

· 综述 ·

MODY2 的认识及诊疗进展

周庆菊 李蓉

【摘要】 青少年发病的成年型糖尿病 2 型 (MODY2) 由葡萄糖激酶 (GCK) 基因突变所致, 以空腹血糖及糖化血红蛋白水平轻度升高并保持稳定状态为主要表现, 多不增加糖尿病并发症及相关代谢疾病的发生风险, 无需降糖治疗。但对于妊娠期患者, 若胎儿未携带突变基因, 妊娠相关并发症及巨大儿发生风险增加, 故此类患者需积极降糖治疗。

【关键词】 青少年发病的成年型糖尿病 2 型; 糖尿病; 葡萄糖激酶; 基因突变

基金项目: 国家临床重点专科建设项目 (2011)

The cognition, diagnosis and treatment of MODY2 Zhou Qingju, Li Rong. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: Li Rong, Email: rongli232006@163.com

【Abstract】 Maturity-onset diabetes of the young (MODY) caused by glucokinase (GCK) gene mutation is called MODY2. Previous study has demonstrated that the levels of fasting blood glucose and glycated hemoglobin (HbA1c) in MODY2 increase slightly and keep stable. It will not raise the incidence of complications of diabetes and other related metabolic disease. Accordingly, there is no need to give treatment. But for pregnant women, if the fetus is without GCK gene mutation, the risk of macrosomia and perinatal morbidity will increase. Therefore, it is necessary to lower the level of blood glucose.

【Key words】 Maturity-onset diabetes of the young 2; Diabetes mellitus; Glucokinase; Gene mutation

Fund program: National Specialty Construction of Clinical Projects (2011)

青少年发病的成年型糖尿病 (MODY) 是以胰岛功能缺陷、胰岛素分泌不足及胰岛相关抗体阴性为特征的常染色体显性遗传病。由葡萄糖激酶 (GCK) 基因突变所致的 MODY2 是其中最为常见的类型之一。目前对 MODY2 的唯一诊断标准为基因检测, 缺乏公认的临床标准来指导疾病诊疗。现总结近年来对此病新的认知及诊疗进展以协助临床工作。

1 流行病学及发病机制

MODY 是一种特殊类型的糖尿病, 是一种常染色体遗传病, 是单基因遗传性糖尿病最常见形式。MODY 可分为 13 种基因突变类型, 分别命名为 MODY1 ~ MODY13, 其中最常见突变类型为肝细胞核因子 1 α 突变所致的 MODY3 和 GCK 基因突变所致的 MODY2。MODY 在全球糖尿病总人数中约占 1%, 在中国糖尿病总人数中约占 1% ~ 2%^[1]。根据中国最新流行病学调查显示, 糖尿病的患病人数多

达 1.19 亿^[2]。由此, MODY 人数可能已超过 100 万且呈逐渐上升的趋势。

GCK 是由 465 个氨基酸组成的相对分子质量为 50 000 的单体蛋白, 是己糖激酶之一, 是糖代谢途径中的第一个限速酶, 可专一的将葡萄糖磷酸化为 6-磷酸葡萄糖, 其编码基因位于 7 号染色体短臂, 由 12 个外显子和 11 个内含子组成。研究发现, GCK 基因突变包括激活突变及失活突变, 激活突变导致持续性高胰岛素血症性低血糖, 完全性失活突变导致永久性新生儿糖尿病, 而部分性失活突变引起 MODY2, 在 MODY 患者中所占的比例约 10% ~ 60%^[3-4]。1992 年, Froguel 等^[5]首次报道 GCK 基因突变导致 MODY2, 至今为止已发现约 300 个致病突变, 且几乎在所有人种中均有报道。

GCK 主要存在于胰岛 β 细胞及肝细胞中。胰岛 β 细胞中的 GCK 受葡萄糖浓度调节, 被称为葡萄糖浓度感受器。血糖升高使 GCK 活性升高, 糖代谢加快, 同时产生大量 ATP, 使胰岛 β 细胞表面的 K^+ 通道关闭, Ca^{2+} 内流, 从而触发胰岛素释放入血。GCK 基因突变使 GCK 表达受损, 活性降低, 进而导致胰岛 β 细胞对葡萄糖的敏感性降低, 葡萄糖刺激胰

胰岛素分泌的阈值升高,胰岛素分泌减少。而肝脏中的GCK受胰岛素水平调节,血液中的胰岛素可激活肝细胞中的GCK,使葡萄糖转化为6-磷酸葡萄糖,从而促进肝糖原合成^[3]。若GCK基因突变,葡萄糖激酶表达受损,肝糖原合成减少,葡萄糖生成增多,出现高血糖表现。

2 MODY2 的临床特点

2.1 一般MODY2患者的临床特点 MODY2患者多无明显三多一少症状,仅表现为轻度空腹高血糖(小于8.3 mmol/L)或糖调节受损,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)显示2 h血糖增值不大于3 mmol/L,并在随后的数月或数年内呈持续稳定状态,糖化血红蛋白在正常高限或轻度上升(5.8%~7.6%)^[4]。Stride等^[6]对来自7个研究中心的245例MODY2患者进行研究后发现,此类患者空腹血糖为(6.8±0.8) mmol/L,餐后2 h血糖为(8.9±2.3) mmol/L,OGTT 2 h血糖增值为(2.1±2.3) mmol/L。李秀珍等^[7]对MODY2患者进行了为期两年半的随访后,观察到此类患者糖化血红蛋白波动在6.8%~7.1%。王志新等^[8]对MODY2患者的随访研究也得出类似结论。其可能机制为MODY2患者GCK基因突变导致酶活性部分丧失,但仍保存了近50%的正常功能,血糖升高使体内胰岛素代偿性分泌增加来限制高血糖恶化,使血糖维持在持续稳定范围,且升高的血糖水平在肾脏阈值以内,因此不会出现因尿糖排出而产生的多尿、多饮、多食、体重减少等症状。

MODY2为遗传性疾病,故患者多在出生时即携带突变基因,但临床上此病发病年龄范围较大,且无明确家族史。因为其起病隐匿而被忽略从而延误疾病诊断,患者多在常规体检时发现。其次,由于临床医生对此病缺乏认识,且患者胰岛细胞功能介于1型及2型糖尿病之间,同时具备两者的某些特点,从而导致多数患者在发现血糖升高时被误诊为1型糖尿病、2型糖尿病或糖调节受损。据统计,目前约36%的MODY2患者被误诊为1型糖尿病,51%被误诊为2型糖尿病而接受了错误的治疗及管理^[1]。

2.2 妊娠期MODY2患者临床特点 在妊娠期患者中,GCK基因突变不仅影响孕妇的血糖水平,还与胎儿的生长及妊娠相关风险密切相关。一项包含37例妊娠患者的回顾性分析显示,相对于无GCK突变基因的孕妇,MODY2患者流产几率较高^[9]。众所周知,胰岛素水平与胎儿宫内生长发育密切相关^[10-11]。Colom和Corcoy^[12]研究发现,未携带GCK突

变基因的新生儿出生时体重较平均值增加500 g以上,巨大儿发生风险极大。由于此类胎儿长期暴露于孕妇的高血糖环境,导致胎儿体内胰岛素代偿性分泌增加以拮抗升高的血糖,增加的胰岛素加速胎儿生长。若胎儿携带GCK突变基因,胎儿血糖水平与母亲相当,胎儿面临较小的血糖波动,故母亲的高血糖水平不会影响胎儿胰岛素分泌而导致体重改变。

3 MODY2 相关并发症

MODY2患者轻度升高的血糖水平多不会增加罹患糖尿病相关并发症及代谢综合征如高血压、高血脂、肥胖等疾病风险。一项在2型糖尿病、91例MODY2及正常对照组之间的横断面研究显示,MODY2患者微血管及大血管并发症发生率与对照组相比差异无统计学意义,而较2型糖尿病患者低。MODY2患者持续轻微高血糖49年后无影响视力的视网膜病变发生^[13]。Pruhova等^[14]对GCK基因突变患者及其正常一级亲属进行对比研究发现,两组间颈动脉内膜中层厚度、缺血性卒中及心肌梗死的发生概率差异均无统计学意义。Spégel等^[15]将MODY1~MODY3、2型糖尿病及健康人群的代谢性相关指标进行对比研究发现,MODY2患者的代谢指标与健康受试者相似,且具有比健康人群更低的游离脂肪酸及甘油三酯水平,从而延缓MODY2患者胰岛β细胞功能衰退,减少胰岛素抵抗及晚期并发症发病率。

4 MODY2 的诊断及治疗

如前所述,目前MODY2的诊断只有依靠基因检测,而无统一的临床诊断标准。由于目前临床工作者对MODY2认识的缺乏、对基因检测意识的薄弱以及检测价格的昂贵等原因导致基因检测不能作为一种常规的检验手段应用于临床,故迫切需要临床依据来指导疾病诊疗。

4.1 一般MODY2患者的诊断及治疗 来自13个国家的22位学者建议以下患者应行基因检测:(1)空腹血糖轻度升高且持续数月甚至数年,糖化血红蛋白轻度升高但极少超过7.5%。(2)OGTT 2 h血糖增值小于3 mmol/L。(3)父母中存在无并发症的“2型糖尿病”患者或没有糖尿病^[16]。Gandica等^[17]对939例1型糖尿病患者进行回顾性调查分析显示,若患者满足以下两个及以上标准,则GCK突变基因检测阳性率约为50%:(1)胰岛素自身抗体检测阴性。(2)当每日胰岛素供给量小于0.5 U/(kg·d)仍可

维持糖化血红蛋白 < 7%。(3) 连续三代家庭成员有糖尿病。对于上述标准的临床价值尚未可知,但可作为基因检测的参考指标指导临床工作。

Stride 等^[18]对 799 例 MODY2 患者进行随访后观察到:接受治疗与未接受治疗的患者相比,糖化血红蛋白水平相当;且终止治疗后监测糖化血红蛋白较治疗时也没有明显改变。同时,不恰当的胰岛素治疗还可诱发医源性体重增加和胰岛素抵抗等不良反应。故建议此类患者暂不予以降糖治疗。

4.2 妊娠期 MODY2 患者的诊断及治疗 MODY2 在妊娠糖尿病患者中约占 3%^[19]。妊娠期 MODY2 患者的识别尤为重要,因为其关系到胎儿的生长情况及妊娠风险大小,治疗及管理不同于其他形式的糖尿病。

Colom 和 Corcoy^[12]提出,妊娠妇女若出现以下情况则 GCK 基因突变风险极大:(1) 空腹血糖波动在 5.5 ~ 8 mmol/L 且持续稳定。(2) 孕期使用胰岛素但最终依靠饮食即可良好控制血糖。(3) OGTT 2 h 增值小于 4.6 mmol/L。(4) 一级亲属中存在持续轻度高血糖患者。Chakera 等^[20]对孕期 MODY2 与妊娠糖尿病的临床特征进行比较发现,体重指数小于 25 kg/m² 同时空腹血糖大于 5.5 mmol/L 的孕妇需警惕 MODY2。

MODY2 患者中,胎儿的生长情况取决于胎儿是否携带 GCK 突变基因。但是,产前胎儿基因型是未知的,而绒毛膜活检或羊膜穿刺术为有创性检查,可能继发宫内感染、早产、流产等风险,故目前提议使用超声连续监测胎儿腹围变化情况来指导治疗及管理,若腹围增长大于 75% 分位,则初步判定胎儿无 GCK 突变基因^[21-22]。

4.2.1 MODY2 患者但胎儿未携带 GCK 突变基因 若胎儿未携带 GCK 突变基因,则巨大儿和孕妇围产期并发症的发生风险增加,因此,积极降糖刻不容缓,应尽早开启强化胰岛素治疗。但外源性降糖物质会导致自身胰岛素分泌代偿性减少,此时,超生理剂量的胰岛素补给才可能使孕妇血糖降低至正常^[18]。但是,如此剂量的胰岛素会导致低血糖发生风险增加。因此,应尽早分娩以减少并发症风险。

4.2.2 MODY2 患者且胎儿携带 GCK 突变基因 Chakera 等^[22]对妊娠期 MODY2 且胎儿携带突变基因的患者进行随访观察后显示,孕期末予以任何降糖治疗,胎儿出生时体重在正常范围且孕期末发生任何代谢并发症。若胎儿携带 GCK 突变基因,有自身

胰岛素分泌不足基础,此时若降低孕妇血糖水平,反而使胎儿胰岛素分泌缺陷出现宫内生长迟缓,胎儿小于胎龄。所以,建议此类患者暂不予以降糖治疗。

综上所述,GCK 基因杂合突变所致的 MODY2,其临床特征为持续存在的轻度升高的空腹血糖且对降糖治疗不敏感。研究发现,不予以治疗多不会导致疾病进展,也不会增加相关并发症风险。因此,此类患者只需要饮食及运动干预而不需长期随访及启动降糖治疗。但对于妊娠期妇女,若胎儿未携带 GCK 突变基因,则巨大儿发生风险及妊娠期并发症风险增大,必须予以降糖治疗确保孕妇血糖维持在正常范围。由于 MODY2 患者的治疗及管理与管理与常规糖尿病患者不同,该病的明确诊断对患者的治疗、预后和遗传咨询有重要意义,应予充分重视。但由于基因检测尚不能作为常规检测方法,故迫切需要公认的临床诊断依据来指导临床工作,以期让 MODY2 患者得到规范的治疗及管理。

参 考 文 献

- [1] Anuk A, Catli G, Abac A, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28 (3-4): 251-263. DOI: 10.1515/jpem-2014-0384.
- [2] 刘丽梅. 青少年的成人起病型糖尿病的特点、基因诊断与转化医学 [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6 (1): 5-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.01.002.
- [3] 沈云峰, 翁建平. 葡萄糖激酶基因突变与功能学研究进展 [J]. 国际内科学杂志, 2008, 35 (12): 692-695.
- [4] Chakera AJ, Steele AM, Gloy AL, et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation [J]. Diabetes Care, 2015, 38 (7): 1383-1392. DOI: 10.2337/d14-2769.
- [5] Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. Nature, 1992, 356 (6365): 162-164.
- [6] Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load [J]. Diabetologia, 2002, 45 (3): 427-435.
- [7] 李秀珍, 刘丽, 梁翠丽, 等. 青少年发病的成年型糖尿病 2 型一家系 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52 (11): 867-871. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.11.017.
- [8] 王志新, 于淼, 郑佳, 等. 四例中国青少年的成人起病型糖尿病 2 型家系的临床与分子遗传学研究 [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6 (1): 21-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.01.005.
- [9] Bacon S, Schmid J, McCarthy A, et al. The clinical management

- of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213 (2): 236. e1-e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.04.037.
- [10] 王晓春,徐克前,刘惠宁,等. 胎儿宫内生长受限与胰岛素样生长因子-II 关系的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2002, 17 (6): 368, 383. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4411.2002.06.023.
- [11] 朱明慧. 血糖素及 C 肽与胎儿生长发育关系的研究[D]. 中山大学, 2006.
- [12] Colom C, Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010, 24 (4): 605-615. DOI: 10.1016/j.beem.2010.05.008.
- [13] Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia [J]. *JAMA*, 2014, 311 (3): 279-286. DOI: 10.1001/jama.2013.283980.
- [14] Pruhova S, Dusatkova P, Kraml PJ, et al. Chronic mild hyperglycemia in GCK-MODY patients does not increase carotid intima-media thickness [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 718254. DOI: 10.1155/2013/718254.
- [15] Spégel P, Ekholm E, Tuomi T, et al. Metabolite profiling reveals normal metabolic control in carriers of mutations in the glucokinase gene (MODY2) [J]. *Diabetes*, 2013, 62 (2): 653-661. DOI: 10.2337/db12-0827.
- [16] Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT, et al. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young [J]. *Diabetologia*, 2008, 51 (4): 546-553. DOI: 10.1007/s00125-008-0942-y.
- [17] Gandica RG, Chung WK, Deng L, et al. Identifying monogenic diabetes in a pediatric cohort with presumed type 1 diabetes [J]. *Pediatr Diabetes*, 2015, 16 (3): 227-233. DOI: 10.1111/pedi.12150.
- [18] Stride A, Shields B, Gill-Carey O, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia [J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (1): 54-56. DOI: 10.1007/s00125-013-3075-x.
- [19] Ellard S, Beards F, Allen LI, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria [J]. *Diabetologia*, 2000, 43 (2): 250-253.
- [20] Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, et al. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (5): 1230-1236. DOI: 10.2337/dc13-2248.
- [21] Hindmarsh PC, Geary MP, Rodeck CH, et al. Intrauterine growth and its relationship to size and shape at birth [J]. *Pediatr Res*, 2002, 52 (2): 263-268.
- [22] Chakera AJ, Carleton VL, Ellard S, et al. Antenatal diagnosis of fetal genotype determines if maternal hyperglycemia due to a glucokinase mutation requires treatment [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (9): 1832-1834. DOI: 10.2337/dc12-0151.

(收稿日期: 2015-08-15)

• 消息 •

2016 年第 4 期部分文题介绍

1. CXC 趋化因子配体 16 与糖尿病足病的相关性探讨 2. 低表达树突表达特异性 7 跨膜蛋白对人乳头状甲状腺癌细胞 IHH4 增殖、凋亡和侵袭的功能研究 3. 不同糖耐量人群血清 25-羟维生素 D₃ 水平及与胰岛细胞功能的关系 4. 尿脂联素与糖尿病肾病严重程度的相关性研究 5. 硒治疗自身免疫性甲状腺疾病的荟萃分析 6. 梨状窝瘘致颈部脓肿误诊为甲状腺炎 1 例 7. 脂肪组织慢性炎症反应和肥胖机制研究进展 8. 网膜素对心血管系统的影响 9. Betatrophin 与胰岛 β 细胞增殖及糖脂代谢的关系 10. 嘌呤能受体 P2X 对痛性糖尿病神经病变的调控作用 11. 雌激素及其受体与甲状腺癌的关系 12. 颈部淋巴结转移对甲状腺乳头状癌处理和预后的影响 13. 瘦素与男性不育症的相关性研究 14. 铬与 2 型糖尿病

本刊编辑部