

Gitelman综合征合并2型糖尿病1例并文献回顾

郑 瑞¹, 刘清泉^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²空军军医大学第二附属医院内分泌科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年9月14日; 录用日期: 2024年10月7日; 发布日期: 2024年10月15日

摘 要

29岁女性患者因“发现血糖升高1年余, 反复乏力1年”入院。实验室检查提示血糖偏高、低钾血症、低镁血症。SLC12A3基因Sanger测序诊断为Gitelman综合征。经降糖、补钾、补镁等治疗后病情稳定出院。

关键词

Gitelman综合征, 2型糖尿病, SLC12A3基因

Gitelman Syndrome with Type 2 Diabetes Mellitus: A Case Report and Literature Review

Rui Zheng¹, Qingquan Liu^{2*}

¹Graduate Work Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 14th, 2024; accepted: Oct. 7th, 2024; published: Oct. 15th, 2024

Abstract

A 29-year-old female patient was admitted to hospital for “high blood glucose for more than 1 year, repeated weakness for 1 year”. Laboratory examination showed high blood glucose, hypokalemia and hypomagnesemia. Sanger sequencing in SLC12A3 gene was diagnosed with Gitelman syndrome. After treatment with anti-hyperglycemia, potassium and magnesium supplementation, the patient was discharged in a stable condition.

*通讯作者。

文章引用: 郑瑞, 刘清泉. Gitelman 综合征合并 2 型糖尿病 1 例并文献回顾[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 590-595.
DOI: 10.12677/acm.2024.14102699

Keywords

Gitelman Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus, SLC12A3 Gene

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Gitelman 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 其临床特点主要为低钾血症、代谢性碱中毒、低镁血症、低尿钙症[1]。糖尿病是一种由多病因引起、以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 临床上 2 型糖尿病较为常见, 其主要是由胰岛素抵抗及胰岛素进行性分泌不足所引起。本例患者血糖升高, 伴反复乏力, 电解质测定提示低钾血症、低镁血症, 通过 SLC12A3 基因 Sanger 测序明确诊断, 具体情况如下。

2. 病例资料

2.1. 一般资料

患者, 女, 29 岁, 因“发现血糖升高 1 年余, 反复乏力 1 年”入院。患者 1 年余前因孕 12 周胚胎停止发育就诊于当地医院, 测空腹血糖 14 mmol/L, 无明显口干、多饮、多食、多尿症状, 无意识障碍, 无体重减轻, 无呼出烂苹果气味等不适, 行相关检查诊断为糖尿病, 给予中药、二甲双胍等降糖治疗, 后自测血糖波动于 16~18 mmol/L, 未重视; 1 年前患者无明显诱因出现口干、多饮、多尿、乏力不适等症状, 伴多汗、恶心、四肢麻木、视物模糊等不适, 无心慌、心悸、四肢软瘫、呼吸困难等不适, 就诊于当地医院, 行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)测得空腹、1 h、2 h、3 h 血糖分别为 11.8 mmol/L、20.56 mmol/L、17.33 mmol/L、13.04 mmol/L, C 肽释放试验测得空腹、1 h、2 h、3 h C 肽分别为 3.11 ng/ml、6.46 ng/ml、6.83 ng/ml、7.2 ng/ml, 胰岛素释放试验测得空腹、1 h、2 h、3 h 胰岛素分别为 9.12 uU/ml、51.82 uU/ml、31.71 uU/ml、31.94 uU/ml, 糖化血红蛋白 12.6%, 血钾 3.0 mmol/L, 给予利拉鲁肽 0.6 m 早餐前皮下注射、德谷胰岛素 26u 22 点皮下注射、二甲双胍 0.5 g 3 次/日降糖及氯化钾补钾治疗, 好转后坚持上述降糖方案。此后患者反复出现乏力不适, 严重时自觉四肢软瘫, 查血钾波动于 2.5~3.2 mmol/L, 给予氯化钾补钾治疗后上述症状可好转, 行 SLC12A3 基因 Sanger 测序诊断为 Gitelman 综合征, 现口服氯化钾缓释片 2 g 3/日及门冬氨酸钾镁片 3 片 3/日补钾治疗中。患者自发病以来, 无恶心、呕吐、腹痛、腹泻等不适, 无呼吸困难、意识障碍, 无服用利尿剂药物史及其他疾病史, 父亲体健, 母亲患 2 型糖尿病, 1 兄体健, 育有 1 女, 无家族史, 否认父母近亲结婚。

2.2. 体格检查

体温: 36.1℃, 脉搏: 90 次/分, 呼吸: 20 次/分, 血压: 116/86 mmHg, 精神可, 正常面容, 意识清楚, 对答切题。体重: 66 kg, 身高: 159 cm, BMI 指数: 26.11 kg/m², 正常步态, 发育正常, 营养状况良好。皮肤、黏膜无异常, 全身浅表淋巴结无肿大及压痛, 无突眼及满月脸, 颈软, 甲状腺正常, 心、肺、腹部无异常, 双下肢无水肿, 四肢肌力 5 级, 肌张力正常, 腱反射正常, 病理征阴性。

2.3. 辅助检查

随机血糖: 16.8 mmol/L; 糖化血红蛋白: 9.9%; C 肽: 3.11 ng/ml; 胰岛素样生长因子 1 (IGF-1):

204.3 ng/ml; 糖尿病自身抗体谱: 胰岛素自身抗体、抗胰岛细胞抗体、谷氨酸脱羧酶抗体、抗蛋白酪氨酸磷酸酶抗体均阴性; 尿蛋白 1+, 尿糖 2+; 生化检查: 钾 2.8 mmol/L, 钠 139.8 mmol/L, 氯 98.1 mmol/L, 钙 2.27 mmol/L, 镁 0.51 mmol/L, 磷 1.11 mmol/L; 尿微量白蛋白 359 mg/L。甲功、肝肾功、维生素 D、ANCA、自身抗体 ANA 谱、免疫球蛋白补体系列、肾小管损伤标志物均在正常范围内。心电图、心脏超声、甲状腺超声、颈部血管超声、肾上腺 CT 无异常, 腹部超声提示脂肪肝, 胸部 CT 提示右肺中叶外侧段实性结节。

2.4. 基因测序图谱

本例患者所携 c.1379del (p.Gly460Alafs*32) 变异为 SLC12A3 基因编码区的移码变异, 所携 c.979C>T (p.Gln327*) 变异为 SLC12A3 基因编码区的无义变异(见图 1、图 2)。

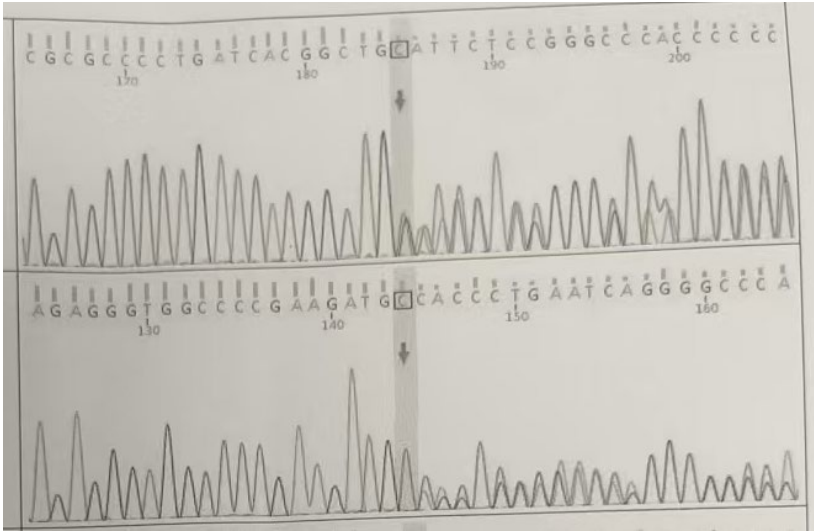


Figure 1. The frameshift mutation of the SLC12A3 gene is c.1379del (p.Gly460Alafs*32)
图 1. c.1379del (p.Gly460Alafs*32) 变异为 SLC12A3 基因编码区的移码变异

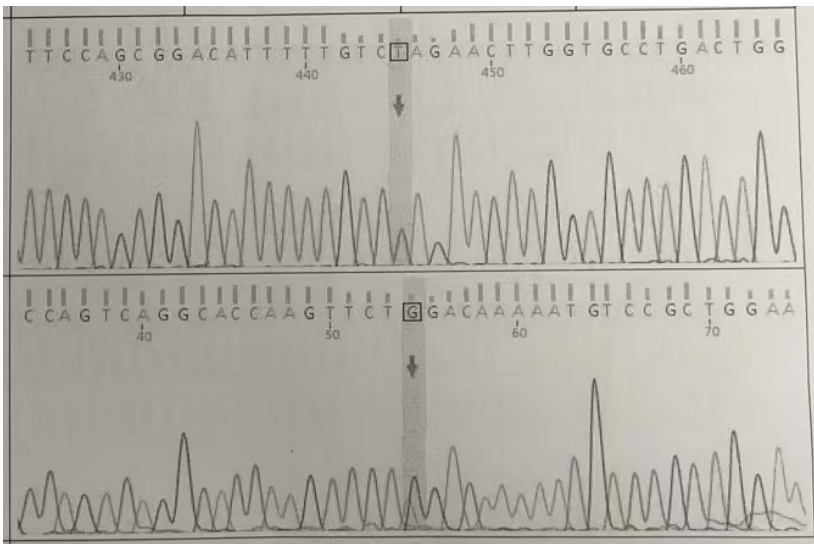


Figure 2. The nonsense mutation of the SLC12A3 gene is c.979C>T (p.Gln327*)
图 2. c.979C>T (p.Gln327*) 变异为 SLC12A3 基因编码区的无义变异

2.5. 诊疗方案

患者 2 型糖尿病诊断明确, 入院后监测血糖控制欠佳, 给予胰岛素泵皮下注射控制血糖, 并加强糖尿病相关知识宣讲, 嘱患者严格控制主食量, 加强运动, 减轻体重, 继续监测血糖。患者行 SLC12A3 基因检测, Gitelman 综合征诊断明确, 入院后监测血钾、血镁低, 给予口服氯化钾缓释片及门冬氨酸钾镁片纠正低钾血症及低镁血症, 并监测心电图及电解质水平。入院 5 天后, 监测血糖: 空腹 6~7 mmol/L, 餐后 2 小时 10~12 mmol/L, 睡前 7~10 mmol/L, 调整降糖方案为德谷利拉鲁肽 22u 18 点皮下注射及吡格列酮二甲双胍片 1 片 2/日口服。复查血电解质, 血钾波动于 3.1~3.4 mmol/L, 血镁波动于 0.3~0.5 mmol/L, 调整氯化钾缓释片 1.5 g 3/日及门冬氨酸钾镁片 4 片 3/日。患者口干、乏力等症状好转后, 以 2 型糖尿病、Gitelman 综合征、脂肪肝出院, 继续按要求服药。患者 1 个月后随访, 空腹血糖 5.6 mmol/L, 血钾 3.9 mmol/L, 血镁 0.71 mmol/L。

3. 讨论

Gitelman 综合征(Gitelman Syndrome, GS)是一种罕见的常染色体隐性遗传、失盐性肾小管疾病, 由编码肾脏远曲小管钠-氯协同转运蛋白的 SLC12A3 基因突变所致[2] [3], 其典型特征是肾钾消耗、低钾血症、低镁血症、代谢性碱中毒、低钙尿症和继发性肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活状态, Gitelman 综合征也称为家族性低钾血症-低镁血症[2]-[4]。GS 的患病率约为 1-10/40,000, 杂合体携带者约 1/100, 其中亚洲人群发病率普遍高于欧美人群[1] [5], 常于青少年或成年发病, 约 1/3 的患者有明确家族遗传史[6]。GS 是我国首批 121 种罕见病之一, 常见的临床症状多为非特异性, 常累及骨骼肌、肾脏、胃肠道、心血管和神经系统[1], 出现如肢体乏力、麻木、肌肉僵硬痉挛、手足抽搐、口渴、多饮、多尿、蛋白尿、嗜盐、心悸、血压偏低、关节痛、软骨钙化、生长发育迟缓、眩晕、共济失调、癫痫、晕厥等症状[3] [7], 其中嗜盐、疲乏、肌无力、心悸、血压偏低、夜尿增多等症状更为常见[1]。大样本量病例报告显示 70% 的 GS 患者可能同时存在 3 个系统的临床症状[8]。GS 诊断主要依据临床表现、生化检查及基因检测。目前临床尚无法根治 Gitelman 综合征, 主要以改善临床症状、提高生活质量为目的[9], 治疗方法主要包括电解质替代治疗和基于发病机制的治疗, 需长期规律随访和监测[1]。

Gitelman 综合征为 SLC12A3 基因纯合或复合杂合突变, SLC12A3 基因位于人类染色体 16q13, 全长 50644bp, 包含 26 个外显子, 编码肾噻嗪敏感性钠-氯协同转运体, 是一种介导肾脏远曲小管钠离子和氯离子重吸收的跨膜蛋白, SLC12A3 基因突变可引起肾噻嗪敏感性钠-氯协同转运体结构/功能改变, 进而导致肾小管对钠、氯离子的重吸收障碍[10]。目前已鉴定出 500 多种不同 SLC12A3 致病突变, 包括错义/无义突变、剪接、缺失、插入、读框移位突变等, 多为错义和无义突变[11], 其中复合杂合突变约占半数, 少数病例存在单杂合突变[12]。本例患者所携 c.1379del (p.Gly460Alafs*32)变异为 SLC12A3 基因编码区的移码变异, 所携 c.979C>T (p.Gln327*)变异为 SLC12A3 基因编码区的无义变异, 理论上可通过无义介导的 mRNA 降解或编码氨基酸序列的提前终止, 而导致正常蛋白功能消失, 根据患者家族谱系数据分析, 发生于 SLC12A3 基因编码区的移码变异被定义为致病变异, 发生于 SLC12A3 基因编码区的无义变异被定义为疑似致病变异。

本例患者糖尿病病史 1 年余, 随后便反复出现乏力不适, 多次监测电解质提示血钾低、血镁低, 且在降糖药物及胰岛素的作用下血糖控制欠佳。研究表明, 低钾血症和低镁血症是 GS 中主要损害胰岛素分泌的两种电解质异常[13]。胰岛素释放受胰岛 β 细胞表面 ATP 敏感性钾离子通道和 L 型钙离子通道控制, 慢性低血钾可阻断通道关闭, 导致胰岛素分泌减少[14]。低镁离子水平可导致胰岛 β 细胞活性降低, 胰岛素抵抗更严重, 同时, 镁离子调节胰岛 β 细胞葡萄糖激酶、ATP 敏感性钾离子通道和 L 型钙离子通道, 先于胰岛素分泌, 此外, 胰岛素受体自身磷酸化依赖于细胞内镁离子浓度, 因此, 低血镁可导致胰

胰岛素分泌减少和胰岛素抵抗[15][16], 此外, 低血镁还可促进炎症因子分泌, 诱导机体出现慢性炎症, 进一步加重胰岛素抵抗[16][17]。GS 与 2 型糖尿病相互影响的确切机制还有待进一步研究, 在临床上遇到糖尿病或糖尿病酮症酸中毒的患者同时伴有单纯补钾和降糖治疗效果不佳时, 可考虑患者是否合并 GS 疾病, 进一步行基因检测, 低镁血症时可尝试补充镁离子治疗[18]。

4. 总结

综上所述, 在临床工作中, 糖尿病患者在未使用利尿剂药物的情况下, 合并不明原因的持续性低钾血症、低镁血症时, 应考虑 Gitelman 综合征的诊断性筛查, 并尽可能完善患者及其亲属的基因测序, 以免漏诊或误诊。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] 中国研究型医院学会罕见病分会, 中国罕见病联盟, 北京罕见病诊疗与保障学会, 等. Gitelman 综合征诊疗中国专家共识(2021 版) [J]. 协和医学杂志, 2021, 12(6): 902-912.
- [2] Jain, V., Kumar, S., Vikram, N.K., *et al.* (2017) Glucose Tolerance & Insulin Secretion & Sensitivity Characteristics in Indian Children with Cystic Fibrosis: A Pilot Study. *Indian Journal of Medical Research*, **146**, 483-488.
- [3] Blanchard, A., Bockenhauer, D., Bolignano, D., Calò, L.A., Cosyns, E., Devuyst, O., *et al.* (2017) Gitelman Syndrome: Consensus and Guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, **91**, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.046>
- [4] Parmar, M.S., Muppidi, V. and Bashir, K. (2024) Gitelman Syndrome. *StatPearls*.
- [5] Lü, Q., Zhang, Y., Song, C., An, Z., Wei, S., Huang, J., *et al.* (2015) A Novel SLC12A3 Gene Homozygous Mutation of Gitelman Syndrome in an Asian Pedigree and Literature Review. *Journal of Endocrinological Investigation*, **39**, 333-340. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0371-y>
- [6] Ma, J., Ren, H., Lin, L., Zhang, C., Wang, Z., Xie, J., *et al.* (2016) Genetic Features of Chinese Patients with Gitelman Syndrome: Sixteen Novel SLC12A3 Mutations Identified in a New Cohort. *American Journal of Nephrology*, **44**, 113-121. <https://doi.org/10.1159/000447366>
- [7] Zhang, L., Peng, X., Zhao, B., Zhu, Z., Wang, Y., Tian, D., *et al.* (2020) Clinical and Laboratory Features of Female Gitelman Syndrome and the Pregnancy Outcomes in a Chinese Cohort. *Nephrology*, **25**, 749-757. <https://doi.org/10.1111/nep.13743>
- [8] Tseng, M., Yang, S., Hsu, Y., Fang, Y., Wu, C., Tsai, J., *et al.* (2012) Genotype, Phenotype, and Follow-up in Taiwanese Patients with Salt-Losing Tubulopathy Associated with SLC12A3 Mutation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, E1478-E1482. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1707>
- [9] 陈蓉, 王曦, 宋桢, 等. 青年女性, 乏力, 低血钾, 高血糖[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(2): 456-461.
- [10] Fujimura, J., Nozu, K., Yamamura, T., Minamikawa, S., Nakanishi, K., Horinouchi, T., *et al.* (2019) Clinical and Genetic Characteristics in Patients with Gitelman Syndrome. *Kidney International Reports*, **4**, 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.015>
- [11] Liu, T., Wang, C., Lu, J., Zhao, X., Lang, Y. and Shao, L. (2016) Genotype/Phenotype Analysis in 67 Chinese Patients with Gitelman's Syndrome. *American Journal of Nephrology*, **44**, 159-168. <https://doi.org/10.1159/000448694>
- [12] Vargas-Poussou, R., Dahan, K., Kahila, D., Venisse, A., Riveira-Munoz, E., Debaix, H., *et al.* (2011) Spectrum of Mutations in Gitelman Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 693-703. <https://doi.org/10.1681/asn.2010090907>
- [13] Howell, S.L. and Taylor, K.W. (1968) Potassium Ions and the Secretion of Insulin by Islets of Langerhans Incubated *in Vitro*. *Biochemical Journal*, **108**, 17-24. <https://doi.org/10.1042/bj1080017>
- [14] Yuan, T., Jiang, L., Chen, C., Peng, X., Nie, M., Li, X., *et al.* (2017) Glucose Tolerance and Insulin Responsiveness in Gitelman Syndrome Patients. *Endocrine Connections*, **6**, 243-252. <https://doi.org/10.1530/ec-17-0014>
- [15] Gommers, L.M.M., Hoenderop, J.G.J., Bindels, R.J.M. and de Baaij, J.H.F. (2015) Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes*, **65**, 3-13. <https://doi.org/10.2337/db15-1028>

-
- [16] Kostov, K. (2019) Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 1351. <https://doi.org/10.3390/ijms20061351>
- [17] Piuri, G., Zocchi, M., Della Porta, M., Ficara, V., Manoni, M., Zuccotti, G.V., *et al.* (2021) Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Nutrients*, **13**, Article 320. <https://doi.org/10.3390/nu13020320>
- [18] 黄春华, 曾庆华, 赵新闻. Gitelman 综合征合并 2 型糖尿病 1 例[J]. 宁夏医科大学学报, 2023, 45(4): 428-430.