

## “特殊类型糖尿病”专题

## · 综述 ·

## 青少年发病的成人型糖尿病的妊娠期管理

欧杨 周怡昆

云南省第一人民医院内分泌代谢科, 昆明理工大学附属医院 650032

通信作者: 周怡昆, Email: yikunzhou24@sina.com

【摘要】 青少年发病的成人型糖尿病(MODY)是单基因糖尿病最常见的类型,目前缺乏妊娠期间管理的数据,妊娠期的治疗面临许多挑战。其类型、胎儿和母体基因型以及母体血糖控制对妊娠结局有重要影响。对于妊娠前接受磺脲类药物且血糖控制良好的肝细胞核因子(*HNF*)1 $\alpha$ 突变所致的MODY(*HNF1 $\alpha$* -MODY)和*HNF4 $\alpha$* 突变所致的MODY(*HNF4 $\alpha$* -MODY)孕妇,妊娠后可继续予以磺脲类药物直至孕中期转为胰岛素治疗,并建议*HNF4 $\alpha$* -MODY孕妇在胎儿足月后尽早结束妊娠,而葡萄糖激酶基因(*GCK*)突变所致的MODY(*GCK*-MODY)孕妇的治疗取决于胎儿是否携带*GCK*突变,若胎儿携带*GCK*基因突变,则建议该患者不予以降糖治疗;反之,则尽早开启胰岛素治疗。

【关键词】 青少年发病的成人型糖尿病;妊娠;单基因糖尿病

基金项目: 云南省糖尿病研究中心内设研究机构课题(2018NS0262); 云南省临床医学中心开放项目(2019LCZXKF-NM02); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(202001AY070001-119)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210622-06062

**Gestational management of maturity-onset diabetes of the young** Ou Yang, Zhou Yikun. Department of Endocrinology and Metabolism, the First People's Hospital of Yunnan Province, the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, China

Corresponding author: Zhou Yikun, Email: yikunzhou24@sina.com

【Abstract】 Maturity-onset diabetes of the young(MODY) is the most common type of monogenic diabetes. At present, there is less data on the management of women with MODY during pregnancy, so the treatment in pregnancy is facing many challenges. Types of MODY, fetal and maternal genotypes, maternal blood glucose control have important effects on pregnancy outcome. The patients with *HNF1 $\alpha$* -MODY or *HNF4 $\alpha$* -MODY receiving sulfonylureas before pregnancy and have good blood glucose control after pregnancy can continue sulfonylureas until the second trimester of pregnancy and switch to insulin therapy. It is suggested that pregnant women with *HNF4 $\alpha$* -MODY should terminate their pregnancy as early as possible after the full term of the fetus. The treatment of pregnant women with *GCK*-MODY depends on fetus status of the *GCK* gene mutation. If the fetus carries the *GCK* gene mutation, it is recommended that the patients should not be given hypoglycemic treatment; On the contrary, insulin therapy should be started as soon as possible.

【Keywords】 Maturity-onset diabetes of the young; Pregnancy; Monogenic diabetes

**Fund program:** Project of Research Institutes in Yunnan Diabetes Research Center (2018NS0262); The Opening Project of Yunnan Clinical Medicine Center (2019LCZXKF-NM02); The Yunnan Provincial Department of Science and Technology-Kunming Medical University Joint Special Project on Applied Basic Research (202001AY070001-119)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210622-06062

单基因糖尿病是指一组由 $\beta$ 细胞发育、功能或胰岛素信号通路中起关键作用的单个基因突变导致的异质性遗传性疾病。这些突变导致 $\beta$ 细胞功能

障碍、葡萄糖敏感性或胰岛素分泌异常,并最终导致糖尿病。单基因糖尿病以青少年发病的成人型糖尿病(MODY)最常见,占糖尿病的1%~2%。至少有

14 种已知的 MODY, 其中 MODY1 到 MODY3 占 85%。MODY 容易被误诊为 1 型糖尿病或者 2 型糖尿病, 基因诊断可明确诊断指导实施个体化的治疗, 如青少年起病的成年型糖尿病 2 型 (MODY2) 即 GCK-MODY, 不需要药物治疗; 肝细胞核因子 (HNF) 1 $\alpha$  基因突变致 MODY (HNF1 $\alpha$ -MODY) 即 MODY3, HNF4 $\alpha$  基因突变致 MODY 即 MODY1, 这两种类型则使用低剂量磺脲类药物治疗即可。

虽然 MODY 的管理已经很成熟, 然而, 目前缺乏妊娠期间管理的数据, 也还没有相应的孕期管理指导方针。在合并妊娠时, 不论 MODY 的类型, 胎儿和母体基因型以及母体血糖控制均可对妊娠结局有重要影响。因此, 本文综述了妊娠期 MODY 的临床表现、近期研究证据, 为 MODY 怀孕期间管理提供建议。

## 1 GCK-MODY

**1.1 GCK-MODY 的患病率、病理生理学和临床特征** GCK-MODY 是最常见的 MODY 类型之一, 人群患病率为 1.1/1 000 (0.1%)<sup>[1]</sup>。它是由 GCK 基因杂合突变所引起的, 保留了部分葡萄糖激酶 (GCK) 活性, 故 GCK-MODY 患者常表现为轻度、非进展的空腹高血糖<sup>[2]</sup>, 通常不需要治疗, 仅需饮食控制即可。妊娠期首次发现的高血糖通常被诊断为妊娠糖尿病 (GDM), 但其中包括了一部分未确诊的 GCK-MODY。能够区分妊娠期 GCK-MODY 和 GDM 很重要, 因为孕期和孕后的血糖处理有所不同。在 GDM 妇女中, GCK-MODY 的患病率为 0.4% ~ 1%<sup>[3-4]</sup>。妊娠期 GCK-MODY 的临床特点包括: (1) 妊娠前、妊娠中、妊娠后持续性空腹高血糖 (5.5 ~ 8.0 mmol/L); (2) 妊娠前、妊娠中或妊娠后 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 的 2 h 增量 < 4.6 mmol/L; (3) 有 2 型糖尿病病史, 空腹高血糖 ( $\geq 5.5$  mmol/L) 或一级亲属 GDM (但无家族史不能排除诊断)<sup>[5]</sup>。

**1.2 GCK-MODY 对妊娠结局的影响** GCK-MODY 对胎儿的影响取决于母体和胎儿的基因突变状态。该病的遗传方式为常染色体显性遗传, 若父母中任何一方患有 GCK-MODY, 则胎儿的患病风险为 50%。胎儿的 GCK 基因突变状态在很大程度上决定了胎儿的生长<sup>[6]</sup>。因此, 会出现 3 种可能的情况: (1) GCK 突变母亲的未突变胎儿: 若母亲患有 GCK-MODY 而胎儿未受影响, 胎儿在子宫内会出现高胰岛素血症以应对母亲的轻度高血糖, 高胰岛素

血症导致出生体重增加和巨大儿的风险增加<sup>[6-7]</sup>。(2) GCK 突变母亲的 GCK 突变胎儿: 当 GCK 突变同时存在, 胎儿与母亲分享更高的高血糖调定点, 高血糖被视为“正常”, 因此, 不会出现未受累胎儿分泌过多的胰岛素的情况, 生长和出生体重不会受到影响。(3) 正常母亲的 GCK 突变胎儿: 若母亲正常, 而从父亲处遗传 GCK 突变的胎儿, 与未遗传突变的胎儿相比, 胎儿体重明显降低<sup>[6]</sup>, 小于胎龄儿 (SGA) 的病例较多, 且出生体重明显低于从母亲遗传突变组<sup>[8]</sup>。另外, GCK-MODY 孕妇高血糖对流产率的影响结论不一致, 也需要进一步证实<sup>[9-10]</sup>。

**1.3 GCK-MODY 妊娠期治疗及管理** 妊娠期 GCK-MODY 的治疗同样应基于胎儿的突变状态即基因型。若胎儿携带 GCK 基因突变, 则建议该类孕妇不予以降糖治疗; 反之, 则尽早开启胰岛素治疗<sup>[2]</sup>。(1) 对于未突变胎儿, 存在出生体重增加和巨大儿的风险<sup>[11]</sup>, 因此建议进行胰岛素治疗。(2) 存在 GCK 突变胎儿, 若进行积极的胰岛素治疗可能会减少胎儿胰岛素分泌, 进而对胎儿生长产生负面影响<sup>[6-7]</sup>, 并有潜在导致 SGA 危害, 应避免不必要的胰岛素治疗<sup>[6,9]</sup>。

因此, 确定胎儿的 GCK 基因突变状态十分重要。当胎儿突变状态未知时, 胎儿生长可用于指导母体血糖指标的管理<sup>[12]</sup>。孕中期胎儿生长监测被用来推断胎儿基因型。不建议 GCK-MODY 孕妇在妊娠前或妊娠早期使用胰岛素。从妊娠 26 周开始, 应每 2 周进行一次胎儿超声检查, 当监测到胎儿腹围大于第 75 百分位时考虑胎儿存在生长加速, 提示胎儿没有携带 GCK 突变, 建议使用胰岛素治疗以降低巨大儿的风险, 并应在 38 周时诱导分娩<sup>[5,13-14]</sup>。产后可停胰岛素治疗, 通常饮食控制即可。如果没有发现胎儿生长加速, 可以推断胎儿遗传了 GCK 突变, 不会有巨大儿的风险, 因此不需要治疗<sup>[13]</sup>。对于父源性来源的胎儿 GCK 突变因存在低体重风险, 是否需要治疗, 目前暂无相关研究报道。

## 2 HNF1 $\alpha$ -MODY

**2.1 HNF1 $\alpha$ -MODY 的患病率、病理生理学和临床特征** HNF1 $\alpha$ -MODY 是最常见的 MODY, 占 65%。在妊娠期的患病率约为 1%。它是由 HNF1 $\alpha$  基因突变导致  $\beta$  细胞功能进行性下降和胰岛素分泌减少所引起。HNF1 $\alpha$ -MODY 患者通常在青春期早期起病, 一般不伴有肥胖。早期的空腹血糖通常正常, 葡萄糖耐量试验结果异常<sup>[14]</sup>, 表现为进行性葡萄糖

调节障碍,随后空腹血糖也可发生异常<sup>[15]</sup>。

**2.2 *HNF1α*-MODY 对妊娠结局的影响** 在受 *HNF1α*-MODY 影响的妊娠中,主要决定胎儿结局的是母体血糖控制而不是胎儿突变状态。流产率也与一般人群相当,均为 15%<sup>[9]</sup>。

**2.3 *HNF1α*-MODY 妊娠期治疗及管理** 磺脲类药物是妊娠期以外 *HNF1α*-MODY 的一线治疗药物<sup>[16]</sup>,但在妊娠期使用的研究有限。在妊娠的前 3 个月,血糖良好控制对避免胎儿畸形和死亡很重要。*HNF1α*-MODY 妊娠期治疗有两种可能的选择:在妊娠早期改用胰岛素以避免血糖控制中断或在妊娠早期继续磺脲类药物,到孕中期改为胰岛素治疗,以避免妊娠晚期使用格列本脲可能导致巨大儿和新生儿低血糖的风险。而后一种选择只适合那些对磺脲类药物有良好反应、孕前血糖控制良好的孕妇。如果磺脲类药物的血糖控制效果良好,那么继续使用磺脲类药物直到妊娠 3 个月时结束,然后改用胰岛素也是可行的<sup>[17]</sup>。在磺脲类药物中,推荐格列本脲<sup>[17]</sup>。怀孕期间继续服用磺脲类药物的患者应改用同等剂量的格列本脲进行磺脲类药物的替代。若从格列本脲换为胰岛素治疗,首选应开始基础胰岛素,然后加入餐时胰岛素,同时停用格列本脲,且应该在妊娠 26 周之前完成。在特殊情况下,如在妊娠晚期仍继续服用格列本脲,应使用能提供足够血糖控制的最小剂量。

产前咨询同 1 型糖尿病或 2 型糖尿病的孕妇,同样需要孕前血糖控制良好<sup>[18]</sup>,且应该行糖尿病相关并发症的筛查。*HNF1α*-MODY 妊娠期间的胎儿监测与其他糖尿病相同。研究表明低剂量格列本脲不会通过母乳排出,也不会导致与之相关新生儿低血糖。因此,分娩后格列本脲可在母乳喂养期间恢复并继续使用。

### 3 *HNF4α*-MODY

**3.1 *HNF4α*-MODY 的患病率、病理生理学和临床特征** *HNF4α*-MODY 约占 MODY 的 10%,主要是由 *HNF4α* 转录因子缺陷引起的。*HNF4α* 转录因子是 *HNF1α* 的上游调节因子。因此,临床表现与 *HNF1α*-MODY 非常相似<sup>[14,16]</sup>。与 *HNF1α*-MODY 一样,患者通常不肥胖,无胰岛素抵抗的特征,但有很强的糖尿病家族史,若有巨大胎儿病史或长期新生儿低血糖可进一步检查确诊。

**3.2 *HNF4α*-MODY 对妊娠结局的影响** *HNF4α*-MODY 妊娠的胎儿结局高度依赖于胎儿基因型。遗传

该基因突变的胎儿在子宫内的胰岛素分泌增加,进而导致出生体重增加和巨大儿风险增加<sup>[11]</sup>,也可能导致产后新生儿低血糖发生率高及时间延长。当胎儿从母亲处遗传突变时,巨大儿的发生率高于父系遗传。此外,有突变的新生儿中有 15% 出现高胰岛素血症性低血糖,而无突变的新生儿中没有出现高胰岛素血症性低血糖<sup>[17,19]</sup>。

**3.3 *HNF4α*-MODY 妊娠期治疗及管理** 与 *HNF1α* 突变相似,*HNF4α*-MODY 对磺脲类药物具有相同的敏感性,因此,磺脲类药物是妊娠期以外的首选治疗药物。治疗策略与 *HNF1α*-MODY 妊娠相同:孕前停止磺脲类药物,改用胰岛素;或孕前及孕早期继续使用磺脲类药物,在孕中期改用胰岛素<sup>[17]</sup>。*HNF4α*-MODY 妊娠期监测类似于其他类型的糖尿病。

**3.4 预后影响** 巨大儿、长期低血糖和 MODY 阳性家族史的新生儿应高度怀疑存在 *HNF4α* 突变。基因检测和早期诊断对这些个体的预后很重要。对于已知存在 *HNF4α* 突变的儿童,建议从 10 岁开始每年进行糖尿病筛查。

## 4 *HNF1β* 突变所致的 MODY

**4.1 *HNF1β*-MODY 的病理生理学和临床特征** *HNF1β* 是调节肝脏内基因特异性表达的一种转录因子,基因杂合突变很少表现为单纯的糖尿病,几乎所有 *HNF1β* 基因突变或缺失的患者均可出现肾脏发育异常(最常见为肾囊肿)。

**4.2 *HNF1β*-MODY 对妊娠的影响** 关于 *HNF1β*-MODY 对妊娠的影响,目前研究的数据非常有限。*HNF1β*-MODY 患者通常需要胰岛素来控制血糖,在妊娠期间也需要继续使用。目前还没有关于母亲接受治疗对胎儿结局的影响的大规模研究,来自一个小的队列研究结果提示母亲/胎儿基因型对出生体重均存在显著影响。未患 *HNF1β*-MODY 的母亲所生 *HNF1β*-MODY 婴儿的出生体重显著降低,而患 *HNF1β*-MODY 的母亲所生 *HNF1β*-MODY 婴儿的 SGA 发病率为 69%<sup>[20]</sup>。携带 *HNF1β* 基因突变的父母的后代应接受基因检测,以确定 *HNF1β* 突变携带者,以便密切随访和筛查肾脏异常。

## 5 其他类型 MODY

除上述常见 MODY 类型外,其他 MODY 类型本身更少见,研究数据更加有限,目前还缺乏这些 MODY 类型妊娠期的证据和建议。

综上所述,由于 MODY 患病相对罕见,且许多女

性在妊娠前并没有进行基因诊断明确分型,通常并被视为 1 型糖尿病、2 型糖尿病或 GDM。有关妊娠监测、治疗效果和结局的数据主要来源于回顾性或者少数观察性研究,并且这些数据十分有限,因此妊娠期 MODY 的治疗面临许多挑战。孕前咨询和孕期密切监测是确保良好妊娠结局的必要条件。因 GCK-MODY、HNF1 $\alpha$ -MODY 和 HNF4 $\alpha$ -MODY 患者治疗的特殊性,妊娠期用药需尤为谨慎,目前暂无相关的指南推荐妊娠期口服磺脲类药物。现有的证据也强调了胎儿基因型、母体血糖控制对胎儿宫内生长的重要性。有研究推荐对于妊娠前接受磺脲类药物治疗且血糖控制良好的 HNF1 $\alpha$ -MODY 和 HNF4 $\alpha$ -MODY 孕妇,妊娠后可继续予以磺脲类药物治疗直至孕中期转为胰岛素治疗,并建议 HNF4 $\alpha$ -MODY 孕妇足月后尽早结束妊娠<sup>[17]</sup>,但仍需大量的前瞻性研究证实。而 GCK-MODY 孕妇的治疗取决于胎儿是否携带 GCK 基因突变,若胎儿携带 GCK 基因突变,则建议该类患者不予以降糖治疗;反之,则尽早开启胰岛素治疗<sup>[2]</sup>。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 周庆菊,李蓉. MODY2 的认识及诊疗进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36 (3): 180-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.03.011.
- [3] 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.
- [4] Wang Z, Ping F, Zhang Q, et al. Preliminary screening of mutations in the glucokinase gene of Chinese patients with gestational diabetes [J]. J Diabetes Investig, 2018, 9 (1): 199-203. DOI: 10.1111/jdi.12664.
- [5] 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/dms.s186610.
- [6] Spyer 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [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.e231-237. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.04.037.
- [10] Dickens LT, Letourneau LR, Sanyour 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.
- [11] Caswell RC, Snowsill T, Houghton JAL, et al. Noninvasive fetal genotyping by droplet digital PCR to identify maternally inherited monogenic diabetes variants [J]. Clin Chem, 2020, 66 (7): 958-965. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa104.
- [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.cjcd.2019.07.004.
- [13] Chakera AJ, Steele AM, Gloyn 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/dc14-2769.
- [14] 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.
- [15] Juszczak A, Gilligan LC, Hughes BA, et al. Altered cortisol metabolism in individuals with HNF1A-MODY [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2020, 93 (3): 269-279. DOI: 10.1111/cen.14218.
- [16] Murphy R. Monogenic diabetes and pregnancy [J]. Obstet Med, 2015, 8 (3): 114-120. DOI: 10.1177/1753495x15590713.
- [17] Shepherd M, Brook AJ, Chakera AJ, et al. Management of sulfonylurea-treated monogenic diabetes in pregnancy: implications of placental glibenclamide transfer [J]. Diabet Med, 2017, 34 (10): 1332-1339. DOI: 10.1111/dme.13388.
- [18] Feig DS, Berger H, Donovan L, et al. Diabetes and pregnancy [J]. Can J Diabetes, 2018, 42 Suppl 1: S255-S282. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.10.038.
- [19] 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.
- [20] Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development [J]. Diabet Med, 2006, 23 (12): 1301-1306. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01999.x.

(收稿日期: 2021-06-22)