

## “特殊类型糖尿病”专题

## · 综述 ·

## 妊娠期葡萄糖激酶基因突变导致的青少年发病的成人型糖尿病研究进展

徐映文 周红文

南京医科大学第一附属医院内分泌科 210029

通信作者:周红文, Email: drhongwenzhou@njmu.edu.cn

**【摘要】** 青少年发病的成人型糖尿病(MODY)是呈常染色体显性遗传的一种特殊类型糖尿病,因其表型与1型糖尿病和2型糖尿病相重叠,故常被误诊。其中,最常见的类型之一是MODY2,它是由葡萄糖激酶(GCK)基因突变引起的,因此被称为GCK-MODY。GCK-MODY患者的微血管和大血管并发症较少见,故普遍认为在非妊娠期不需要治疗。虽然针对GCK-MODY的诊疗策略已逐渐建立,但GCK-MODY患者孕期血糖的控制及胎儿的突变状态可能会影响妊娠结局,因此妊娠期GCK-MODY的治疗管理十分重要,值得探索。

**【关键词】** 青少年发病的成人型糖尿病;妊娠糖尿病;葡萄糖激酶

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210603-06005

**Recent progress in glucokinase-maturity-onset diabetes of the young in pregnancy** Xu Yiwen, Zhou Hongwen. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhou Hongwen, Email: drhongwenzhou@njmu.edu.cn

**【Abstract】** Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a cluster of monogenic diabetes classified in specific types of diabetes, inherited in an autosomal dominant manner. MODY is often underdiagnosed or misdiagnosed with type 1 or type 2 diabetes. MODY2, also known as GCK-MODY, is caused by disease-causing mutations in glucokinase, which usually characterized by mild hyperglycemia, low risks for macrovascular and microvascular complications, thus barely treated or even not recommended for treatment in females outside of pregnancy. However, many more considerations should be taken regarding GCK-MODY in pregnancy. Different combinations of genotype in GCK of both moms and infants make it even complex when reaching ideal blood glucose control and normal infant development. Therefore, the treatment and management of GCK-MODY in pregnancy is very important and worth exploring.

**【Keywords】** Maturity-onset diabetes of the young; Gestational diabetes mellitus; Glucokinase

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210603-06005

目前糖尿病已成为世界关注的公共卫生问题。除1型糖尿病(T1DM)和2型糖尿病(T2DM),越来越多的基因突变导致的特殊类型糖尿病被发现<sup>[1]</sup>。青少年发病的成人型糖尿病(MODY)是最常见的单基因型糖尿病,占有糖尿病诊断的1%~5%,目前为止,根据致病基因分14种亚型<sup>[2]</sup>。其中,最常见的类型之一是MODY2,占有MODY病例的15%~20%,它是由葡萄糖激酶(GCK)基因突变引起的,故被称为GCK-MODY<sup>[2]</sup>。GCK-MODY一般无

明显临床症状,表现为自出生起持续轻度的空腹高血糖(5.4~8.3 mmol/L),糖化血红蛋白轻度升高(小于40岁的患者为5.6%~7.3%,大于40岁的患者为5.9%~7.6%),而患者在非妊娠期血糖一直稳定在轻度升高范围,糖尿病的微血管和大血管并发症较少见,故多数观点认为在非妊娠期无需治疗<sup>[2]</sup>。至于妊娠期间GCK-MODY是否需要治疗,各研究观点不一。由于大多数患有GCK-MODY的患者未被确诊,因此有关妊娠期GCK-MODY的临床诊

疗经验非常有限,而胎儿基因型也决定了胎儿对母体高血糖的反应,从而影响妊娠结局<sup>[3]</sup>。因此,为探讨妊娠期 GCK-MODY 的诊疗策略,本文将对妊娠期 GCK-MODY 的研究进展进行综述。

## 1 GCK-MODY 概述

MODY 是一种常染色体显性遗传的单基因糖尿病<sup>[4]</sup>,其中最常见类型之一是 GCK-MODY。2019 年的一项研究指出,GCK-MODY 在中国糖尿病人群中的估计患病率为 1.3%<sup>[5]</sup>。

GCK 存在于肝细胞、胰岛  $\beta$  细胞和  $\alpha$  细胞中,是葡萄糖代谢的第一步反应中的限速酶,可催化葡萄糖磷酸化形成 6-磷酸葡萄糖<sup>[6]</sup>。一方面,GCK 对胰岛素的释放具有重要作用<sup>[6]</sup>。当血糖的浓度升高时,胰岛  $\beta$  细胞中的 GCK 活性增强,促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,从而降低血糖<sup>[6]</sup>。而在 GCK-MODY 患者中,由于 GCK 基因突变使葡萄糖激酶的活性降低,胰岛  $\beta$  细胞对葡萄糖的敏感性降低,葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少,从而提高了胰岛素的分泌阈值<sup>[6]</sup>。因此,与对照组相比,GCK-MODY 患者空腹血糖值较高<sup>[2]</sup>。另一方面,GCK 控制肝细胞对葡萄糖的摄取与利用,GCK 活性增强,促进肝脏葡萄糖磷酸化,使肝糖原合成能力增加,GCK 基因突变的患者会出现糖原的合成和储存减少,可能导致 GCK-MODY 患者的高血糖<sup>[2]</sup>。

GCK-MODY 的确诊依赖基因检测,对于非妊娠人群,可以采用已建立的筛选标准[空腹血糖 5.5 ~ 8.0 mmol/L,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)空腹和 2 h 血糖之间的增加值 < 4.6 mmol/L]进行临床筛查,该标准检测非妊娠期 GCK-MODY 的敏感性为 98%<sup>[1]</sup>。

## 2 妊娠期 GCK-MODY 的流行病学

由于妊娠期 GCK-MODY 与普通妊娠糖尿病(GDM)治疗方法不同,故两者的鉴别诊断至关重要。2014 年,在大西洋 GDM 队列中,Chakera 等<sup>[7]</sup>提出了妊娠期 GCK-MODY 特定筛查标准(NSC),即联合产前 OGTT 空腹血糖  $\geq 5.5$  mmol/L 和孕前体重指数(BMI) < 25 kg/m<sup>2</sup> 作为 GDM 患者进行 GCK-MODY 基因检测的筛查标准。Kleinberger 等<sup>[8]</sup>分析了一组凯尔族孕妇的临床特征及基因诊断结果,他们估计 GCK-MODY 在 GDM 中的患病率为 0.93%,在这一人群中,NSC 筛查标准在区分 GCK-MODY 和 GDM 方面的敏感性为 68%,特异性为 96%。

悉尼大学的 Rudland 等<sup>[9]</sup>随后在凯尔族、东南

亚和印度孕妇中验证了 NSC 筛查标准,他们估计 GCK-MODY 在 GDM 中的患病率为 1%,其中凯尔族妇女的特定种族患病率为 1.4% ~ 2.7%,印度妇女为 1% ~ 1.9%。该研究中 NSC 筛查标准敏感性为 75%,特异性为 96.1%。虽然他们利用 NSC 标准正确识别了所有的凯尔族妇女,但一名印度妇女由于超重被遗漏<sup>[9]</sup>。并且,到目前为止,仍没有指南或专家共识明确妊娠期 GCK-MODY 的筛查诊断标准,所以,不同种族人群 GCK-MODY 在 GDM 中的准确患病率,以及 NSC 筛查标准在多种族人口中的适用性仍需更多研究证明<sup>[10]</sup>。

## 3 GCK-MODY 对妊娠结局的影响

GCK-MODY 的独特之处在于,患者妊娠的结局取决于母体和胎儿的突变状态。然而,产前检测并不常规筛查 MODY,且胎儿的突变状态往往是未知的,这给妊娠期 GCK-MODY 的妊娠结局判断带来困难。根据母体和胎儿的突变状态,应考虑 3 种可能的情况:

3.1 母亲携带 GCK 突变,胎儿不携带 未遗传 GCK 突变的胎儿受到母亲轻度高血糖的影响,反应性地增加胰岛素分泌,导致出生体重增加<sup>[11]</sup>,巨大儿的危险增加<sup>[12]</sup>。2019 年日本的一项研究发现 GCK 突变妇女所生的未携带 GCK 突变的胎儿的出生体重显著高于携带突变胎儿( $P=0.003$ )<sup>[13]</sup>。2021 年, López Tinoco 等<sup>[14]</sup>针对 34 例 GCK-MODY 妇女 99 次妊娠中的 62 例存活子代进行了研究,他们比较了携带 GCK 突变( $n=39$ )和未携带突变( $n=23$ )子代的临床结局。研究表明,未携带突变的后代在出生体重、大于胎龄儿(LGA)和剖腹产(CS)率上明显高于携带突变的后代[( $4.0 \pm 0.7$ ) kg 比 ( $3.4 \pm 0.4$ ) kg,  $P=0.001$ ; 15 (65%) 比 5 (13%),  $P=0.00006$ ; 17 (74%) 比 11 (28%),  $P=0.001$ ]。

3.2 母亲和胎儿均携带 GCK 突变 当胎儿携带 GCK 突变时,胎儿与母亲同样具有较高的高血糖设定值,因此不会像未携带 GCK 突变的胎儿那样过度分泌胰岛素,高血糖被认为是“正常的”,胎儿出生体重不会受到影响。在上述 2019 年日本的研究中,GCK 突变母亲的携带突变的胎儿出生体重为 ( $2713 \pm 551$ ) g,低于未携带突变的胎儿组<sup>[13]</sup>。

3.3 胎儿携带 GCK 突变,母亲不携带 研究表明,当胎儿遗传了父亲的 GCK 突变,而母亲不携带时,胎儿的体重比不携带突变的后代低 400 g<sup>[15]</sup>。其机制可能是 GCK 基因突变的胎儿胰岛素分泌阈值较

高,在母亲血糖正常的情况下,胎儿胰岛素分泌减少,导致胰岛素介导的生长发育减慢<sup>[15]</sup>。2018 年一项针对 *GCK* 基因变异后代的研究显示,遗传自父亲的基因突变组的胎儿出生体重明显低于遗传自母亲的基因突变组的胎儿<sup>[16]</sup>。并且,遗传自父亲的基因突变组的小于胎龄儿(SGA)病例较多(43%比10%)<sup>[16]</sup>。

上述 3 种情况表明,患有 *GCK-MODY* 的母亲的高血糖可以平衡胎儿中 *GCK* 突变的影响,而在母体是非 *GCK-MODY* 的情况下,子宫内血糖正常,遗传自父亲的 *GCK* 突变的胎儿会出现低胰岛素血症,可能导致胎儿生长减慢<sup>[16]</sup>。

#### 4 妊娠期 *GCK-MODY* 的管理

**4.1 产前咨询** 对于高度怀疑 *GCK-MODY* 的妇女,有必要对其及家人进行基因诊断,且最好在孕前进行<sup>[3]</sup>。1 型或 2 型糖尿病妊娠前 3 个月的高血糖可能会导致胎儿畸形、胎儿先天性异常或流产,然而,轻度高血糖对早期妊娠期 *GCK-MODY* 胎儿的影响尚不清楚<sup>[3]</sup>。一项观察性研究显示,*GCK-MODY* 患者的流产率更高(33%比15%)<sup>[17]</sup>。然而,这些结果并没有在其他研究中得到重复。

考虑到风险,不推荐使用仅以检测胎儿基因型为目的的侵入性取样<sup>[18]</sup>。通过从母体血浆中提取细胞游离循环 DNA (cfDNA) 进行无创产前基因检测为确定胎儿基因型提供了一个新的选择<sup>[18]</sup>。然而,到目前为止,尚无有关在 *GCK-MODY* 患者妊娠期情况下使用 cfDNA 进行无创产前基因检测的指南或专家共识。

**4.2 妊娠期血糖管理** 研究建议指出,自妊娠 26 周起,应每 2 周进行一次胎儿超声检查,腹围超过第 75 百分位表明胎儿存在发育加速<sup>[19-20]</sup>。如果检测到胎儿生长加速,表明胎儿不携带 *GCK* 突变,推荐胰岛素治疗以降低巨大儿的风险,且应在 38 周诱导

分娩<sup>[12]</sup>。若未见胎儿生长加速,则可推断胎儿遗传了 *GCK* 突变,不存在巨大儿的风险,故不需治疗<sup>[12]</sup>。在 2 例因其他原因而进行侵入性取样的病例中,证实胎儿遗传了 *GCK* 突变,2 例母亲都没有接受高血糖治疗,新生儿出生体重正常,无围生期并发症<sup>[3]</sup>。然而,如存在妊娠前超重,或妊娠后期体重过度增加,使用胎儿超声测量来指导治疗会变得不那么可靠,使临床处理进一步复杂化<sup>[20]</sup>。

2015 年, Bacon 等<sup>[17]</sup> 对 12 例 *GCK-MODY* 妇女 56 次妊娠中的 41 例存活子代进行了研究。在该队列中,26.6% 的孕妇平均在妊娠 14 周开始使用胰岛素<sup>[17]</sup>。在未携带 *GCK* 突变的胎儿中,母亲接受胰岛素治疗的巨大儿的发生率为 33.3%,低于未接受胰岛素治疗组的 62.5%,但这一差异没有统计学意义<sup>[17]</sup>。在携带 *GCK* 突变的后代( $n=3$ )中,胰岛素治疗组没有观察到小于胎龄儿或胰岛素治疗的显著不良反应<sup>[17]</sup>。作者的结论是,建议所有 *GCK-MODY* 的妇女都应在妊娠早期接受胰岛素治疗,因为目前还不清楚胎儿基因型是否可以准确预测,或妊娠晚期启动胰岛素是否可以预防巨大儿<sup>[17]</sup>。然而,芝加哥大学单基因糖尿病中心的研究提示,在 *GCK-MODY* 妇女怀孕期间使用胰岛素治疗可能会导致严重的低血糖<sup>[3]</sup>。

悉尼大学 Rudland 等<sup>[21]</sup> 提出了根据胎儿基因型对 *GCK-MODY* 孕妇的处理方法(表 1)。

遗憾的是,支持这些建议的数据有限,并且有研究对这种方法提出了质疑。2021 年 López Tinoco 等<sup>[14]</sup> 的研究发现胎儿未携带 *GCK* 突变组的母亲接受胰岛素治疗不会降低大于胎龄儿百分比,且与较早的出生胎龄有关。Spyer 等<sup>[15]</sup> 比较了接受饮食控制和采用胰岛素治疗的妇女的妊娠结局,发现胎儿出生体重无统计学显著差异<sup>[15]</sup>。然而,接受胰岛素治疗的妇女往往更早分娩,且有更高的引产率和助产

表 1 根据胎儿基因型对 *GCK-MODY* 孕妇的处理方法

| 胎儿 <i>GCK</i> 基因型  | 母胎互作              | 如果产妇高血糖得不到治疗,新生儿预后预测             | 管理建议   |
|--------------------|-------------------|----------------------------------|--|
| 已知有 <i>GCK</i> 突变  | 胎儿血糖值和母亲一样高       | 正常出生体重                           | 不治疗产妇高血糖<br>胰岛素治疗可能会降低出生体重   |
| 已知没有 <i>GCK</i> 突变 | 母体高血糖刺激胰岛素介导的胎儿生长 | 出生体重增加<br>巨大儿、剖宫产、新生儿低血糖<br>风险增加 | 胰岛素治疗<br>考虑在妊娠 38 周分娩  |
| 基因型未知              | 未知                | 未知                               | 初期不使用胰岛素<br>妊娠 26 周开始,每 2 周做 1 次胎儿超声检查,如果胎儿腹围加速至第 75 百分位,应用胰岛素治疗,并考虑在妊娠 38 周分娩 |

注:*GCK*:葡萄糖激酶基因;*GCK-MODY*:葡萄糖激酶基因突变导致的青少年发病的成人型糖尿病

率<sup>[15]</sup>。作者得出结论,胎儿出生体重主要是由胎儿基因型决定的,而不是由胰岛素治疗所决定,这反映了胎儿 GCK 突变对其胰岛素分泌存在巨大影响<sup>[15]</sup>。

4.3 产后处理及对后代的长期影响 既往证据表明,当后代在子宫内时,母亲的糖尿病会导致后代的β细胞功能障碍和葡萄糖不耐受<sup>[3]</sup>。然而,在 2 项针对 GCK-MODY 孕妇的研究中,在子宫内暴露于相对轻微的高血糖并没有影响未遗传 GCK 突变的胎儿成年期的糖耐量、胰岛素敏感性、血压或血脂,且没有证据表明其β细胞功能或葡萄糖耐量改变,该研究的发现反映了后代对进行性β细胞功能障碍缺乏遗传易感性<sup>[3]</sup>。

大多数在妊娠期首次诊断的糖尿病是妊娠期糖尿病,或是预先存在的 1 型或 2 型糖尿病,所以了解 MODY 将有助于正确诊断那些有非典型特征的患者<sup>[22]</sup>。GCK-MODY 是一种独特的单基因型糖尿病亚型,稳定、轻度的空腹高血糖且无微血管并发症史常提示 GCK-MODY,虽然临床表型较轻,但对妊娠有重要意义<sup>[22]</sup>。了解母胎 GCK 基因型相互作用对于优化母胎结局至关重要。目前的证据表明,针对妊娠期 GCK-MODY 的治疗应该是个体化的,并且要针对胎儿生长的具体情况进行决策。如果胎儿生长正常或有生长减缓的迹象,孕妇可以通过饮食及生活方式管理,密切监测血糖情况,避免胰岛素或药物治疗。对于有证据表明生长加快的胎儿,应该有针对性地降低血糖水平,至于胰岛素应用的策略,仍有待更多临床研究的验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY) [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12: 50. DOI: 10. 1186/s13098-020-00557-9.
- [2] Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1047-1056. DOI: 10. 2147/DMSO. S179793.
- [3] Dickens LT, Naylor RN. Clinical management of women with monogenic diabetes during pregnancy [J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(3): 12. DOI: 10. 1007/s11892-018-0982-8.
- [4] 周媛,王胜楠,廖琳. 青少年发病的成年型糖尿病 2 型 (MODY2) 的诊疗进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(2): 364-367. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-4287. 2020. 02. 054.
- [5] Ma Y, Han X, Zhou X, et al. A new clinical screening strategy and prevalence estimation for glucokinase variant-induced diabetes in an adult Chinese population [J]. *Genet Med*, 2019, 21(4): 939-947. DOI: 10. 1038/s41436-018-0282-3.
- [6] 胡玉玺,陈永收,任一鑫,等. 治疗 2 型糖尿病的在研新药——葡萄糖激酶激动剂 HMS552 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(6): 1-5. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2020. 06. 001.
- [7] Chakera AJ, Spyder 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.
- [8] Kleinberger JW, Maloney KA, Pollin TL. The genetic architecture of diabetes in pregnancy: implications for clinical practice [J]. *Am J Perinatol*, 2016, 33(13): 1319-1326. DOI: 10. 1055/s-0036-1592078.
- [9] Rudland VL, Hinchcliffe M, Pinner J, et al. Identifying glucokinase monogenic diabetes in a multiethnic gestational diabetes mellitus cohort: New Pregnancy Screening Criteria and Utility of HbA1c [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(1): 50-52. DOI: 10. 2337/dc15-1001.
- [10] Bhargava A, Siddiqui S, Waghmare S, et al. Comment on Rudland et al. Identifying glucokinase monogenic diabetes in a multiethnic gestational diabetes mellitus cohort: new pregnancy screening criteria and utility of HbA1c. *Diabetes Care*, 2016; 39: 50-52 [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(1): e6. DOI: 10. 2337/dc15-1537.
- [11] Kopacz-Petranyuk K, Brandt-Varma A, Buraczewska M, et al. Neonatal outcome and diabetes course in children with GCK-MODY born from women with GCK-MODY [J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2018, 24(4): 167-173. DOI: 10. 5114/pedim. 2018. 83362.
- [12] Monsonego S, Clark H, Karovitch A, et al. Management and outcomes of Maturity-Onset Diabetes of the young in pregnancy [J]. *Can J Diabetes*, 2019, 43(8): 647-654. DOI: 10. 1016/j. cjd. 2019. 07. 004.
- [13] Hosokawa Y, Higuchi S, Kawakita R, et al. Pregnancy outcome of Japanese patients with glucokinase-maturity-onset diabetes of the young [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(6): 1586-1589. DOI: 10. 1111/jdi. 13046.
- [14] López Tinoco C, Sánchez Lechuga B, Bacon S, et al. Evaluation of pregnancy outcomes in women with GCK-MODY [J]. *Diabet Med*, 2021, 38(6): e14488. DOI: 10. 1111/dme. 14488.
- [15] Spyder G, Macleod KM, Shepherd M, et al. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation [J]. *Diabet Med*, 2009, 26(1): 14-18. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2008. 02622. x.
- [16] Bitterman O, Tinto N, Franzese A, et al. Glucokinase deficit and birthweight: does maternal hyperglycemia always meet fetal needs? [J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(12): 1247-1250. DOI: 10. 1007/s00592-018-1198-8.
- [17] 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. e1-7. DOI: 10. 1016/j. ajog. 2015. 04. 037.
- [18] Bianchi DW, Chiu RWK. Sequencing of circulating cell-free DNA during pregnancy [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(5): 464-473. DOI: 10. 1056/NEJMr1705345.
- [19] Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, et al. Gestational diabetes mellitus: a harbinger of the vicious cycle of diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5003. DOI: 10. 3390/ijms21145003.
- [20] Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202183. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0202183.
- [21] Rudland VL. Diagnosis and management of glucokinase monogenic diabetes in pregnancy: current perspectives [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1081-1089. DOI: 10. 2147/DMSO. S186610.
- [22] Dickens LT, Letourneau LR, Sanyoua M, et al. Management and pregnancy outcomes of women with GCK-MODY enrolled in the US Monogenic Diabetes Registry [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(4): 405-411. DOI: 10. 1007/s00592-018-1267-z.

(收稿日期: 2021-06-03)