并严重胰岛素抵抗患者正葡萄糖钳夹试验结果

项 目	0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	70 min	80 min
胰岛素 (μ u/L)	77.27	90.81	175.95	212.67	231.29	235.15	221.63	190.42	28.44
项 目	110 min	120 min	130 min	140 min	150 min	160 min	170 min	180 min	
胰岛素 (μ u/L)	403.14	329.70	312.52	273.20	299.96	272.68	266.76	265.90	

注：葡萄糖输注率 60 ~ 120 min 为 6.77 mg/(kg \cdot mol)，120 ~ 180 min 为 6.81 mg/(kg \cdot mol)

二、IHH 合并胰岛素抵抗的相关文献检索结果在 SinoMed、CNKI、万方数据知识服务平台和维普中文科技期刊数据库共检索出中文文献 14 篇。

在 PubMed 上检索出英文文献 9 篇。综合文献结果，将收集到资料齐全的国内外 IHH 合并胰岛素抵抗患者的研究汇总如下 (表 6)。IHH 青年男性患

者比健康同龄男性更易出现胰岛素抵抗、血脂水平升高^[1]。GnRH 脉冲治疗可减轻男性 IHH 患者的

表 6 IHH 合并胰岛素抵抗病例汇总统计表

序号	第一作者	例数	年龄 (岁)	是否肥胖 (BMI)	是否有 糖尿病	其他代谢 异常情况	胰岛功能 评估方法	胰岛素 抵抗水平	治疗及 转归
1	沈涵 ^[1]	35	19.3 ± 5.0	23.0 ± 4.2	否	高甘油三酯	HOMA-IR	HOMA-IR 3.1 ± 1.4	未提供
2	李晨曦 ^[2]	20	22.3 ± 2.5	24.8 ± 4.4	否	未提供	HOMA-IR	HOMA-IR 5.35 ± 2.16	GnRh 治疗后体 脂减少, HO- MA-IR 减低
3	Maria ^[3]	12	40.8 ± 2.8	4 例正常, 6 例超体质量, 2 例肥胖	否	未提供	HOMA-IR	HOMA-IR 1.07 ± 0.2	睾酮治疗后 HOMA-IR 增加
4	Zhang ^[4]	1	34	21.9	是	高甘油三酯、 高胆固醇、高 尿酸血症	胰岛素和 C 肽水平	空腹胰岛素 64.63 mmol/L, 空腹 C 肽 5.46 ng/ml	未提供
5	Bayram ^[5]	16	27.5 ± 10.5	25.7 ± 4.6	否	高甘油三酯	HOMA-IR	HOMA-IR 6.1 ± 5.4	GnRh 治疗后高 甘油三酯水平、 HOMA-IR 改善
6	茅江峰 ^[6]	21	15 至 30 岁	21.7 ± 3.1	3 例 IGT, 其余正常	未提供	HOMA-IR, 空腹胰岛素 水平	HOMA-IR 2.6 ± 1.7	未提供

注: HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数, IGT 为糖耐量异常

讨 论

男性超过 14 岁青春期发育不完全或仍未启动称为青春期发育延迟。当男性骨龄大于 12 岁或生物年龄大于 18 岁时, 尚无第二性征出现, 睾酮 < 3.47 mmol/L, 且 FSH、LH 正常或降低, 可诊断为 HH^[7-8]。本例患者生物年龄 16 岁, 2 年前开始出现体质量、身高明显增加, 且间有晨勃, 无明显第二性征, 无遗精, 阴茎短小, 睾丸小, 血中睾酮、LH 和 FSH 水平低, 首先考虑 HH。由于患者仍处于青春发育期, 我们又对其行 GnRH 刺激试验, FSH、LH 明显升高, 提示可被兴奋, 即垂体功能及靶腺功能尚正常, 考虑 HH, 结合患者无体质性青春发育延迟的家族史, 其骨龄已经达到正常范围 (16 周岁), 且找不到明确的病因, IHH 诊断基本成立^[9]。

IHH 是临床少见疾病, 发病率约为 1/10 000, 男女比例约为 5:1^[10]。本例患者血糖水平正常, 合并有血脂异常和高尿酸血症, OGTT 和葡萄糖钳夹试验显示患者存在严重的胰岛素抵抗, 但患者年龄小, 体型正常, 无明显肥胖, 无糖尿病家族史, 因此考虑其胰岛素抵抗可能和 IHH 有关。目前对

于 IHH 和胰岛素抵抗的研究较少, 其相关机制尚未明确。国外 Naharci 等^[11]对 24 例 IHH 与 20 例健康男性的对比研究显示, IHH 体内脂肪含量、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 更高, 提示 IHH 患者的胰岛素抵抗更严重。国内杨旭斌等^[12]对 10 例 IHH 患者进行胰岛功能检测, 发现 IHH 组患者空腹胰岛素、餐后 2 h 胰岛素、HOMA-IR、胰岛 β 细胞功能指数明显高于正常组。以上研究均显示, IHH 患者的胰岛功能抵抗相较于性激素功能正常的患者更严重。迄今对于 IHH 导致胰岛素抵抗的机制尚未清楚。有研究显示, 合并有低睾酮血症的 IHH 年轻男性患者, 更容易出现代谢综合征、空腹血糖受损且心血管死亡风险会增加^[13]。Corona 等^[14]的研究显示, 在男性患者中, 性腺功能减退所致的低性激素结合蛋白和低雄激素与胰岛素抵抗明显相关。Bayram 等^[5]发现, 使用 HCG 治疗 IHH 患者后, 其胰岛素抵抗、甘油三酯水平和腰臀比均明显改善。相反的, 胰岛素抵抗也可能导致 HH。胰岛素信号转导的任何环节出现障碍, 均会减弱胰岛素的生理作用, 导致胰岛素抵抗^[15]。在敲除胰岛素受体神经元的小鼠中, 可出现严重的胰岛素抵抗和 HH, 胰岛素能够促进 GnRH 的分泌, 因此胰岛素抵抗可

能在 GnRH 神经分子水平上引起 IHH。HH 与胰岛素抵抗可以相互作用，加重病情。

综上所述，对于 IHH 患者，除了性激素的补充治疗，还应该针对胰岛素抵抗进行早期筛查，以免导致更为严重的后果。

参 考 文 献

- [1] 沈涵,王莉,高彬,房玉洁,张茸,景策,张娜娜,付建芳,李晓苗,姬秋和. 低促性腺激素性性腺功能减退症青年男性患者代谢综合征的组分特点. 中华糖尿病杂志, 2015, 7 (5): 321-324.
- [2] 李晨曦,章秋,胡红琳,代芳,邓大同,王长江. GnRH 脉冲治疗对男性 HH 患者血脂分布和胰岛素抵抗的影响. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36 (4): 237-240.
- [3] Yialamas Maria A, Dwyer Andrew A, Hanley Erin, Lee Hang, Pitteloud Nelly, Hayes Frances J. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (11): 4254-4259.
- [4] Zhang MN, Su B, Qian CH, Bu L, Cheng XY, Li WJ, Qu S. An idiopathic hypogonadotropic hypogonadism patient with metabolic disorder and diabetes; case report. Asian J Androl, 2015, 17 (2): 341-342.
- [5] Bayram F, Elbuken G, Korkmaz C, Aydogdu A, Karaca Z, Cakir I. The effects of gonadotropin replacement therapy on metabolic parameters and body composition in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Horm Metab Res, 2016, 48 (2): 112-117.
- [6] 茅江峰,伍学焱,李乃适,史轶繁. 青少年男性性腺功能减退与胰岛素抵抗关系的初步研究. 中华男科学杂志, 2006, 12 (7): 612-614.
- [7] 茅江峰,伍学焱,卢双玉,聂敏. 单次或重复曲普瑞林兴奋试验对特发性低促性腺激素性性腺功能减退症和体质性青春发育延迟鉴别诊断的作用. 中国医学科学院学报, 2011, 33 (5): 566-570.
- [8] 茅江峰,窦京涛,伍学焱. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊治专家共识解读. 中国实用内科杂志, 2016, 36 (3): 204-207.
- [9] 陈家伦. 临床内分泌学. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 675.
- [10] Basaria S. Male hypogonadism. Lancet, 2014, 383 (9924): 1250-1263.
- [11] Naharci MI, Bolu E, Karadurmus N, Basaran Y. The relationship between ghrelin levels and insulin resistance in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism at diagnosis and after therapy. Endokrynol Pol, 2010, 61 (4): 351-358.
- [12] 杨旭斌,朱延华. 低促性腺激素性性腺功能减退症患者胰岛素功能评价. 现代诊断与治疗, 2013, 14 (15): 3363-3364.
- [13] Carlioglu A, Durmaz SA, Kibar YI, Ozturk Y, Tay A. Mean platelet volume in a patient with male hypogonadotropic hypogonadism. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, 26 (7): 811-815.
- [14] Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Mansani R, Chiarini V, Giommi R, Forti G, Maggi M. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. Int J Impot Res, 2006, 18 (2): 190-197.
- [15] 赵海燕,勇王,马永平,陈宇红. 胰岛素信号转导障碍与胰岛素抵抗. 新医学, 2010, 41 (4): 267-270.

(收稿日期: 2018-04-30)

(本文编辑: 洪悦民)