

· 规范与指南 ·

葡萄糖激酶基因突变导致的单基因糖尿病诊治专家共识

中华医学会内分泌学分会内分泌罕见病学组

通信作者: 刘铭, 天津医科大学总医院内分泌代谢科 300052, Email: mingliu@tmu.edu.cn; 赵家军, 山东省立医院内分泌科, 济南 250021, Email: jjzhao@sdu.edu.cn; 舒画, 天津医科大学总医院内分泌代谢科 300052, Email: shuhua@tmu.edu.cn
本共识由《中华糖尿病杂志》和《国际内分泌代谢杂志》于 2022 年 4 月同步发表

【摘要】 葡萄糖激酶基因(*GCK*)失活突变所致的葡萄糖激酶功能障碍导致的糖尿病是单基因糖尿病(MDM)的常见类型,即*GCK*-MDM,以往常称为青少年起病的成人型糖尿病(MODY)2型,简称MODY2或*GCK*-MODY。*GCK*-MDM的血糖谱、血脂谱、糖尿病相关慢性并发症风险与其他类型的糖尿病有所区别,因此其管理方案不同,此外,在生命周期的特定阶段(如妊娠期)需施行特殊的管理策略。由于临床医师和患者对*GCK*-MDM认识不足,导致误诊率、误治率较高。该专家共识基于国内外关于*GCK*-MDM的研究成果,对于其诊断、治疗、随访、并发症和合并症的评估及防治达成一致意见,提出相关建议。

【关键词】 单基因糖尿病;特殊类型糖尿病;葡萄糖激酶;基因突变;专家共识

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220107-01010

Diagnosis and management of monogenic diabetes caused by glucokinase gene mutations Study Group of Endocrinology Rare Diseases, Chinese Society of Endocrinology

Corresponding author: Liu Ming, Department of Endocrinology and Metabolism, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China, Email: mingliu@tmu.edu.cn; Zhao Jiajun, Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China, Email: jjzhao@sdu.edu.cn; Shu Hua, Department of Endocrinology and Metabolism, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China, Email: shuhua@tmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220107-01010

葡萄糖激酶基因(*glucokinase*, *GCK*)失活突变所致的葡萄糖激酶功能障碍导致的糖尿病是单基因糖尿病(monogenic diabetes mellitus, MDM)的常见类型,根据中国2型糖尿病防治指南(2020年版)^[1]中的糖尿病分型,属于一种特殊类型糖尿病。*GCK*基因杂合突变主要表现为青少年起病的成人型糖尿病(maturity-onset diabetes of the young, MODY),以往常称为MODY2型或*GCK*-MODY。*GCK*基因的纯合突变或复合杂合突变则可能导致永久性新生儿糖尿病(permanent neonatal diabetes mellitus, PNDM),即*GCK*-PNDM。*GCK*-MODY的血糖谱、血脂谱、糖尿病相关慢性并发症风险与其他类型的糖尿病特点有所区别,因此其管理方案不同,此外,在生命周期的特定阶段(如妊娠期)需施行特殊的管理策略。由于临床医师和患者对本病认识不足,导致包括

GCK-MODY、*GCK*-PNDM在内的单基因糖尿病的误诊率、误治率较高^[2]。目前国内尚缺乏针对*GCK*基因突变导致的单基因糖尿病的诊疗规范,为进一步提高对此型糖尿病的诊治水平,规范其诊断、治疗、随访、并发症和合并症的评估及防治等,由中华医学会内分泌学分会内分泌罕见病学组组织专家,参考国内外相关流行病学调查、临床及基础研究成果,共同制订了本专家共识,重点讨论*GCK*-MODY相关内容,经多次讨论达成一致意见。

本共识采用国际上通用的表述推荐强度及证据质量的方法^[3-4],强推荐使用“推荐”和数字1表示,弱推荐使用“建议”和数字2表示。证据质量:A表示高质量证据,B表示中等质量证据,C表示低质量证据,D表示极低质量证据。“强推荐”项代表处理利大于弊,“弱推荐”项需要依据患者个体情况来决

定最佳方案。

定 义

葡萄糖激酶是葡萄糖磷酸化和代谢的第 1 个关键限速酶,被认为是机体维持葡萄糖稳态的重要葡萄糖感受器,在调节胰岛 β 细胞分泌胰岛素、 α 细胞分泌胰高糖素、肝脏葡萄糖代谢和肠促胰素的分泌中起重要作用。其编码基因 *GCK* 的失活突变可导致糖尿病,包括杂合失活突变所致的 MODY 和纯合失活突变所致的 PNDM, *GCK* 基因激活性突变可以导致先天性高胰岛素性低血糖症 (congenital hyperinsulinemic hypoglycemia, CHI)。 *GCK-MODY* 符合常染色体显性遗传模式,而 *GCK-PNDM* 符合常染色体隐性遗传模式。 *GCK-MODY* 最早于 1992 年在法国和英国的家系连锁分析中被发现^[5-6], 此后的研究证实 *GCK* 基因为 MODY 的常见致病基因之一。

关于疾病的命名, *GCK* 基因突变导致的糖尿病属于单基因糖尿病的一种类型,因此 *GCK-MDM* 是更为规范的名称。但是由于 *GCK* 基因杂合突变最早是在 MODY 患者中发现的,因此目前仍沿用 *GCK-MODY* 这一名称,也曾被命名为 MODY2,但根据致病基因的命名形式更为常用。 *GCK-MODY* 的特征是轻度、非进展性的空腹高血糖,血糖异常通常在出生时即存在,但往往在体检或妊娠时才被发现。 *GCK* 纯合失活性突变或复合杂合突变可以导致更为严重的永久性新生儿糖尿病,即 *GCK-PNDM*。本共识采用 *GCK-MODY* 的名称,并重点讨论 *GCK-MODY*。

流行病学

目前认为单基因糖尿病占有所有糖尿病的 1% ~ 6%^[7-8]。根据欧洲流行病学调查结果,估计 *GCK-MODY* 的患病率达 1/1 000^[9]。 *GCK-MODY* 是常见的分子确诊的 MODY 类型之一,由于种族、年龄、抽样偏倚等原因,各国报告的 *GCK-MODY* 占 MODY 的比例为 10% ~ 60%^[10]。有学者报道 2020 年我国 *GCK-MODY* 占 MODY 的比例为 18.42%^[11]。在不同人群中的患病率调查结果显示,意外发现高血糖的儿童中 *GCK-MODY* 占比为 43% ~ 63.4%^[12-13]。诊断为“妊娠糖尿病”的患者中为 2% ~

6% 为 *GCK-MODY*^[9, 14]。 PNDM 是一种罕见的糖尿病,而 *GCK-PNDM* 在 PNDM 中占比为 2% ~ 3%。

GCK 基因与 *GCK-MDM* 的病理机制

GCK 基因位于染色体 7p15.3-p15.1,由 12 个外显子构成,长度 45 168 bp, *GCK* 基因编码的葡萄糖激酶,也称为己糖激酶 IV 型。研究表明,葡萄糖激酶在肝细胞和胰岛细胞中特异性高表达,此外,在中枢神经细胞(下丘脑、垂体)和小肠中也有表达。由于启动子和转录本的不同,外显子选择性剪切合成 3 种组织特异性的葡萄糖激酶同工酶,胰岛 β 细胞特异性表达同工酶 1 (NP_000153.1)、肝细胞特异性表达同工酶 2 (NP_277042.1) 和肝细胞特异性表达同工酶 3 (NP_277043.1)^[15]。

葡萄糖激酶是负责糖酵解反应的第 1 步催化酶,催化葡萄糖磷酸化,生成 6-磷酸葡萄糖。与其他己糖激酶不同,葡萄糖激酶与葡萄糖的亲和力低,并且缺乏 6-磷酸葡萄糖反馈性抑制效应,因此,葡萄糖磷酸化的效率与生理范围内的葡萄糖浓度成正比。在胰岛 β 细胞中,葡萄糖激酶作为细胞内的葡萄糖浓度感受器,通过调节葡萄糖进入糖酵解途径的速率实现对葡萄糖代谢率的调控,从而达到调节葡萄糖代谢和胰岛素分泌的耦联作用。在肝脏细胞中,葡萄糖激酶主要促进肝糖原的合成,在餐后状态尤为重要^[16]。

目前已发现的 *GCK* 基因致病性突变分布在胰腺 β 细胞 *GCK* 转录本的启动子和外显子 1a、2-10 中,没有发现集中的热点突变。大部分 *GCK* 突变是错义或无义突变,其次是小的缺失和剪接位点突变。 *GCK* 基因存在单倍体不足 (haploinsufficiency) 效应,因此,杂合失活性突变能够导致 *GCK-MODY*。失活突变对于葡萄糖激酶生物活性的影响主要包括:酶动力学参数障碍、蛋白质结构缺陷影响酶的稳定性、同时影响酶动力学参数和酶的稳定性、影响葡萄糖激酶和葡萄糖激酶调节蛋白的相互作用。

正常情况下,胰岛 β 细胞的胰岛素分泌在 5.5 ~ 6.0 mmol/L 的葡萄糖浓度时最敏感, *GCK* 失活突变导致刺激胰岛素分泌的葡萄糖阈值升高, β 细胞胰岛素分泌敏感性峰值出现在 6.5 ~ 7.5 mmol/L,较正常对照升高 1.0 ~ 2.5 mmol/L^[17],但胰岛 β 细胞

本身的胰岛素合成功能正常。另外, *GCK* 基因失活突变导致在肝脏中葡萄糖激酶催化的肝糖原合成减少。上述总体效应会导致轻度空腹高血糖。

如果出现 *GCK* 基因的纯合突变或复合杂合失活突变, 葡萄糖激酶功能严重受损, 则会引起胰岛 β 细胞在高血糖时胰岛素分泌不足, 可导致胎儿时期出现严重的宫内发育迟缓, 常在出生后几天内即出现显著高血糖, 表现为 PNDM^[18-19], 一般无其他胰腺外病变表现。患者需要长期外源性胰岛素治疗, 磺脲类药物治疗效果不佳^[20]。*GCK* 基因的杂合激活突变导致葡萄糖激酶对葡萄糖的亲合力增加, 在较低血糖水平下仍产生了不适当的胰岛素分泌, 从而导致低血糖症。

此外, 研究显示 *GCK* 基因多态性与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发病风险密切相关。全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 提示, *GCK* 基因启动子区变异 rs1799884, 与之呈连锁不平衡的位点 rs4607517, 与个体空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 水平的调节相关联^[21-22]。

临床表现

一、血糖谱

GCK-MODY 是无症状性家族性高血糖最常见的病因^[23], 患者通常不会出现糖尿病“三多一少”的症状, 较少出现糖尿病酮症。患者仅表现为非进展性的轻度血糖升高, 通常 FPG 在 5.4 ~ 8.3 mmol/L (97 ~ 150 mg/dl) 水平, 糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A1c, HbA_{1c}) 为 5.8% ~ 7.6% (40 ~ 60 mmol/mol)^[24]; 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 中糖负荷后 2 h 血糖 (2-hour postload plasma glucose, 2hPG) 较 FPG 升高幅度常小于 3.0 ~ 3.5 mmol/L^[25]。这种血糖升高的情况一般从出生就存在并且随着年龄增长维持在稳定的水平, 尽管 HbA_{1c} 可能会随着年龄的增长而增加, 但是与一般人群中老龄化的趋势是平行的^[26]。 ≤ 40 岁 *GCK-MODY* 患者的 HbA_{1c} 一般在 5.6% ~ 7.3% (38 ~ 56 mmol/mol) 之间, > 40 岁患者的 HbA_{1c} 通常在 5.9% ~ 7.6% (41 ~ 60 mmol/mol) 区间波动^[26]。患者一般为无症状性

轻度高血糖, 因此往往被忽视, 未明确诊断, 或者被误诊为早发 T2DM。多数患者是偶然检查时或者因为其他疾病^[12, 27] 或妊娠期产检^[9] 发现高血糖。

值得注意的是, *GCK* 基因突变的存在并不能避免随增龄发生的 T2DM^[26, 28], 因此, 要注意 *GCK-MODY* 患者合并 T2DM 的可能。*GCK* 基因激活性突变导致的先天性高胰岛素性低血糖症患者在晚年发展为 T2DM 的风险可能升高, 但此观点尚存争议。

二、糖尿病并发症

GCK-MODY 患者发生糖尿病慢性并发症的风险较低, 其原因有待阐明, 但目前认为可能与 *GCK-MODY* 轻度血糖升高、血糖波动小、较少合并糖尿病特征性的血脂代谢紊乱和肥胖等因素有关。

临床观察性研究结果显示, *GCK-MODY* 发生糖尿病微血管并发症 (糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病) 的风险远低于 T2DM 患者 (分别为 1% 和 36%), 尽管非增殖期视网膜病变的发生率与 T2DM 患者无显著差别, 但是威胁视力的增殖期视网膜病变发生率显著低于 T2DM 患者^[24, 29]。有研究显示, 在平均病程 48 年的 *GCK-MODY* 患者中, 81% 的视网膜病变被归类为轻度背景期视网膜病变, 此研究中 *GCK-MODY* 个体均未出现增殖性视网膜病变、黄斑病变或需要激光治疗的视网膜病变^[24]。另外 1 项平均病程 19 年的 *GCK-MODY* 调查结果显示, 仅有 2 例 (3%) 发生增殖性视网膜病变, 远低于 T2DM 患者组 (34 例, 23%)^[30]。同样, *GCK-MODY* 患者微量白蛋白尿的发生率与健康人群差异无统计学意义^[24, 29]。*GCK-MODY* 中很少合并糖尿病大血管并发症, 患者的颈动脉内膜中层厚度较正常对照组无明显增加^[31], 发生糖尿病周围血管病变、冠心病、脑血管疾病的风险与正常对照人群相似, 均低于 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 和 T2DM 患者^[24, 29, 32]。

三、其他代谢特征

GCK-MODY 患者大多数体型中等或偏瘦, 体重指数 (body mass index, BMI) 水平低于 T2DM 患者^[33], 肥胖发生率与一般人群无差别^[10]。*GCK-MODY* 患者具有特征性的血脂谱, 甘油三酯通常 < 1.0 mmol/L^[34-35]; 高密度脂蛋白-胆固醇水平高于 T2DM 患者, 而低密度脂蛋白-胆固醇水平和血脂代

谢异常比例均低于 T2DM 患者^[33]; 并且高密度脂蛋白中颗粒较大的 α -高密度脂蛋白比例较高^[36]。此外, 也有研究显示, GCK-MODY 患者的高血压、代谢综合征的患病率与一般人群无差异, 且显著低于 T2DM 患者^[32]。GCK-MODY 和 T1DM、T2DM、妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 临床表现的异同见表 1。

四、GCK-MODY 与妊娠

在 GDM 患者中, GCK-MODY 患者出现高血糖的孕周更早, FPG 更高, 且 BMI 更低^[9]。GCK-MODY 可以影响胎儿生长, 如果父母一方患有 GCK-MODY, 则胎儿有 50% 的几率遗传 GCK 基因致病突变。需要注意孕妇和胎儿是否携带 GCK 基因致病突变, 可对于妊娠结局产生不同的影响。

1. GCK-MODY 患者妊娠, 胎儿遗传了母亲的 GCK 基因致病突变, 胎儿与母亲的葡萄糖调定点同步升高, 从而血糖调节到更高的区间。因此, 如果母体不应用降糖药物治疗, 携带母体 GCK 基因致病突变的新生儿通常具有正常的出生体重; 若强化降糖,

有致胎儿宫内发育不良的可能。

2. 胎儿未遗传母亲的 GCK 基因致病突变时, 暴露于母体高血糖, 可能会刺激胎儿出现高胰岛素血症和胰岛素介导的胎儿生长加速^[38]。因此, 增加巨大儿、剖宫产、新生儿低血糖或其他与高血糖相关先天性畸形的风险^[14]。与遗传母体 GCK 基因致病突变的新生儿相比, 未携带母体 GCK 基因致病突变的新生儿出生体重增加 550 ~ 700 g^[39-40]。因此, 可能需要胰岛素等降糖药物治疗的干预 (具体见后文妊娠期的治疗和随访)。

3. 当胎儿遗传来自父系 GCK 基因致病突变或者携带新发的 GCK 基因致病突变, 若妊娠的母亲血糖正常, 由于胎儿的葡萄糖调定点将比母体高, 可能导致胎儿胰岛素分泌减少和胰岛素介导的胎儿生长减慢。在这些新生儿中, 出生体重通常会减少 400 ~ 500 g, 同时出生体重百分位数也相应降低。

筛查推荐

目前尚无统一的筛查包括 GCK-MODY 在内 MDM

表 1 GCK-MODY 和 T1DM、T2DM、GDM 患者的临床特征对比

临床特征	GCK-MODY	T1DM	T2DM	GDM
发病时 FPG (mmol/L)	5.4 ~ 8.3	≥7.0	≥7.0	≥5.1
发病时 HbA _{1c} (%)	5.8 ~ 7.6	≥6.5	≥6.5	不常规使用
75 g OGTT Δ 2hPG	71% 患者 <3.0 mmol/L	通常 >3.0 mmol/L	通常 >3.0 mmol/L	60% 患者 <3.0 mmol/L
病程	非进展性; 发生 T1DM、T2DM 风险同普通人群	进展性	缓慢进展性	产后血糖正常; 发生 T2DM 风险高于普通人群
症状特点	无症状	“三多一少”症状	“三多一少”症状, 亦可无症状	无症状
诊断年龄	任何年龄, 进行血糖检测时	>6 ~ 12 个月, 典型患者为儿童或青少年、青年。中国 2010—2013 年流行病学调查显示, 新发 T1DM 患者 ≥20 岁比例为 65.3% ^[37]	典型为中老年	妊娠期
家族史	>50% (如果检测可能 >95%)	10% ~ 20%	35 岁前发病, 约 50%	约 30%
肥胖	同普通人群	同普通人群	常见	典型为超重或肥胖
治疗	生活方式干预; 妊娠时根据胎儿基因型选择治疗方案	生活方式干预; 胰岛素	生活方式干预; OAD、GLP-1 受体激动剂、胰岛素	生活方式干预; 胰岛素、OAD
C 肽水平	阳性 ^a	蜜月期之后阴性	阳性	阳性
糖尿病自身抗体	阴性	80% 阳性	阴性	阴性

注: GCK-MODY 为葡萄糖激酶基因失活突变所致青少年起病的成人型糖尿病; T1DM 为 1 型糖尿病; T2DM 为 2 型糖尿病; GDM 为妊娠期糖尿病; FPG 为空腹血糖; HbA_{1c} 为糖化血红蛋白; OGTT 为口服葡萄糖耐量试验; Δ 2hPG 为 75 g OGTT 负荷后 2 h 血糖与空腹血糖的差值; OAD 为口服降糖药; GLP-1 为胰高糖素样肽-1; ^aC 肽水平阳性指空腹或糖负荷 2 h C 肽 ≥200 pmol/L (0.6 ng/ml)

的理想模型,来自英国、意大利、我国等国家的学者做过一些有益的探索^[34, 41-44],可以作为筛选疑诊患者的参考,其中来自英国、意大利和我国的样本量较多的 3 个筛查模型,诊断敏感度为 76% ~ 91%,特异度为 70% ~ 94%,共同采用的条件包括发病年龄、糖尿病家族史、BMI、HbA_{1c}、糖尿病自身抗体等常用的临床指标。

一、MDM 的疑诊

筛查流程见图 1。

对于疑诊 MDM 的患者,推荐采集如下临床信息,包括发病年龄、BMI、FPG、HbA_{1c}、胰岛相关自身抗体、家族史等。如果患者同时具有以下①②③的特征,推荐疑诊 MDM,进行 MDM 基因测序及分子诊断;若患者在①②③基础上,同时存在④,则 MDM 可能性更高,强烈推荐 MDM 基因测序及分子诊断。

具体筛查条件:①35 岁以前诊断为糖尿病;②糖尿病自身抗体:谷氨酸脱羧酶抗体阴性,有条件的实验室完善胰岛细胞抗体、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体、锌转运体 8 抗体、胰岛素自身抗体等检测结果;③BMI < 28 kg/m²;④连续多代有糖尿病家族史(提示常染色体显性遗传模式)。

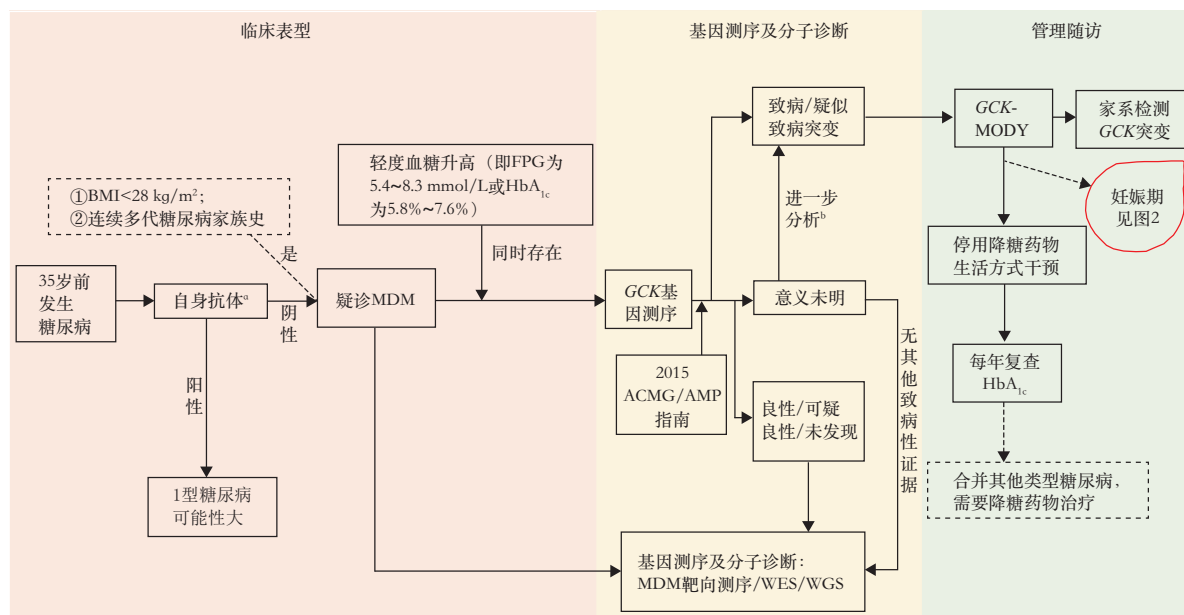
二、GCK-MODY 的疑诊

对于上述疑诊 MDM 的患者,若同时血糖谱为轻度血糖升高的患者疑诊 GCK-MODY,推荐进行 GCK 基因测序及分子诊断。由于 75 g OGTT 结果波动性大,不推荐应用 75 g OGTT 2hPG 或负荷后 2 h 血糖与空腹血糖的差值($\Delta 2hPG$)对疑诊 GCK-MODY 进行筛查^[41, 45](1A)。其中轻度血糖升高的标准为 FPG 5.4 ~ 8.3 mmol/L(至少 2 次规范静脉血检测)或 HbA_{1c} 5.8% ~ 7.6%。此外,如果有 GCK-MODY 或 GCK-PNDM 家族史的患者,对其父母、子女以及兄弟姐妹等一级亲属均推荐进行 GCK 基因测序及分子诊断。

三、GDM 患者中 GCK-MODY 的疑诊

推荐采用 FPG、BMI 作为筛选疑诊患者的临床指标(1A)。如果妊娠后持续空腹高血糖,或尽管母亲血糖升高,但是无巨大儿生育史,也存在 GCK-MODY 的可能。

具体筛查条件:①GDM 患者的 FPG 为 5.4 ~ 8.3 mmol/L(至少 2 次规范静脉血检测)或 HbA_{1c} 为 5.8% ~ 7.6%;②BMI < 28 kg/m²;③连续多代有糖尿病家族史(提示常染色体显性遗传模式)。患者同时具有①②项,推荐进行 GCK 基因测序及分子诊断,同时具有上述 3 项,强烈推荐进行 GCK 基因测



注:GCK-MODY 为葡萄糖激酶基因失活突变所致青少年起病的成人型糖尿病;BMI 为体重指数;FPG 为空腹血糖;HbA_{1c} 为糖化血红蛋白;ACMG/AMP 为美国医学遗传学和基因组学学院/分子病理学协会;MDM 为单基因糖尿病;WES 为全外显子基因测序;WGS 为全基因组测序。* 糖尿病自身抗体,谷氨酸脱羧酶抗体,有条件的实验室完善胰岛细胞抗体、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体、锌转运 8 抗体、胰岛素自身抗体等自身抗体;^b 功能验证、家系分析等进一步研究提供致病性变异证据

图 1 GCK-MODY 诊疗流程图

序及分子诊断。

基因测序及分子诊断

推荐应用高通量靶向测序技术进行 *GCK* 基因或 *MDM* 相关基因测序,可以辅助多重连接探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)进行基因大片段插入或缺失检测(1A)。

基因测序结果的分子诊断推荐根据美国医学遗传学和基因组学学院/分子病理学协会(ACMG/AMP)2015 版指南和相关更新细则对于位点致病性进行分级诊断。2015 版 ACMG/AMP 指南将变异分类为致病性(pathogenic, P)、可疑致病性(likely pathogenic, LP)、意义不确定的变异(variant of uncertain significance, VUS)、可疑良性(likely benign, LB)和良性(benign, B)。证据属性来源于群体等位基因频率、计算预测、功能研究、分离分析、等位基因数据等。群体等位基因频率作为过滤致病变异的重要标准。

对于携带 P/LP 杂合突变位点者,结合临床特征可诊断为 *GCK-MODY*;而对于 VUS 位点,若临床表型高度怀疑 *GCK-MODY*,推荐进行 *GCK* 基因的家系测序和家系连锁分析,有助于明确突变位点的致病性分级(1B)。

对于靶向 *GCK* 基因测序未发现突变位点的早发糖尿病患者,建议进行全外显子基因测序(whole exome sequencing, WES)或全基因组基因测序(whole genome sequencing, WGS)及分子诊断,进一步探索病因诊断(2B)。与靶向测序比较,WES 或 WGS 得到的结果信息更全面,但是价格相对昂贵,并且基因测序发现的突变位点比较多,显著增加位点注释和致病性分析的工作量和难度,得出结果周期延长。

GCK-MODY 患者的管理

一、非妊娠期的治疗和随访

GCK-MODY 患者一般表现为轻度无症状性高血糖,HbA_{1c}水平接近正常水平上限,且糖尿病并发症风险低。一项交叉对照研究显示,口服降糖药物或胰岛素治疗不会改变 *GCK-MODY* 患者的 HbA_{1c} 水平^[46]。而 *GCK-MODY* 患者控制饮食后,可以轻度降

低血糖水平和改善葡萄糖耐量曲线^[25],并且能够长期维持^[47]。因此,推荐 *GCK-MODY* 患者一般无需降糖药物治疗,生活方式干预控制血糖即可(1B),建议每年复查 1 次 HbA_{1c}(1B)。关于 *GCK-MODY* 患者的血糖控制切点,仍需要进一步的人群观察研究。推荐进行医学营养治疗和运动治疗等生活方式干预,具体方案可参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》相关章节^[1]。但是需要注意的是,如果有证据表明患者合并 T1DM、T2DM 或其他类型糖尿病,需要给予针对性降糖药物治疗。

二、妊娠期的治疗和随访

GCK-MODY 的妊娠期血糖管理不能按照 GDM 的标准一概而论,需要根据胎儿的基因型有所区别。

1. 胎儿未明确基因型:多数情况下胎儿是否携带 *GCK* 基因致病突变是未知的。因此,对于父亲或母亲一方确诊 *GCK-MODY*,妊娠期建议从妊娠 26 周开始每 2 周连续行妇科超声检查评估胎儿生长状况^[10](1B)。

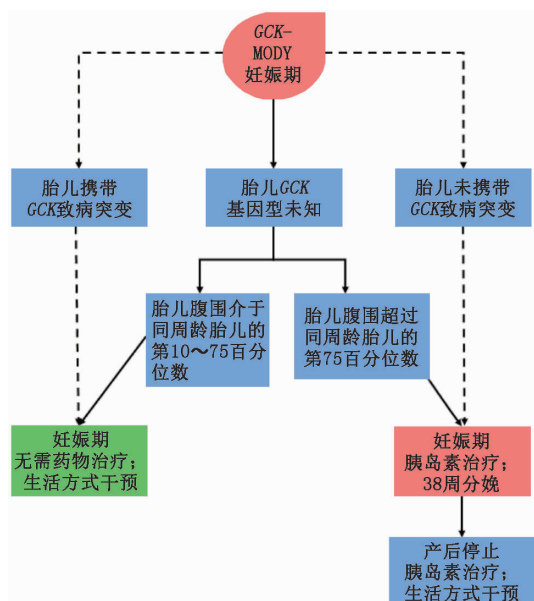
如果胎儿腹围超过同周龄胎儿的第 75 百分位数^[48-49],提示胎儿可能未遗传 *GCK* 基因致病突变,对于此类情况,目前建议孕妇严格血糖监测,必要时起始胰岛素治疗,但胰岛素治疗等干预是否改善妊娠结局尚需要进一步研究证实^[39, 50](1C),血糖管理目标参考 GDM 患者的控制目标。对于超声提示胎儿过大的患者,考虑在妊娠 38 周时分娩^[10, 48-49](1C)。若因其他原因进行绒毛膜取样或羊水穿刺的孕妇,应该进行胎儿 *GCK* 基因型检测^[51](1C)。但是不推荐单纯为检测胎儿 *GCK* 基因型,进行上述有创操作,因为有创操作可能导致的流产风险高于获取胎儿 *GCK* 基因型的获益^[52](1C)。

如果胎儿腹围介于同周龄胎儿的第 10~75 百分位数,考虑胎儿可能遗传了母亲的 *GCK* 基因致病突变。此时建议无须降糖药物治疗,生活方式干预控制血糖。建议妊娠期超声监测胎儿腹围介于同周龄胎儿的第 10~75 百分位数者,可维持生活方式干预,不增加妊娠不良事件风险(1B)。

2. 若胎儿 *GCK* 基因型已知:胎儿携带 *GCK* 基因致病突变,建议妊娠期超声监测胎儿腹围介于同周龄胎儿的第 10~75 百分位数者,可维持生活方式干预,不增加妊娠不良事件风险(1B)。胎儿未携带

GCK 基因致病突变, 超声提示胎儿过大者, 可考虑胰岛素降糖治疗, 血糖管理目标参考 GDM 患者的控制目标, 考虑在妊娠 38 周时分娩(1C)。

产后应随即停止胰岛素治疗。推荐每年进行 1 次 HbA_{1c} 检测(1B), 并不推荐 75 g OGTT(1B)。推荐 GCK-MODY 患者在备孕或未来可能的妊娠进行孕前咨询(1B)。GCK-MODY 妊娠期诊疗路径见图 2。



注: GCK-MODY 为葡萄糖激酶基因失活突变所致青少年起病的成人型糖尿病

图 2 GCK-MODY 妊娠期诊疗路径

共识编写专家委员会(按姓氏拼音排序)

陈定宇(广州市第一人民医院)
陈刚(福建省立医院)
丁莉(天津医科大学总医院)
高萍(哈尔滨医科大学附属第二医院)
谷伟军(解放军总医院第一医学中心)
何庆(天津医科大学总医院)
黄雨蒙(天津医科大学总医院)
黄知敏(中山大学附属第一医院)
蒋晶晶(复旦大学附属中山医院)
李红涛(天津武警总队医院)
李玉红(天津医科大学第二医院)
刘铭(天津医科大学总医院)
秦映芬(广西医科大学第一附属医院)
舒画(天津医科大学总医院)
苏本利(大连医科大学附属第二医院)
苏文凌(天津市胸科医院)

孙子林(东南大学附属中大医院)
王桂侠(吉林大学白求恩第一医院)
王坤玲(天津医科大学总医院)
王萍(青岛大学附属医院)
王新玲(新疆维吾尔自治区人民医院)
王养维(陕西省人民医院)
徐潮(山东省立医院)
徐明彤(中山大学孙逸仙纪念医院)
闫朝丽(内蒙古医科大学附属医院)
张松筠(河北医科大学第二医院)
张晓娜(天津医科大学总医院)
张雨薇(四川大学华西医院)
赵冬(首都医科大学附属北京潞河医院)
赵家军(山东省立医院)
赵立(上海市第一人民医院)
郑涓(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
周凯欣(中国科学院大学生命学院 重庆市第五人民医院)
周红文(南京医科大学第一附属医院)
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20210221-00095.
- [2] Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? [J]. Diabetologia, 2010, 53(12): 2504-2508. DOI: 10. 1007/s00125-010-1799-4.
- [3] Grilli R, Magrini N, Penna A, et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal[J]. Lancet, 2000, 355(9198): 103-106. DOI: 10. 1016/S0140-6736(99)02171-6.
- [4] 陈耀龙, 罗旭飞. 临床实践指南的制订方法与步骤[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(9): 523-526. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6680. 2019. 09. 003.
- [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. DOI: 10. 1038/356162a0.
- [6] Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA, et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene[J]. Lancet, 1992, 339(8805): 1307-1310. DOI: 10. 1016/0140-6736(92)91958-b.
- [7] Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, et al. Absence of islet autoantibodies and modestly raised glucose values at diabetes diagnosis should lead to testing for MODY: lessons from a 5-year pediatric Swedish national cohort study[J]. Diabetes Care, 2020, 43(1):

- 82-89. DOI:10.2337/dc19-0747.
- [8] Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, et al. Monogenic diabetes accounts for 6.3% of cases referred to 15 Italian pediatric diabetes centers during 2007 to 2012 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(6):1826-1834. DOI:10.1210/je.2016-2490.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Liang H, Zhang Y, Li M, et al. Recognition of maturity-onset diabetes of the young in China [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(4):501-509. DOI:10.1111/jdi.13378.
- [12] Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(10):1864-1866. DOI:10.2337/dc08-2018.
- [13] Feigerlová E, Pruhová S, Dittertová L, et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents [J]. *Eur J Pediatr*, 2006, 165(7):446-452. DOI:10.1007/s00431-006-0106-3.
- [14] 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 HbA_{1c} [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(1):50-52. DOI:10.2337/dc15-1001.
- [15] Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(11):1512-1526. DOI:10.1002/humu.21110.
- [16] Sagen JV, Odili S, Bjørkhaug L, et al. From clinicogenetic studies of maturity-onset diabetes of the young to unraveling complex mechanisms of glucokinase regulation [J]. *Diabetes*, 2006, 55(6):1713-1722. DOI:10.2337/db05-1513.
- [17] Byrne MM, Sturis J, Clément K, et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations [J]. *J Clin Invest*, 1994, 93(3):1120-1130. DOI:10.1172/JCI117064.
- [18] Njølstad PR, Sagen JV, Bjørkhaug L, et al. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: inborn error of the glucose-insulin signaling pathway [J]. *Diabetes*, 2003, 52(11):2854-2860. DOI:10.2337/diabetes.52.11.2854.
- [19] Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-Muñoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(21):1588-1592. DOI:10.1056/NEJM200105243442104.
- [20] Hattersley AT, Greeley S, 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.
- [21] Weedon MN, Clark VJ, Qian Y, et al. A common haplotype of the glucokinase gene alters fasting glucose and birth weight: association in six studies and population-genetics analyses [J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79(6):991-1001. DOI:10.1086/509517.
- [22] Paré G, Chasman DI, Parker AN, et al. Novel association of HK1 with glycated hemoglobin in a non-diabetic population: a genome-wide evaluation of 14,618 participants in the Women's Genome Health Study [J]. *PLoS Genet*, 2008, 4(12):e1000312. DOI:10.1371/journal.pgen.1000312.
- [23] Gloyn AL, van de Bunt M, Stratton IM, et al. Prevalence of GCK mutations in individuals screened for fasting hyperglycaemia [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(1):172-174. DOI:10.1007/s00125-008-1188-4.
- [24] 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.
- [25] 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. DOI:10.1007/s00125-001-0770-9.
- [26] Steele AM, Wensley KJ, Ellard S, et al. Use of HbA_{1c} in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65326. DOI:10.1371/journal.pone.0065326.
- [27] Ming-Qiang Z, Yang-Li D, Ke H, et al. Maturity onset diabetes of the young (MODY) in Chinese children: genes and clinical phenotypes [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(7):759-765. DOI:10.1515/jpem-2018-0446.
- [28] Fendler W, Małachowska B, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Population-based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY [J]. *Diabet Med*, 2014, 31(7):881-883. DOI:10.1111/dme.12449.
- [29] Velho G, Blanché H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families [J]. *Diabetologia*, 1997, 40(2):217-224. DOI:10.1007/s001250050666.
- [30] Velho G, Vaxillaire M, Boccio V, et al. Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY3 locus on chromosome 12q [J]. *Diabetes Care*, 1996, 19(9):915-919. DOI:10.2337/diabetes.19.9.915.
- [31] 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.
- [32] Franco LF, Szarf G, Dotto RP, et al. Cardiovascular risk assessment by coronary artery calcium score in subjects with maturity-onset diabetes of the young caused by glucokinase mutations[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 176:108867. DOI:10.1016/j.diabetes.2021.108867.
- [33] Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents; experience from a large multicentre database[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(5):466-473. DOI:10.1111/j.1464-5491.2009.02720.x.
- [34] Fu J, Ping F, Wang T, et al. A clinical prediction model to distinguish maturity-onset diabetes of the young from type 1 and type 2 diabetes in the Chinese population[J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(8):776-782. DOI:10.1016/j.eprac.2021.05.002.
- [35] Wang X, Lam SM, Cao M, et al. Localized increases in CEPT1 and ATGL elevate plasmalogen phosphatidylcholines in HDLs contributing to atheroprotective lipid profiles in hyperglycemic GCK-MODY[J]. *Redox Biol*, 2021, 40:101855. DOI:10.1016/j.redox.2021.101855.
- [36] Fendler W, Rizzo M, Borowiec M, et al. Less but better: cardioprotective lipid profile of patients with GCK-MODY despite lower HDL cholesterol level[J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(4):625-632. DOI:10.1007/s00592-014-0567-1.
- [37] Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study[J]. *BMJ*, 2018, 360:j5295. DOI:10.1136/bmj.j5295.
- [38] Pedersen J. Diabetes and pregnancy; blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration[J]. *Nord Med*, 1952, 47(30):1049.
- [39] 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.
- [40] Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, et al. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185(1):240-241. DOI:10.1067/mob.2001.113127.
- [41] Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. 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.
- [42] Pinelli M, Acquaviva F, Barbetti F, et al. Identification of candidate children for maturity-onset diabetes of the young type 2 (MODY2) gene testing; a seven-item clinical flowchart (7-iF)[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e79933. DOI:10.1371/journal.pone.0079933.
- [43] 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.
- [44] Liu Y, Xie Z, Sun X, et al. A new screening strategy and whole-exome sequencing for the early diagnosis of maturity-onset diabetes of the young[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(5):e3381. DOI:10.1002/dmrr.3381.
- [45] Diabetes Research Department and the Centre for Molecular Genetics at the University of Exeter Medical School and Royal Devon and Exeter Hospital, UK. Guidelines for genetic testing in MODY [EB/OL]. [2019-03-27]. <https://www.diabetesgenes.org/tests-for-diabetes-subtypes/guidelines-for-genetic-testing-in-mody/>.
- [46] 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.
- [47] Shepherd MH, Shields BM, Hudson M, et al. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(12):2520-2527. DOI:10.1007/s00125-018-4728-6.
- [48] Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, et al. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(2):297-302. DOI:10.2337/diacare.27.2.297.
- [49] Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(11):1904-1910. DOI:10.2337/diacare.24.11.1904.
- [50] Dickens LT, Letourneau LR, Sanyoura 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.
- [51] 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.
- [52] Chakera AJ, Carleton VL, Shields B, et al. Response to Comment on: Chakera et al. Antenatal diagnosis of fetal genotype determines if maternal hyperglycemia due to a glucokinase mutation requires treatment. *Diabetes Care* 2012; 35: 1832-1834 [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1):e15. DOI:10.2337/dc12-1497.

(收稿日期:2022-01-07)