

· 病例报告 ·

骨髓增生异常综合征铁超载致糖尿病 1 例并文献复习

牛春华 张杉杉 刘国庆

胜利油田中心医院内分泌科, 东营 257034

通信作者: 张杉杉, Email: sstrshan@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.016

Diabetes caused by iron overload in myelodysplastic syndrome: one case report and literatures

review Niu Chunhua, Zhang Shanshan, Liu Guoqing. Department of Endocrinology, Shengli Oilfield Central Hospital, Dongying 257034, China

Corresponding author: Zhang Shanshan, Email: sstrshan@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.016

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组克隆性造血干细胞疾病,突出表现是贫血,为改善生活质量需反复输血。长期大量输血造成铁超载^[1-2]。过量的铁沉积于肝脏、心脏、胰腺等器官,导致脏器功能障碍,影响 MDS 患者的生存质量和预后。铁超载对糖代谢产生不利影响,已有研究发现,铁超载患者常继发糖尿病,进行去铁治疗后,能提高其糖耐量或治愈糖尿病^[3-4]。本文报道 1 例 MDS 患者铁超载导致糖尿病,并结合文献,探讨其病因及诊疗方法。

1 病例简介

患者,女,37 岁,因“确诊 MDS 12 年,乏力 1 周”于 2018 年 1 月入胜利油田中心医院血液内科,查血红蛋白 45 g/L,给予输注红细胞 4 U 治疗。因住院期间查血糖 21 mmol/L,β-羟丁酸 626 μmol/L(参考范围 20 ~ 200)转入内分泌科。查体:血压 108/71 mm Hg(1 mmHg = 0.133 kPa),体重指数 21.3 kg/m²,神志清,精神可,贫血貌,睑结膜苍白,牙龈肿胀伴左下中切牙龈少量血痂,心、肺、腹查体未见明显异常,双下肢无水肿,双胫前色素沉着(图 1,封 3)。辅助检查:糖化血红蛋白 7.7%,空腹 C 肽 0.47 ng/ml(参考范围 0.78 ~ 5.19),餐后 2 h C 肽 0.82 ng/ml;尿常规显示葡萄糖(++)、酮体(+),白蛋白、白细胞、红细胞均阴性;胰岛细胞抗体、胰岛素自身抗体、谷氨酸脱羧酶抗体均阴性;甲状腺功能正常、甲状腺相关抗体阴性;血浆皮质醇正常;女性肿瘤标志物正常。治疗上,给予补液、小剂量胰岛素静脉滴注降糖、纠酮,酮体转阴后给予门冬胰岛素 30,每天 3 次,餐前皮下注射。患者住院期间血糖波动较大,范围在 3 ~ 20 mmol/L,经饮食运动指导、多

次调整胰岛素剂量后,血糖控制基本平稳出院。2018 年 4 月患者复诊,应用门冬胰岛素 30,早 20 U、中 6 U、晚 12 U 餐前皮下注射,空腹血糖 8.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 15 mmol/L,空腹 C 肽 0.45 ng/ml,餐后 2 h C 肽 0.79 ng/ml。

补充病史,患者 2006 年 5 月(此时妊娠 5 月)出现头晕、乏力、心慌,查血常规示白细胞计数 $4.4 \times 10^9/L$,血红蛋白 59 g/L,血小板计数 $28 \times 10^9/L$,血清白蛋白 32.3 g/L,叶酸 15.04 ng/ml(参考范围 4.2 ~ 19.9),维生素 B₁₂ 550.60 pg/ml(参考范围 197 ~ 866)。经骨髓穿刺,并至中国医学科学院血液病医院(天津血液病医院)。

中国医学科学院血液病医院(天津血液病医院)完善检查后诊断为“MDS”,予以环孢素 A、康力龙等治疗后,外周血红细胞、白细胞、血小板三系细胞(红细胞、白细胞、血小板)曾恢复正常,但后又下降。根据治疗需要,2009 年环孢素 A、康力龙减量,2014 年 6 月停用上述药物。患者自发病后,每月输注红细胞 4 U,间断输注血小板,维持病情基本平稳。因每月输注红细胞,患者出现铁超载。2006 年 5 月患者初诊时查血清铁 43.6 μmol/L(参考范围 10.7 ~ 26.9),铁蛋白 145.09 μg/L(参考范围 11.0 ~ 306.8)。之后铁蛋白逐渐升高,2018 年 1 月时铁蛋白高达 11 468 μg/L。病程中,患者在 2012 年 5 月查铁蛋白 2 730.1 μg/L,至中国医学科学院血液病医院(天津血液病医院)。中国医学科学院血液病医院(天津血液病医院)考虑其存在铁超载,给予去铁治疗 5 d,其后间断去铁治疗。2012 年 7 月患者出现谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平升高,查肝炎病毒

标志物、自身免疫性肝炎等指标均无异常,排除药物性肝损害、脂肪肝等致肝功能异常的因素,考虑铁超载导致肝损害可能。2014 年 12 月患者 CT 检查示肝实质密度增高, MRI 检查显示符合肝内铁超载。除外上述治疗 MDS 的药物,无化学性、放射性、有毒性物质接触史,无疫区、疫情接触史,无吸烟、饮酒史,无糖尿病家族史,父母、配偶及 1 子体健。

如图 2(封 3)所示,随着患者体内铁蛋白含量的升高,其谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平逐渐升高,间断口服甘草酸类等保肝药物,效果欠佳。2017 年 8 月患者血糖升高(空腹 8.2 mmol/L),随后逐渐升高,并发生糖尿病性酮症。

2 讨论

本例 MDS 患者由于长期输血导致铁超载。随着体内铁蛋白水平的升高,转氨酶逐渐升高,并在 2017 年开始出现糖代谢异常,胰岛素释放试验显示胰岛素分泌缺乏,表明患者的糖尿病发病与胰岛 β 细胞功能破坏有关。虽然环孢素 A 也可能导致胰岛细胞破坏,但患者应用环孢素 A 期间血糖处于正常范围,2014 年 6 月停用环孢素 A,随后 3 年内血糖正常,之后血糖水平逐步升高,表明其胰岛功能破坏另有原因。患者 2012 年 5 月查铁蛋白 2 730.1 $\mu\text{g/L}$,此后逐年升高,2012 年 7 月谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平升高,并持续异常至今,曾查肝脏 MR 提示铁超载,虽经保肝治疗,转氨酶水平反复升高,表明铁超载对肝脏有损害。该患者发病前无病毒性感染病史,无明显三多一少症状,无糖尿病家族史,无遗传性疾病史,无毒品、放射性物质接触史; C 肽测定结果提示胰岛 β 细胞功能显著下降,高糖毒性消除后随访复测胰岛 β 细胞功能无恢复;治疗过程中血糖波动大、控制难度大,不符合初发 2 型糖尿病的临床特点,通过糖尿病相关抗体测定排除 1 型糖尿病;结合病程中铁蛋白、转氨酶、血糖的逐年变化,推测铁超载引起胰岛 β 细胞损伤,从而导致糖尿病。

MDS 反复输血引起铁超载,过量的铁沉积于肝脏、心脏、胰腺等器官,导致脏器功能障碍。铁超载首先表现为血清铁蛋白的上升,它是目前最简便的用来评估体内铁含量的实验室指标,铁蛋白浓度与通过 MRI 监测的肝脏铁浓度存在良好的相关性^[5-6]。铁蛋白 $<1\,000\,\mu\text{g/L}$ 时很少会出现铁相关并发症,超过 $1\,000\,\mu\text{g/L}$ 判断为铁超载。Takatoku 等^[7]对 292 例输血依赖性患者进行为期 4 年的观

察,其中 MDS 252 例,结果发现铁蛋白浓度越高,肝功能损害越严重。最新的研究亦证实,肝脏铁含量与铁蛋白、输血累积铁量、谷丙转氨酶呈正相关,空腹血糖与输血累积铁量、谷丙转氨酶呈正相关^[8]。

铁超载在糖尿病发病中发挥重要作用。Wilson 等^[3]发现,铁超载患者常会继发糖尿病,进行去铁治疗后,能提高其糖耐量并降低发病率。铁超载引起糖尿病的机制可能有以下几方面^[9-11]:铁过量和氧化应激介导胰岛细胞凋亡,导致胰岛素分泌能力下降;过量的铁超出血清转铁蛋白的结合能力,产生自由状态的铁,参与自由基的产生,导致细胞损伤;胰岛由于其线粒体葡萄糖代谢诱导胰岛素分泌的特点,以及胰岛高表达二价金属转运蛋白,更容易沉积铁而产生氧化应激损伤;铁沉积在肝脏和肌肉产生胰岛素抵抗。

目前认为,去铁治疗能改善输血依赖及 MDS 患者预后^[12]。李云双等^[4]报道 1 例强化去铁治愈重型地中海贫血铁超载并糖尿病患者,采用去铁胺、去铁酮联合方案治疗,患者的胰岛 β 细胞功能逐渐改善,胰岛素用量逐步减少,并最终停止胰岛素治疗。目前尚未见去铁治疗治愈 MDS 铁超载导致糖尿病的案例。由于尚没有规范的指南对去铁治疗的剂量和疗程做出规定,加之多数铁超载患者需要长期输血治疗,去铁治疗仍存争议且远没有达到预期效果^[13]。

本病例提示,对于初发、胰岛 β 细胞功能明显下降,非 1 型糖尿病,又区别于常见 2 型糖尿病临床表现的患者,需要考虑其他因素导致糖尿病的可能,详细询问病史、体格检查,并进行多学科会诊开阔思路,避免误诊。对于铁超载所致糖代谢异常的患者,需进一步探讨去铁治疗改善血糖的效果,从而指导临床规范诊疗。

参 考 文 献

- [1] Mitchell M, Gore SD, Zeidan AM. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: where do we stand? [J]. Expert Rev Hematol, 2013, 6(4): 397-410. DOI: 10.1586/17474086.2013.814456.
- [2] Petrou E, Mavrogeni S, Karali V, et al. The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of transfusional iron overload in myelodysplastic syndromes [J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2015, 37(4): 252-258. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.03.014.
- [3] Wilson JG, Lindquist JH, Grambow SC, et al. Potential role of increased iron stores in diabetes [J]. Am J Med Sci, 2003, 325(6): 332-339. DOI: 10.1097/00000441-200306000-00004.

- [4] 李云双, 聂伟业, 黄琴, 等. 强化去铁治愈重型地中海贫血铁超载并糖尿病一例[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(7): 659-661. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2017.07.018.
- [5] Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, et al. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome[J]. Blood, 2014, 124(6): 873-881. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563221.
- [6] Porter JB, El-Alfy M, Viprakasit V, et al. Utility of labile plasma iron and transferrin saturation in addition to serum ferritin as iron overload markers in different underlying anemias before and after deferasirox treatment[J]. Eur J Haematol, 2016, 96(1): 19-26. DOI:10.1111/ejh.12540.
- [7] Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality[J]. Eur J Haematol, 2007, 78(6): 487-494. DOI:10.1111/j.1600-0609.2007.00842.x.
- [8] Yassin MA, Soliman A, De Sanctis V, et al. The impact of iron overload in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome on hepatic and endocrine functions[J]. Acta Biomed, 2018, 89(3-S): 18-22. DOI:10.23750/abm.v89i3-S.7213.
- [9] Swaminathan S, Fonseca VA, Alam MG, et al. The role of iron in diabetes and its complications[J]. Diabetes Care, 2007, 30(7): 1926-1933. DOI:10.2337/dc06-2625.
- [10] Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk[J]. Cell Metab, 2013, 17(3): 329-341. DOI:10.1016/j.cmet.2013.02.007.
- [11] Huang J, Jones D, Luo B, et al. Iron overload and diabetes risk: a shift from glucose to fatty acid oxidation and increased hepatic glucose production in a mouse model of hereditary hemochromatosis[J]. Diabetes, 2011, 60(1): 80-87. DOI: 10.2337/db10-0593.
- [12] Mainous AG 3rd, Tanner RJ, Hulihan MM, et al. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome[J]. Br J Haematol, 2014, 167(5): 720-723. DOI:10.1111/bjh.13053.
- [13] Neukirchen J. Iron chelation in MDS: still a controversial issue[J]. Leuk Res, 2014, 38(2): 145-146. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.12.004.

(收稿日期: 2018-11-07)

(本文编辑: 刘欣)

(上接第 425 页)

- [29] Jansson JO, Palsdottir V, Hägg DA, et al. Body weight homeostat that regulates fat mass independently of leptin in rats and mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(2): 427-432. DOI: 10.1073/pnas.1715687114.
- [30] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(7): 644-657. DOI:10.1056/NEJMoa1611925.
- [31] Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(1): 157-166. DOI:10.1210/jc.2015-3167.
- [32] Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, et al. Fracture risk after initiation of use of canagliflozin: a cohort study[J]. Ann Intern Med, 2019, 170(3): 155-163. DOI:10.7326/M18-0567.
- [33] Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Reply[J]. N Engl J Med, 2019, 380(19): 1881-1882. DOI:10.1056/NEJMc1902837.
- [34] Toulis KA, Bilezikian JP, Thomas GN, et al. Initiation of dapagliflozin and treatment-emergent fractures[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(4): 1070-1074. DOI:10.1111/dom.13176.
- [35] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2117-2128. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
- [36] Schmedt N, Andersohn F, Walker J, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk of fractures of the upper or lower limbs in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(1): 52-60. DOI: 10.1111/dom.13480.
- [37] Li X, Li T, Cheng Y, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: an updated meta-analysis[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 15: e3170. DOI:10.1002/dmrr.3170.
- [38] Azharuddin M, Adil M, Ghosh P, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review and Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 146: 180-190. DOI:10.1016/j.diabres.2018.10.019.
- [39] Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2017, 33(6). DOI:10.1002/dmrr.2903.
- [40] Tang HL, Li DD, Zhang JJ, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(12): 1199-1206. DOI:10.1111/dom.12742.
- [41] Cheng L, Li YY, Hu W, et al. Risk of bone fracture associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Metab, 2019, 45(5): 436-445. DOI:10.1016/j.diabet.2019.01.010.

(收稿日期: 2019-05-19)

(本文编辑: 刘欣)