

· 论著 ·

颅咽管瘤术后垂体功能减退患者糖代谢异常危险因素研究

申丹丹 贾红蔚 刘铭 何庆 郑方道
天津医科大学总医院内分泌代谢科 300052
通信作者:郑方道, Email: fqzheng@163.com

【摘要】 目的 研究颅咽管瘤术后垂体功能减退患者糖代谢异常的危险因素。**方法** 收集 2008 年 3 月至 2020 年 7 月天津医科大学总医院住院的 49 例颅咽管瘤术后垂体功能减退患者首次入院资料,根据 1999 年世界卫生组织 (WHO) 公布的糖尿病诊断标准,将 49 例患者分为糖代谢异常组 (糖尿病患者和糖耐量减低患者) 和糖代谢正常组。收集患者的一般资料、术后并发症、实验室检验结果等进行病例回顾性分析。**结果** (1) 糖代谢异常组 18 例,其中 11 例为糖尿病,7 例为糖耐量异常。(2) 糖代谢异常组体重指数 (BMI)、合并脂肪肝比例及甘油三酯水平显著高于糖代谢正常组。(3) 二元 logistic 回归分析发现,超重、肥胖是颅咽管瘤术后垂体功能减退患者糖代谢异常的独立危险因素,BMI 截断值为 27.25 kg/m^2 。**结论** 颅咽管瘤术后患者糖代谢异常比例较高,超重肥胖是其独立危险因素。

【关键词】 颅咽管瘤;垂体功能减退;糖尿病;糖耐量;下丘脑性肥胖
DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210104-01006

Study on the risk factors of abnormal glucose metabolism in patients with hypopituitarism after craniopharyngioma surgery Shen Dandan, Jia Hongwei, Liu Ming, He Qing, Zheng Fangqiu. Department of Endocrinology and Metabolism, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China
Corresponding author: Zheng Fangqiu, Email: fqzheng@163.com

【Abstract】 Objective To study the risk factors of abnormal glucose metabolism in patients with hypopituitarism after craniopharyngioma operation. **Methods** The first admission data of 49 patients with hypopituitarism after craniopharyngioma were collected from March 2008 to July 2020 in the General Hospital of Tianjin Medical University. According to the diagnostic criteria of diabetes published by the World Health Organization (WHO) in 1999, 49 patients were divided into the group with abnormal glucose metabolism (diabetic patients and patients with impaired glucose tolerance) and the group with normal glucose metabolism. The general information, postoperative complications and laboratory results of these patients were retrospectively analyzed. **Results** (1) There were 18 cases in the group with abnormal glucose metabolism, among which 11 cases were diagnosed with diabetes, and 7 cases were diagnosed with impaired glucose tolerance. (2) The body mass index (BMI), the percentage of fatty liver and the level of triglyceride of the group with abnormal glucose metabolism were much higher than the control group. (3) Overweight and obesity were independent risk factors for abnormal glucose metabolism in postoperative patients with craniopharyngioma, and the cut-off value of BMI was 27.25 kg/m^2 . **Conclusion** The proportion of patients with abnormal glucose metabolism after craniopharyngioma is high and overweight and obesity are independent risk factors for abnormal glucose metabolism in postoperative patients with craniopharyngioma.

【Keywords】 Craniopharyngioma; Hypopituitarism; Diabetes; Glucose tolerance; Hypothalamic obesity
DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210104-01006

颅咽管瘤是源于颅咽管残余上皮细胞的先天性肿瘤^[1],在鞍区肿瘤中居第二位,仅次于垂体肿瘤,

在所有颅内肿瘤中占 1.2% ~ 4.6%,全球范围内,每年每百万人口中有 0.5 ~ 2.5 例新发病例^[24],主

要通过手术及放疗治疗^[5-7]。根据不同成因及年龄分布,可分为造釉细胞型颅咽管瘤及乳头状颅咽管瘤两种组织学亚型^[1, 8]。造釉细胞型颅咽管瘤呈现双峰分布,发病率最高的年龄是 5~15 岁及 45~60 岁^[4, 9]。乳头状颅咽管瘤几乎只发生在成年人,平均年龄为 40~55 岁^[10]。颅咽管瘤生长位置通常为鞍区,与下丘脑、视交叉、垂体柄关系密切,因此,无论选择何种治疗方式,都无法避免肿瘤本身或治疗对毗邻组织造成的损害,引起一系列术后并发症,最常见的为腺垂体功能减退症^[11]。垂体促进分泌的甲状腺激素、肾上腺皮质激素及生长激素等升糖激素分泌减少,故垂体功能减退症合并低血糖较常见^[12]。但近年来颅咽管瘤术后垂体功能减退患者合并糖代谢异常的病例屡见报道^[13-16],且部分患者以高渗高血糖状态或糖尿病酮症酸中毒等可危及患者生命的急性并发症发病入院,这为临床工作关注患者术后糖代谢状态敲响警钟,为此笔者收集了 49 例颅咽管瘤术后垂体功能减退患者相关资料,进行统计学分析研究其危险因素,从而更好地指导临床工作,提高患者术后生活质量,减少急性并发症的发生率。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集了 2008 年 3 月至 2020 年 7 月天津医科大学总医院所有首次住院的 49 例颅咽管瘤术后垂体功能减退患者住院资料,本次研究已获得天津医科大学总医院伦理委员会同意,并已获得患者及家属知情同意。患者均无糖尿病家族史,无术前糖代谢异常史。其中男性 31 例,女性 18 例,年龄最大 73 岁,最小 9 岁,其中 9~20 岁 13 例,21~30 岁 10 例,31~40 岁 8 例,41~50 岁 7 例,51~60 岁 9 例,61~70 岁 1 例,71 岁及以上 1 例,平均年龄 34.9 岁。术后病程 15 d 至 24 年不等,中位病程 24 个月。33 例患者术后规律口服药物(氢化可的松 20 mg/d 和左甲状腺素钠 25 μ g/d)进行替代治疗。

1.2 方法 据 1999 年世界卫生组织(WHO)公布的糖尿病诊断标准,将 49 例患者分为糖代谢异常组(糖尿病患者和糖耐量减低患者)和糖代谢正常组。采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,符合偏态分布的资料采用 $M(P25, P75)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,计数资料采用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,多因素采

用二元 logistic 回归分析。绘制糖代谢异常组受试者工作特征(ROC)曲线,计算灵敏度、特异度和曲线下面积(AUC),评价各项指标对颅咽管瘤术后垂体功能减退合并糖代谢异常的诊断价值,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

糖耐量试验均为天津医科大学总医院实验中心完成,模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = 空腹血糖水平 \times 空腹胰岛素水平/22.5 ($FPG \times FINS/22.5$)。根据 Matthews 等^[17] 1985 年创建的稳态模型, HOMA-IR > 2.7 被认为存在 IR。

2 结果

2.1 糖代谢异常组 共有 18 例(36.7%)。本组中 11 例(22.4%)确诊糖尿病,其中男性 8 例,女性 3 例,年龄 19~56 岁不等,平均年龄 39.4 岁。术后垂体功能减退病程 1 个月至 13 年不等,中位病程 24 个月。

7 例(14.3%)诊为糖耐量异常,其中男性 5 例,女性 2 例,年龄 14~59 岁不等,平均年龄 41.9 岁。术后垂体功能减退病程 2 个月至 7 年不等,中位病程 5 个月。

2.2 单因素分析 对两组患者的一般资料及实验室检测结果进行单因素分析,结果显示糖代谢异常组患有脂肪肝人数比例、体重指数(BMI)、甘油三酯水平显著高于糖代谢正常组,且差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)。合并脂肪肝、高 BMI、高甘油三酯水平是颅咽管瘤术后垂体功能减退患者糖代谢异常的危险因素。见表 1。

2.3 二元 logistic 回归分析

2.3.1 把脂肪肝(脂肪肝 = 1、非脂肪肝 = 0)、BMI、甘油三酯水平等因素纳入二元 logistic 回归分析,结果显示,高 BMI 是颅咽管瘤术后垂体功能减退患者合并糖代谢异常的独立危险因素,见表 2。

2.3.2 模型拟合优度检验 分析回归模型预测概率的 ROC 曲线(图 1),判断模型拟合优度, AUC 值为 0.734, 大于 0.700, 95% 置信区间为 (0.590, 0.877), 说明模型拟合度较好, ROC 曲线截断值为 27.250 kg/m^2 。

2.4 糖代谢异常组($n=11$)糖耐量试验的结果分析 糖代谢异常组共 11 例患者进行糖耐量试验,其中 9 例(81.82%) HOMA-IR > 2.7 ,提示患者存在 IR。服糖后 2 h 血糖 $> 20 \text{ mmol/L}$ 患者胰岛素分泌呈现低平曲线,提示血糖较高的患者胰岛素分泌受到抑制。血糖及胰岛素均值见表 3。

表 1 颅咽管瘤术后垂体功能减退患者糖代谢情况影响因素的单因素分析[$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$, $M(P25, P75)$]

影响因素	糖代谢异常组($n=18$)	糖代谢正常组($n=31$)	χ^2 值/ Z 值/ t 值	P 值
性别				
男	13(72.22%)	18(58.06%)	0.982	0.322
女	5(27.78%)	13(41.94%)		
年龄(岁)	42(27.25, 54.00)	25(20.00, 44.00)	-1.940	0.052
BMI(kg/m^2)	28.65(24.875, 32.775)	25.1(22.000, 27.600)	-2.770	0.007
术后垂体功能减退病程(月)	14.5(2.75, 94.50)	36(7.00, 120.00)	-1.258	0.209
术后替代治疗				
是	12(66.67%)	21(67.74%)	0.006	0.938
否	6(33.33%)	10(32.26%)		
脂肪肝				
是	14(77.78%)	15(48.39%)	4.072	0.044
否	4(22.22%)	16(51.61%)		
尿崩症				
是	7(38.89%)	7(22.58%)	1.484	0.223
否	11(61.11%)	24(77.42%)		
垂体甲状腺功能				
减退	15(83.33%)	20(64.51%)	1.976	0.160
正常	3(16.67%)	11(35.48%)		
垂体肾上腺功能				
减退	12(66.67%)	22(70.97%)	0.099	0.753
正常	6(33.33%)	9(29.03%)		
垂体性腺功能				
减退	8(44.44%)	15(48.39%)	0.234	0.628
正常	10(55.55%)	16(51.61%)		
谷丙转氨酶(U/L)	46.5(18.5, 69.0)	25.0(18.0, 91.0)	-0.550	0.582
谷草转氨酶(U/L)	35.00(22.25, 61.75)	27.00(20.00, 67.00)	-0.623	0.534
血清肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	71.50(59.50, 81.25)	64.00(53.00, 76.00)	-0.934	0.350
血尿酸水平($\mu\text{mol}/\text{L}$)	422.06 \pm 134.66	426.77 \pm 103.00	-0.138	0.891
甘油三酯(mmol/L)	3.12(2.23, 5.89)	1.90(1.40, 3.09)	-2.572	0.010
总胆固醇(mmol/L)	6.33(5.20, 7.03)	5.36(4.73, 6.50)	-1.607	0.108
LDL-C(mmol/L)	3.64 \pm 1.08	3.44 \pm 1.03	0.540	0.592
FT ₃ (pmol/L)	3.21(2.54, 3.63)	3.5(2.78, 3.98)	-1.619	0.105
FT ₄ (pmol/L)	7.91(7.15, 9.21)	9.3(7.78, 13.35)	-1.846	0.065
TSH($\mu\text{U}/\text{ml}$)	0.30(0.05, 1.45)	1.29(0.01, 2.76)	-0.446	0.656
Cor($\mu\text{g}/\text{dl}$)	3.36(1.23, 5.51)	1.17(1.00, 6.07)	-1.493	0.135
ACTH(pg/ml)	9.20(5.50, 15.20)	8.80(5.00, 15.10)	-0.664	0.507
血清钠离子(mmol/L)	146.28 \pm 5.98	145.32 \pm 5.01	0.599	0.522
血清氯离子(mmol/L)	107.94 \pm 6.38	106.65 \pm 4.78	0.810	0.422

注: FT₃: 血清游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄: 血清游离甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素; Cor: 血清皮质醇; ACTH: 促肾上腺皮质激素; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇

表 2 二元 logistic 回归分析颅咽管瘤术后患者合并糖代谢异常的危险因素

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI 值
BMI	0.144	0.072	3.945	0.047	1.155	1.002 ~ 1.331
脂肪肝	1.076	0.746	2.083	0.149	2.933	0.680 ~ 12.651
甘油三酯	0.283	0.146	3.750	0.053	1.327	0.997 ~ 1.766

注: BMI: 体重指数

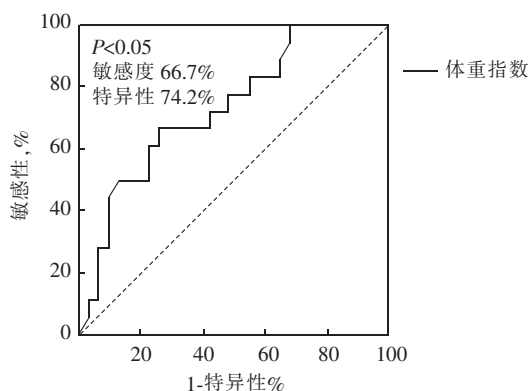


图 1 糖代谢异常组受试者工作特征曲线

表 3 11 例患者糖耐量试验血糖及胰岛素结果均值

时间(h)	0 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h
平均血糖水平 (mmol/L)	6.59	11.03	13.71	14.76	12.40
平均胰岛素水平 (mU/L)	21.70	77.25	105.57	99.00	71.09

3 讨论

颅咽管瘤术后最常见的并发症为垂体功能减退症^[18],由肿瘤本身或手术过程中不可避免的垂体损伤所致。由于垂体功能减退患者糖尿病“三多一少”症状不典型,合并尿崩症时也可出现烦渴、多饮、多尿症状,诊治过程中极易出现误诊、漏诊^[14]。为此研究颅咽管瘤术后垂体功能减退患者糖代谢异常危险因素势在必行,从而指导临床诊治,提高术后生活质量。

本研究患者年龄分布集中于 9~30 岁和 51~60 岁,与颅咽管瘤发病年龄高峰一致。术后进行替代治疗患者糖代谢异常比例为 36.36%,未进行替代治疗患者糖代谢异常比例为 37.5%,二者比例基本一致,通过卡方检验, $P>0.05$,此外将皮质醇及甲状腺激素水平进行 Mann-Whitney U 检验, P 值 >0.05 ,据此认为本研究中术后进行糖皮质激素替代治疗对患者糖代谢情况无显著影响。本研究患者均未进行生长激素替代治疗。研究发现合并脂肪肝、高甘油三酯水平、高 BMI 的患者更容易出现糖代谢异常,其中 BMI 可以独立影响糖代谢情况。BMI 危险截断值为 27.25 kg/m^2 ,OR 值为 1.155。提示 BMI $>27.25 \text{ kg/m}^2$,BMI 值越大,发生糖代谢异常风险越高。

颅咽管瘤术后下丘脑肥胖发生率高达 45%^[19]。下丘脑肥胖降低患者术后生活质量,增加代谢性疾病发病率和死亡率。本研究发现,超重、肥胖是颅咽管瘤术后垂体功能减退患者糖代谢异常的独立危险因素,患者糖代谢异常以 IR 为主,下丘脑肥胖可能参与糖代谢异常的发生。下丘脑是机体调

节内分泌活动的高级中枢,尤其是下丘脑腹内侧核、弓状核是调节能量平衡、控制食物摄入的重要部位,损伤后食欲亢进,从而致机体肥胖^[20]。以年龄和 BMI 匹配的单纯性肥胖患者为对照组,颅咽管瘤术后出现下丘脑肥胖的儿童和青少年胰岛素分泌显著增加,胰岛素敏感性略降低^[21]。颅咽管瘤术后高胰岛素血症的机制被认为是下丘脑腹内侧核损伤,副交感神经过度活跃,致胰岛素分泌增加^[22]。影像学研究表明,患者术后肥胖严重程度与下丘脑受损严重程度呈正相关^[23]。下丘脑肥胖所致高胰岛素血症及胰岛素敏感性降低导致糖代谢异常。奥曲肽、非诺贝特、二甲双胍及胰高血糖素样肽-1 受体激动剂可以不同程度改善下丘脑肥胖患者出现的高脂血症及 IR,稳定或改善体重^[24-28]。新的治疗方法为颅咽管瘤术后下丘脑肥胖的治疗提供了良好前景。

下丘脑损伤也可能是颅咽管瘤术后糖代谢异常的原因。下丘脑腹内侧核是胰岛素受体及血糖感受神经元的位点,损伤后胰岛素敏感性降低或血糖渗透压感受器受损,机体无法及时有效感受血糖变化,致使血糖调节紊乱。同时渗透压感受器及口渴中枢也位于下丘脑,口渴中枢受损或传入传出信号异常时,患者不能及时感受渗透压变化,不会主动饮水补充机体丢失的水分。若处于应激状态或不恰当中断治疗时,血糖进一步升高,加重渗透性利尿,极易出现高渗高血糖状态。

截至 2020 年,中国 2 型糖尿病患病率上升至 11.2%^[29],而本研究中糖尿病患者 22.4%,糖耐量异常患者 14.3%,明显高于 2 型糖尿病患者患病率。提示我们临床工作中要给予颅咽管瘤术后垂体功能减退患者糖代谢情况充分的关注。

4 不足

(1)49 例病例中仅有 4 例合并高血压病,且 2 例糖代谢正常,故未将高血压作为影响因素进行分析。(2)本研究为病例回顾性分析,术前资料部分缺失,无法获取术前体重,故无法排除术前超重肥胖的影响,一定程度上降低了最终结果的意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, et al. Craniopharyngioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 75. DOI: 10.1038/s41572-019-0125-9.
- [2] Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, et al. The descriptive epi-

- miology of craniopharyngioma [J]. J Neurosurg, 1998, 89 (4): 547-551. DOI: 10. 3171/jns. 1998. 89. 4. 0547.
- [3] Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson IL, et al. Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset; a population-based study in Sweden [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (2): 467-74. DOI: 10. 1210/jc. 2014-3525.
- [4] Zacharia BE, Bruce SS, Goldstein H, et al. Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the surveillance, epidemiology and end results program [J]. Neuro Oncol, 2012, 14 (8): 1070-1078. DOI: 10. 1093/neuonc/nos142.
- [5] Müller HL, Merchant TE, Puget S, et al. New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma [J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13 (5): 299-312. DOI: 10. 1038/nrendo. 2016. 217.
- [6] Müller HL. Management of endocrine disease: childhood-onset craniopharyngioma; state of the art of care in 2018 [J]. Eur J Endocrinol, 2019, 180 (4): R159-R174. DOI: 10. 1530/EJE-18-1021.
- [7] Bogusz A, Müller HL. Childhood-onset craniopharyngioma; latest insights into pathology, diagnostics, treatment, and follow-up [J]. Expert Rev Neurother, 2018, 18 (10): 793-806. DOI: 10. 1080/14737175. 2018. 1528874.
- [8] 冯英. 颅咽管瘤中肥胖的机制与影响 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37 (5): 352-354. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2017. 05. 016.
- [9] Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsen L, et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark ($n=189$) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults [J]. J Neurooncol, 2011, 104 (3): 755-763. DOI: 10. 1007/s11060-011-0540-6.
- [10] Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF Jr, et al. Papillary craniopharyngioma; a clinicopathological study of 48 cases [J]. J Neurosurg, 1995, 83 (2): 206-214. DOI: 10. 3171/jns. 1995. 83. 2. 0206.
- [11] Erfurth EM. Endocrine aspects and sequel in patients with craniopharyngioma [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28 (1-2): 19-26. DOI: 10. 1515/jpem-2014-0419.
- [12] 唐彩华, 周金桥, 邓大同. 垂体功能减退症合并糖尿病 12 例报道 [J]. 安徽医药, 2014, 18 (12): 2341-2342. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6469. 2014. 042.
- [13] Tsai WT, Chen YL, Lai SM, et al. Craniopharyngioma or its surgery induces diabetes mellitus. Case report [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2011, 32 (5): 627-630.
- [14] 陈敏, 陈玉华, 任伶俐, 等. 颅咽管瘤伴糖尿病高血糖高渗状态二例并文献复习 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26 (11): 1006-1008. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2010. 11. 026.
- [15] 高龙, 黄乐, 吕玲, 等. 颅咽管瘤术后儿童高血糖高渗综合征一例 [J]. 中国小儿急救医学, 2013, 20 (5): 548-549. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2013. 05. 038.
- [16] 莫泽伟, 陈道雄. 颅咽管瘤术后并发下丘脑性肥胖、2 型糖尿病 1 例 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27 (27): 127-128. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2017. 27. 025.
- [17] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment; insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. Diabetologia, 1985, 28 (7): 412-419. DOI: 10. 1007/BF00280883.
- [18] Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Janssen JAMJL, et al. Very long-term sequelae of craniopharyngioma [J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176 (6): 755-767. DOI: 10. 1530/EJE-17-0044.
- [19] Anderegg L, Hess B, Andres R, et al. A ten-year follow-up study of treatment outcome of craniopharyngiomas [J]. Swiss Med Wkly, 2018, 148: w14521. DOI: 10. 4414/smww. 2018. 14521.
- [20] Abuzzahab MJ, Roth CL, Shoemaker AH. Hypothalamic obesity: a rologue and promise [J]. Horm Res Paediatr, 2019, 91 (2): 128-136. DOI: 10. 1159/000496564.
- [21] Simoneau-Roy J, O'Gorman C, Pencharz P, et al. Insulin sensitivity and secretion in children and adolescents with hypothalamic obesity following treatment for craniopharyngioma? [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72 (3): 364-370. DOI: 10. 1111/j. 1365-2265. 2009. 03639. x.
- [22] Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, et al. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 (2): 611-616. DOI: 10. 1210/jc. 2002-021180.
- [23] Roth CL, Eslamy H, Werny D, et al. Semiquantitative analysis of hypothalamic damage on MRI predicts risk for hypothalamic obesity [J]. Obesity (Silver Spring), 2015, 23 (6): 1226-1233. DOI: 10. 1002/oby. 21067.
- [24] Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, et al. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 (6): 2586-2592. DOI: 10. 1210/jc. 2002-030003.
- [25] Kalina MA, Wilczek M, Kalina-Faska B, et al. Carbohydrate-lipid profile and use of metformin with micronized fenofibrate in reducing metabolic consequences of craniopharyngioma treatment in children: single institution experience [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28 (1-2): 45-51. DOI: 10. 1515/jpem-2014-0425.
- [26] Zoicas F, Droste M, Mayr B, et al. GLP-1 analogues as a new treatment option for hypothalamic obesity in adults; report of nine cases [J]. Eur J Endocrinol, 2013, 168 (5): 699-706. DOI: 10. 1530/EJE-12-0997.
- [27] Roth CL, Perez FA, Whitlock KB, et al. A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with hypothalamic obesity [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23 (2): 363-373. DOI: 10. 1111/dom. 14224.
- [28] Lomenick JP, Buchowski MS, Shoemaker AH. A 52-week pilot study of the effects of exenatide on body weight in patients with hypothalamic obesity [J]. Obesity (Silver Spring), 2016, 24 (6): 1222-1225. DOI: 10. 1002/oby. 21493.
- [29] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (4): 315-409. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20210221-00095.

(收稿日期: 2021-01-04)