

· 病例报告 ·

3 例青少年发病的成人型糖尿病病例报道及文献复习

束燕雯¹ 顾天伟² 沈山梅² 毕艳² 朱大龙^{1,2}¹中国医学科学院,北京协和医学院研究生院,南京鼓楼医院 210008;²南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科 210008

通信作者:朱大龙,Email:zhudalong@nju.edu.cn

Three cases of maturity onset diabetes of the young and literature review Shu Yanwen¹, Gu Tianwei², Shen Shanmei², Bi Yan², Zhu Dalong^{1,2}. ¹Nanjing Drum Tower Hospital, Graduate School of Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Science, Nanjing 210008, China; ²Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Zhu Dalong, Email: zhudalong@nju.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200729-07076

青少年发病的成人型糖尿病(maturity onset diabetes of the young, MODY)是一种由单个基因突变导致的特殊类型糖尿病。其特征性表现为:发病年龄早;常染色体显性遗传;至少5年内不依赖胰岛素治疗,无酮症倾向。迄今为止已发现14种基因与MODY有关,其中HNF1 α -MODY较为常见,笔者在此报道3例南京鼓楼医院内分泌科确诊的具有显著临床异质性的HNF1 α -MODY病例。

1 病例介绍

病例1:女性,26岁,因“发现血糖升高1个月”于2018年7月26日入院。患者1个月前因恶心、呕吐于当地医院就诊,测随机血糖17.4 mmol/L,尿常规示酮体+++,尿糖+++,糖化血红蛋白A1c(HbA1c)12.0%,胰岛自身抗体阴性,诊断为“糖尿病,糖尿病酮症”,强化降糖后应用门冬胰岛素30早10 U晚8 U皮下注射,联合沙格列汀5 mg,每日1次,及阿卡波糖50 mg,每日3次控制血糖,血糖控制一般,伴视物模糊、尿泡沫增多、四肢麻木。为进一步明确诊断并调整血糖来院就诊。患者有糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病及周围神经病变病史,出生发育史正常,母亲无妊娠期高血糖,无糖尿病家族史,已婚未育。查体:体重指数(BMI)20.47 kg/m²,无胰岛素抵抗体征(表1)。应用MODY概率计算器(MODY probability calculator, MPC)^[1]计算阳性预测值(PPV)为4.9%,基因测序发现HNF1 α 基因存在致病突变(图1及表2),既往已有文献报道,为热点突变^[2]。患者有眼科手术指征,继续应用胰岛素降糖治疗,随访期间因糖尿病视网膜病变于外院多

次行手术治疗,复查HbA1c 4.8%,无心慌、多汗等低血糖表现,在当地医师指导下调整胰岛素剂量。

病例2:女性,27岁,因“口干、多饮、多尿6年”于2019年3月13日门诊就诊。患者6年前因口干、多饮、多尿症状于当地医院就诊,测空腹血糖8.72 mmol/L,餐后2 h血糖14 mmol/L, HbA1c 5.9%,胰岛自身抗体阴性。诊断为“2型糖尿病”,初予以二甲双胍0.5g,每日3次降糖,血糖控制不佳,后改为四针方案(具体不详)。为进一步调整血糖来医院就诊。患者已婚已育,既往有脂肪肝病史,父亲及外祖父有糖尿病,患者父亲45岁时诊断为2型糖尿病,体型超重(BMI 26.26 kg/m²),通过饮食及运动降糖,测HbA1c 5.9%,空腹C肽1 793 pmol/L,餐后2 h C肽6 514 pmol/L,合并高甘油三酯(TG)血症(TG 9.01 mmol/L)。查体: BMI 26.31 kg/m²,腰围80 cm,臀围92 cm,无胰岛素抵抗体征。应用MPC计算PPV为75.5%,基因测序发现患者HNF1 α 基因存在致病突变,父亲突变阴性。调整降糖方案为格列齐特60 mg,每日1次联合二甲双胍1.0 g,每日2次,半年后随访空腹C肽1 269 pmol/L,餐后2 h C肽2 233 pmol/L, HbA1c 6.1%,随访期间未发生低血糖事件及糖尿病并发症, BMI及TG均较前降低。

病例3:女性,16岁,因“体检发现血糖升高4年”于2019年1月16日入院。患者4年前体检时发现空腹血糖10 mmol/L,当地医院查HbA1c 12.1%,胰岛自身抗体阴性,诊断“糖尿病”,予以胰岛素降糖(具体不详),后家属自行调整为二甲双胍

表 1 患者临床资料

项目	例 1	例 2	例 3
年龄(岁)	26	27	16
起病年龄(岁)	26	21	12
BMI(kg/m ²)	20.47	26.31	19.74
起病方式	酮症	“三多一少”症状	无症状
HbA1c(%)	7.5	5.4	12.1
尿糖(+/-)	+	+-	++++
空腹 C 肽(pmol/L)	210	743.4	651.3
餐后 2 h C 肽(pmol/L)	710	2 697	1 070
HOMA-IR	0.48	1.82	1.39
HOMA-β(%)	45.1	71.2	145.0
TG(mmol/L)	1.15	4.24	1.28
LDL-C(mmol/L)	2.55	2.09	1.34
HDL-C(mmol/L)	1.01	0.88	0.92
UACR(mg/g)	843.1	11.8	37.2

注:BMI:体重指数;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;HOMA-β:稳态模型评估-胰岛素分泌指数;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;UACR:尿微量白蛋白与肌酐比值

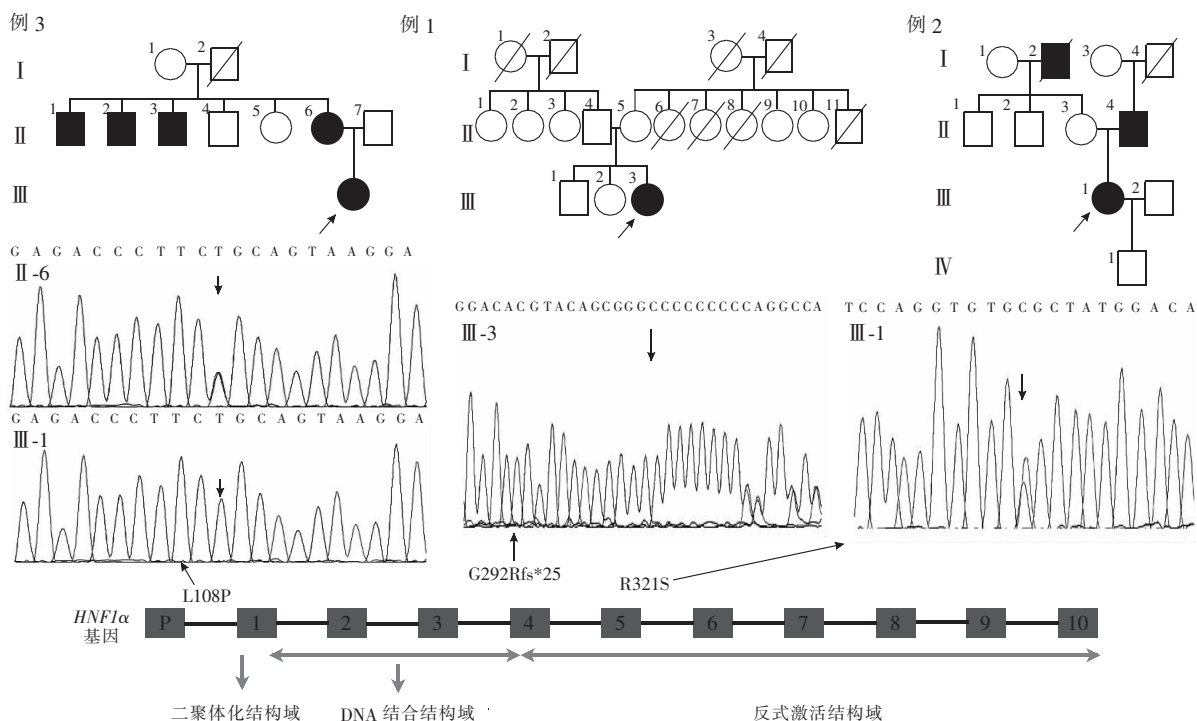
0.25 g,每日 3 次降糖,血糖未监测。复查空腹血糖 10.73 mmol/L, HbA1c 12.3%,为进一步调整血糖住院治疗。患者母亲、舅舅及表哥均有糖尿病,患者母亲体型偏瘦(BMI 18.8 kg/m²),43 岁时诊断糖尿病,口服二甲双胍降糖, HbA1c 6.5%,有血脂血症及席汉综合征,应用他汀类药物调脂、激素替代治疗。查体: BMI 19.74 kg/m²,腰围 73 cm,臀围 91 cm,无胰岛素抵抗体征。应用 MPC 计算患者 PPV

为 75.5%,基因测序发现患者 *HNF1α* 基因突变,母亲存在相同杂合突变。严密血糖监测下调整治疗为格列齐特 30 mg,每日 1 次口服,动态血糖监测葡萄糖平均值 8.3 mmol/L,标准差 2.5 mmol/L,变异系数 30.2%,无低血糖事件,平均葡萄糖波动幅度(MAGE)为 6.4 mmol/L。予以加强饮食及运动指导。

表 2 MPC 计算及基因检测结果

项目	例 1	例 2	例 3
PPV(%)	4.9	75.5	75.5
基因突变	c. 865dupC	c. 961C > A	c. 323T > C
氨基酸改变	p. G292Rfs * 25	p. R321S	p. L108P
正常人群中频率	0.00190	-	-
突变判读	移码突变 PVS + PS1 ^[3]	错义突变 PM2 + PP3	错义突变 PS1 ^[2] + PM2 + PP3
家系验证	未进行	父亲该位点无变异, 母亲未收样	父亲该位点无变异, 母亲该位点杂合变异

注:MPC:MODY 概率计算器;PPV:MODY 阳性预测值,对于起病 6 个月内应用胰岛素的人群而言,PPV > 5% 可建议行基因检测,对于起病 6 个月内未使用胰岛素的人群,PPV > 20% 时建议行基因检测;PVS:零效突变(移码突变),可致基因功能丧失;PS1:既往文献已有该位点致病性报道;PM2:在正常人群数据库中的频率为 -,为低频变异;PP3:生物信息学蛋白功能预测软件 SIFT、PolyPhen_2、REVEL 均预测为致病



注:箭头表示先证者;圆圈表示女性,方框表示男性,空心框表示血糖正常,实心框表示临床诊断糖尿病,斜杠为去世个体,例 3 中 III-1 及 II-6 存在相同突变。例 1~3 突变分别位于第 4 外显子、第 5 外显子、第 1 外显子编码区

图 1 患者家系谱及测序图

2 讨论

HNF1α 基因位于染色体 12q24.2, 其基因突变分布于启动子及 10 个外显子区, 大部分 (83%) 突变位于外显子 1~6^[4]。目前认为 *HNF1α* 基因突变通过单倍体不足及显性负效应导致 *HNF1α*-MODY 的发生, 其中前者可能是导致 MODY 发生的主要原因^[5]。*HNF1α* 突变不仅可致 β 细胞增殖减少, 还能影响葡萄糖转运、糖酵解以及葡萄糖刺激的 ATP 产生, 进而影响 ATP 敏感的钾离子通道开放, 导致细胞膜去极化减弱, 电压门控钙离子通道开放受到影响, 最终干扰胰岛素分泌, 导致 MODY 的发生^[6-7]。目前已存在超过 1 200 个家庭的 400 多个 *HNF1α* 基因突变^[8], 白种人中较常见, 亚洲人群相对少见。本文报道的例 1 及例 3 患者 *HNF1α* 基因突变既往已有文献报道, 其中例 1 患者 c. 865dupC 为热点突变, 在 *HNF1α* 突变中最为常见^[2], 且易产生自发突变, 中国一项研究中该突变占 *HNF1α* 基因突变的 37.5%^[9]。例 2 患者突变 c. 961C>A 既往未见报道, 患者父亲该位点未发生突变。

患者临床特征呈现较大差异, 考虑与既往治疗、病程、基因突变的位置及类型有关。3 例患者既往治疗方式不一, 血糖控制情况与糖尿病病程影响了高糖毒性作用时间, 但其中病程最短 (1 年) 的患者胰岛功能较差, 糖尿病并发症较多, 其临床异质性可能与基因突变的位置及类型关系更密切。在起病方式上, 约 25% 的 *HNF1α*-MODY 患者初期可出现典型的“三多一少”症状, 但大多数患者无上述临床表现, 仅出现餐后血糖升高^[10], 通常不伴有酮症。本文报道的例 1 患者以酮症起病, 这可能与 *HNF1α* 基因下调胰岛 β 细胞对葡萄糖转运蛋白-2、L-丙酮酸激酶、醛缩酶 B、α-酮戊二酸脱氢酶及线粒体解耦联蛋白 1 等蛋白表达, 引起糖利用障碍及生酮增加有关^[11]。此外, 治疗不当且依从性较差的个体也可能发生酮症酸中毒^[12]。研究提示, 起病时有临床症状的个体, 血糖、HbA1c 及 BMI 水平更高, 高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 水平更低, 且在较短病程后使用胰岛素的频率更高^[10]。在诊断年龄方面, *HNF1α* 突变的遗传外显率高, 63% 的携带者发病年龄小于 25 岁^[8]。影响二聚体化结构域或 DNA 结合结构域的突变患者起病年龄较低, 截短突变较错义突变患者起病年龄更低^[4]; 而宫内暴露 (突变由母亲遗传且存在妊娠期高血糖) 可致起病年龄提前约 12 年^[13]。本文报道的患者起病年龄 12~26 岁不等, 例 3 患者起病年龄最早, 12 岁起病, 其 *HNF1α* 基因的二聚体化结构域发生了错义突变 c. 323T>C, 患

者母亲存在相同突变。在家族史方面, 作为常染色体显性遗传病, MODY 患者通常有明确的糖尿病家族史, 数据提示 MODY 患者有家族史的概率比 1 型糖尿病 (T1DM) 高 20 倍以上, 部分 MODY 患者可能无糖尿病家族史, 考虑可能与以下因素有关: (1) *HNF1α*-MODY 新发突变的概率可能比预期更频繁^[14]。(2) 患者家属因临床症状及体征轻微未引起重视, 暂未诊断糖尿病。本文报道的例 1 患者无明确的糖尿病家族史, 且年轻起病、胰岛功能较差、酮症起病、体型瘦弱等临床表现与 T1DM 有重叠, 为诊断带来了一些挑战。因此, 临床上对于无糖尿病家族史、临床表现不典型的“T1DM 患者”, 仍需考虑到 MODY 的可能性。此外, 超重和肥胖的流行也为 MODY 的诊断带来了一定的挑战, 可以出现在任何糖尿病类型中^[15], MODY 亦不例外, 例 2 患者即表现为超重, BMI 26.31 kg/m²。因此, 超重、肥胖、胰岛素抵抗均不能作为 MODY 的排除条件。

HNF1α-MODY 患者胰岛功能较正常人群稍差, 但其胰岛功能下降是进行性的, 部分患者可出现严重的胰岛素分泌衰竭, 例 1 患者在诊断时已出现胰岛功能明显衰竭, 空腹 C 肽仅 210 pmol/L, 其严重临床表型考虑与以下因素相关: (1) 患者基因突变为零效突变, 蛋白功能丧失。(2) 患者诊断时间滞后, 未及时诊治导致其长时间高血糖水平, 葡萄糖毒性进一步促进了胰岛功能衰退。*HNF1α* 突变可引起近端肾小管重吸收葡萄糖减少, 肾脏葡萄糖阈值降低, 进而出现尿糖阳性, 且常早于 β 细胞胰岛素分泌缺陷^[2], 3 例患者均出现不同程度的尿糖阳性。*HNF1α*-MODY 患者通常伴有低超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、低载脂蛋白 M 水平以及低 HDL-C 水平, 但在部分患者, 由于同时存在炎症反应或代谢异常, 这些经典表现可能不存在^[15-16], 本文报道的 3 例患者 HDL-C 水平均偏低, 而例 2 患者甚至合并高甘油三酯血症。在并发症方面, *HNF1α*-MODY 患者微血管并发症的发生频率与 T1DM 及 2 型糖尿病 (T2DM) 患者相似, 例 1 患者已出现严重糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变等并发症。尽早明确诊断, 及时采取合理治疗, 对血糖控制、延缓并发症的发生发展、改善生活质量十分重要。

在治疗方面, *HNF1α*-MODY 患者大多对低剂量磺脲类药物敏感, 例 3 患者单用格列齐特降糖, 例 2 患者体型超重, 应用格列齐特联合二甲双胍降糖, 血糖均较前平稳, 例 1 患者因胰岛功能衰竭及手术需求未停用胰岛素治疗。非磺脲类促泌剂对 *HNF1α*-MODY 患者也有较好的降糖作用且低血糖风险更

低,胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂及二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂对 *HNF1α*-MODY 患者降糖效果尚可且并不增加低血糖事件,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂由于其不依赖胰岛素的降糖作用,也可用于 *HNF1α*-MODY 患者的联合治疗^[17]。部分突变患者可呈现出非典型的药物反应,携带 c. 1522G > A, c. 618G > A 及 c. 376C > G 突变的患者对磺脲类药物敏感性较差^[18-20]。因此,对新发突变患者进行磺脲类药物转化治疗需在严密血糖监测下进行,对磺脲类药物进行次数调整和剂量滴定后如仍出现低血糖现象,可考虑应用非磺脲类短效促泌剂治疗。对于合并超重、脂代谢异常、饮食控制较困难的患者,在治疗中保留磺脲类药物的同时,可以考虑联用二甲双胍、GLP-1 受体激动剂及 DPP-4 抑制剂、SGLT-2 抑制剂等降糖药物。而对于胰岛功能较差、临床表型偏向 T1DM,尤其是有手术需求的患者,不建议停用胰岛素治疗。由于 *HNF1α*-MODY 患者胰岛功能进行性减退,随着病程进展,最终需应用胰岛素。尽管考虑患者临床特点及转归的差异与突变位置及类型有关,其影响仍需进一步完善功能试验,尚不能指导具体治疗。鉴于 *HNF1α*-MODY 发病人数较少,目前药物治疗经验仍不充足,有待相关研究进一步探讨。

MODY 是异质性疾病,同一 MODY 亚型因突变基因不同,在临床特征及治疗转归上可表现出巨大差异,部分患者表现为非典型症状,这不仅给 MODY 的诊断带来一定挑战,也要求在治疗上更加注重个体化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (5): 1265-1272. DOI: 10. 1007/s00125-011-2418-8. Epub 2012 Jan 5.
- [2] Ellard S, Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young [J]. *Hum Mutat*, 2006, 27 (9): 8548-8569. DOI: 10. 1002/humu. 20357.
- [3] Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3) [J]. *Nature*, 1996, 384 (6608): 455-458. DOI: 10. 1038/384455a0.
- [4] Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, et al. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3 [J]. *Diabetes*, 2008, 57 (2): 503-508. DOI: 10. 2337/db07-0859.
- [5] Yabe SG, Nishida J, Fukuda S, et al. Expression of mutant mRNA and protein in pancreatic cells derived from MODY3- iPS cells [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (5): e217110. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0217110.
- [6] Dukes ID, Sreenan S, Roe MW, et al. Defective pancreatic beta-cell glycolytic signaling in hepatocyte nuclear factor-1alpha-deficient mice [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273 (38): 24457-24464. DOI: 10. 1074/jbc. 273. 38. 24457.
- [7] Pontoglio M, Sreenan S, Roe M, et al. Defective insulin secretion in hepatocyte nuclear factor 1 alpha-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101 (10): 2215-2222. DOI: 10. 1172/JCI2548.
- [8] Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, et al. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia [J]. *Hum Mutat*, 2013, 34 (5): 669-685. DOI: 10. 1002/humu. 22279.
- [9] Wang X, Wang T, Yu M, et al. Screening of HNF1A and HNF4A mutation and clinical phenotype analysis in a large cohort of Chinese patients with maturity-onset diabetes of the young [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56 (3): 281-288. DOI: 10. 1007/s00592-018-1232-x.
- [10] Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to Molecular anomalies of the HNF1A gene [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (8): E1346-E1351. DOI: 10. 1210/jc. 2011-0268.
- [11] 钮恩静,董冰子,刘方超,等. 酮症起病青少年发病的成年型糖尿病基因检测分析 [J]. *精准医学杂志*, 2019, 34 (5): 412-415. DOI: 10. 13362/j. jpm. 201905009.
- [12] Pruhoval S, Dusatkova P, Neumann D, et al. Two cases of diabetic ketoacidosis in HNF1A-MODY linked to severe dehydration: is it time to change the diagnostic criteria for MODY? [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (9): 2573-2574. DOI: 10. 2337/dc13-0058.
- [13] Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents [J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 Suppl 27: 47-63. DOI: 10. 1111/pedi. 12772.
- [14] Salzano G, Passanisi S, Mammi C, et al. Maturity onset diabetes of the young is not necessarily associated with autosomal inheritance: case description of a de novo HNF1A mutation [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10 (4): 1543-1548. DOI: 10. 1007/s13300-019-0633-3.
- [15] 肖建中. 特殊类型糖尿病非典型表现的认识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10 (9): 584-586. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2018. 09. 003.
- [16] 周姣姣,李鸿. MODY 研究新进展 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2013, 33 (4): 250-254. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2013. 04. 010.
- [17] Brunerova L, Rahelić D, Cieriello A, et al. Use of oral antidiabetic drugs in the treatment of maturity-onset diabetes of the young: a mini review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34 (1): 1-6. DOI: 10. 1002/dmrr. 2940.
- [18] SIGMA Type 2 Diabetes Consortium; Estrada K, Aukrust I, Bjørkhaug L, et al. Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a Latino population [J]. *JAMA*, 2014, 311 (22): 2305-2314. DOI: 10. 1001/jama. 2014. 6511.
- [19] Demol S, Leberthal Y, Bar-Meisels M, et al. A family with a novel termination mutation in hepatic nuclear factor 1a in maturity-onset diabetes of the young type 3 which is unresponsive to sulphonylurea therapy [J]. *Horm Res Paediatr*, 2014, 81 (4): 280-284. DOI: 10. 1159/000356925.
- [20] Tan C, Ang SF, Lim SC. Response to multiple glucose-lowering agents in a sib-pair with a novel HNF1A (MODY3) variant [J]. *Eur J Hum Genet*, 2020, 28 (4): 518-520. DOI: 10. 1038/s41431-019-0561-8.

(收稿日期:2020-07-29)

(本文编辑:刘欣)