

· 病例报告 ·

青少年起病的成人型糖尿病 12 型 1 例暨文献复习

李玛丽 邱世超 李佳 刘超 汪治华

西安市儿童医院内分泌遗传代谢科, 西安 710003

通信作者: 汪治华, Email: xasetyy@126.com

Maturity-onset diabetes of the young type 12: a case report and literature review Li Mali, Qiu

Shichao, Li Jia, Liu Chao, Wang Zhihua. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Xi'an

Children's Hospital, Xi'an 710003, China

Corresponding author: Wang Zhihua, Email: xasetyy@126.com

DOI: 10. 3760/cma.j.cn121383-20220921-09038

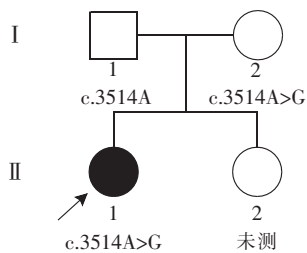
青少年起病的成人型糖尿病 (maturity-onset diabetes of the young, MODY) 是一组由胰岛素分泌相关基因缺陷导致的常染色体显性遗传的单基因糖尿病。多数 MODY 患者由于缺乏特异性的临床表现, 临床上易被误诊为 1 型糖尿病或 2 型糖尿病, 因此需要基因检测来确诊^[1]。目前已发现的 MODY 相关基因共 14 个^[2], 分别对应 MODY 1~14 型。在这 14 种 MODY 类型中, 最常见的是 MODY2, 占有 MODY 患者的 10%~60%^[3]。MODY12 是一种罕见的 MODY 类型, 占有 MODY 类型的比例 <1%^[4]。该病最早于 2012 年由 Bowman 等^[5]报道, 目前我国关于 MODY12 的报道很少^[6-11], 治疗经验有限。本研究报道了一例曾误诊为 1 型糖尿病的 MODY12 病例, 旨在提高临床医生对该病的认识, 减少误诊及漏诊。

1 病例介绍

患儿, 女, 11 岁 6 个月, 因“腹痛 4 d, 加重伴呼吸急促半天”就诊于西安市儿童医院。入院前 4 d 患儿进食不当后出现阵发性腹痛, 伴呕吐、腹泻, 无发热, 当地医院按“胃肠炎”予以口服药物治疗。入院前半天患儿腹痛加剧, 伴呼吸急促, 呕吐 1 次, 当地医院静脉输液后患儿呼吸急促逐渐加重, 遂急转西安市儿童医院。至急诊时患儿意识不清, 面色潮红, 呼吸深大, 血气分析提示 pH 6.89, 血糖 >27.8 mmol/L, 碳酸氢根 (HCO_3^-) <3.0 mmol/L, 碱剩余测不出, 立即予静滴生理盐水 250 ml 后以“糖尿病酮症酸中毒”收住病房。发病来患儿精神、食欲欠佳, 近 1 周有烦渴、夜尿增多, 近 10 d 体重减轻约 5 kg。患儿系第 1 胎第 1 产, 足月顺产, 出生体重

3.2 kg, 生长发育同正常同龄儿童。父母非近亲结婚, 无糖尿病及遗传病家族史 (图 1)。查体: 体温 36.8℃, 脉搏 132 次/min, 呼吸 34 次/min, 血压 118 mmHg/50 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 体重 50 kg, 身高 155 cm, 体重指数 (BMI) 20.8 kg/m²。神志不清, 谵妄状态, 昏迷评分 10 分 (语言 3 分, 运动 5 分, 睁眼 2 分)。全身皮肤黏膜干燥, 双下肢可见大理石样花纹。瞳孔大小正常, 对光反应迟钝, 呼吸深大, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音。心率 132 次/min, 心音有力, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹平软, 肝脾肋下未触及, 肠鸣音 3 次/min。脊柱四肢无畸形, 四肢末端凉, 毛细血管充盈时间约 4 s, 余神经系统查体无异常。实验室检查: 入院急查尿常规: 葡萄糖 3+, 酮体 3+, 蛋白+; 病情好转后复查尿常规: 葡萄糖 2+, 酮体-, 尿蛋白-。肝肾功无异常, 甲状腺功能、性激素、促肾上腺皮质激素、皮质醇、生长激素结果无异常, 糖化血红蛋白 11.61% (参考值 3.6%~6.0%), 空腹 C 肽 0.54 ng/ml (参考值 1.1~4.4 ng/ml)。糖尿病自身抗体 (抗谷氨酸脱羧酶抗体、抗胰岛细胞抗体、胰岛素自身抗体) 阴性。口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 及胰岛素释放试验结果见表 1, OGTT 2 h 血糖为 24.68 mmol/L, 支持糖尿病诊断; 同时 C 肽无释放高峰, 支持 1 型糖尿病, 故诊断为 1 型糖尿病并酮症酸中毒。治疗: 入院后给予补液、胰岛素降血糖, 碳酸氢钠纠正酸中毒等治疗。48 h 后患儿酮症酸中毒纠正, 给予胰岛素泵持续皮下注射控制血糖 (门冬胰岛素: 基础率 20 U, 餐前大剂量 5~7 U), 血糖平稳后改为 3 餐前门冬胰岛素 (5~7 U) + 睡前地特

胰岛素 (20 U) 方案, 根据血糖情况调整胰岛素用量。



注: □: 表型正常的男性; ○: 表型正常的女性; ●: 女性患者; ↗: 先证者

图 1 该患儿的家系图

出院后患儿出现反复低血糖发作, 逐渐停用胰岛素, 之后监测血糖平稳。停药 1 年余 (13 岁 5 个月) 患儿再次出现血糖升高 (餐后 2 h 血糖波动于 15~22 mmol/L), 自行皮下注射胰岛素, 但血糖控制欠佳, 遂再次入我科治疗。查体: 体重 65 kg, 身高 160 cm, BMI 25.39 kg/m²。神志清, 精神可, 心肺腹及神经系统查体无异常。辅助检查: 血常规: 血红蛋白 145 g/L; 肝功: 丙氨酸氨基转移酶 133 U/L (参考值 5~30 U/L), 天门冬氨酸氨基转移酶 63 U/L (参考值 10~35 U/L); 肾功及电解质正常; 血脂: 总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白正常, 高密度脂蛋白 1.02 mmol/L (参考值 >1.04 mmol/L); 腹部 B 超提示脂肪肝。复查糖化血红蛋白 5.56%, 血清 C 肽 2.2 ng/ml, 糖尿病自身抗体五项 (抗谷氨酸脱羧酶抗体、抗胰岛细胞抗体、胰岛素自身抗体、酪氨酸磷酸酶抗体、锌转运体-8) 阴性, 复查 OGTT 结果见表 1, 经家属同意后完善基因检测。二代测序结果发现患儿 *ABCC8* 基因 (NM_000352) 第 28 外显子上存在 c.3514A>G (p. I1172V) 错义杂合变异。该变异导致 *ABCC8* 基因第 1172 位密码子由编码异亮氨酸变为编码缬氨酸, 检索 ClinVar 数据库 (www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar)、HGMD 专业版数据库 (www.hgmd.cf.ac.uk)、OMIM 数据库 (www.omim.org) 及 PubMed 数据库 (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), 该变异目前尚未在 MODY12 患者中报

道。Sanger 测序在患儿 *ABCC8* 基因上同样检测到 c.3514A>G (p. I1172V) 错义杂合变异, 与二代测序结果一致。家系验证结果显示该变异遗传自患儿母亲 (图 2)。根据 ACMG 指南, 该变异评级为临床意义未明。使用 SWISS-MODEL 基于同源建模方法对 *ABCC8* 基因 c.3514A>G 变异导致的变异蛋白 p. I1172V 进行三维结构预测。结果发现, 与野生型相比, 突变后的氨基酸侧链空间结构发生明显变化 (图 3)。

治疗及随访: 停用胰岛素, 予格列本脲 1.25 mg/次, 三餐前口服控制血糖, 之后单量减至 0.83 mg/次。现随访 1 年余, 患儿血糖控制理想, 无低血糖发生, 餐后血糖 ≤ 8 mmol/L, 糖化血红蛋白在正常范围内, 一般情况良好。

2 讨论

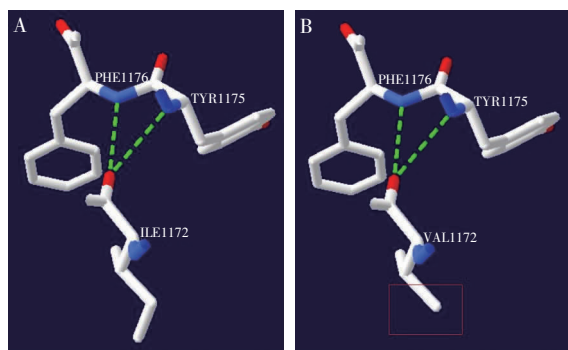
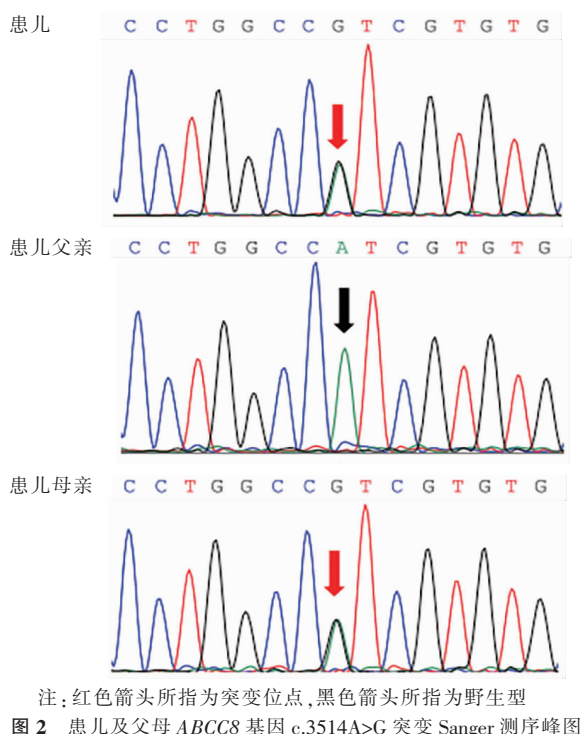
MODY12 是由于 ATP 结合盒转运子亚家族 8 号成员 *ABCC8* 基因变异所致的一种青少年起病的成人型糖尿病类型, 是 MODY 的一种少见亚型, 人群中发病率低。

ABCC8 基因定位于染色体 11p15.1, 基因全长 100 kb, 包含 39 个外显子, 由两个跨膜结构域和两个细胞质 ATP 结合域组成, 编码由 1582 个氨基酸构成的磺脲类受体 1 (SUR1) 蛋白^[12]。β 细胞中 ATP 敏感性钾离子通道由 2 个亚单位组成: 即 *ABCC8* 基因编码的 SUR1 和 *KCNJ11* 基因编码的内向整流钾通道蛋白 (Kir. 6.2)^[13]。胰岛素的分泌是通过与 ATP 结合从而关闭钾通道来介导的, 因此, *ABCC8* 和 *KCNJ11* 这两个基因的突变都会影响胰岛素分泌。*ABCC8* 基因突变根据功能可分为 2 种类型: I 型突变和 II 型突变。I 型突变通过蛋白的完全丢失或离子运输功能缺陷导致细胞表面钾通道表达的减少, 通常可引起新生儿高胰岛素血症和低血糖; II 型突变破坏了 Mg²⁺ 结合 ADP (MgADP) 刺激钾通道活化的能力, 因此阻止了钾通道被代谢抑制所诱导的活化。该类患者钾通道蛋白正常存在, 通道却处于关闭状态。此型突变可导致新生儿糖尿

表 1 患儿口服葡萄糖耐量及胰岛素释放试验结果

时间	指标	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
初诊	葡萄糖 (mmol/L)	10.96	16.37	21.63	24.68	24.10
	胰岛素 (μU/ml)	5.44	8.19	6.92	7.42	14.12
	C 肽 (ng/ml)	2.53	2.53	2.22	2.22	3.05
复诊	葡萄糖 (mmol/L)	5.13	10.11	13.46	16.09	12.10
	胰岛素 (μU/ml)	12.36	33.55	18.77	88.90	48.14
	C 肽 (ng/ml)	2.20	3.50	5.26	5.57	6.55

注: 胰岛素基础值参考范围为 2.60~24.90 μU/ml; C 肽基础值参考范围为 1.10~4.40 ng/ml



病及 MODY12。Timmers 等^[14]研究发现,与新生儿糖尿病相关的 *ABCC8* 基因突变已超过 1 000 种;然而与 MODY12 相关的 *ABCC8* 变异已知的只有 50 余种。

目前为止,全世界已经报道了超过 30 个具有错义突变的 MODY12 家系^[6]。2021 年 Timmers 等^[14]曾对国际上已报道的 MODY12 病例进行归纳总结:这些患者糖尿病初诊年龄为 3~42 岁,基因确诊年龄为 2~53 岁,提示 MODY12 患者存在诊断延迟的情况。该病患者的临床表现存在异质性,从轻度的糖耐量受损到胰岛素依赖型糖尿病临床均可见,但多数患者病初都表现为严重的高血糖。然而在同一家族内,携带相同突变的不同成员可有不同的临床表现。多数 MODY12 患者 BMI 正常,偶有肥胖患者;初诊及基因确诊时的糖化血红蛋白分别为

5.6%~13.7% 及 5.0%~14.1%。关于该病的治疗情况, Timmers 等^[14]研究发现在糖尿病诊断初期,40% 的患者接受了胰岛素治疗,5% 的病例仅通过饮食控制,19% 的患者接受口服药物治疗(其中 4% 的患者接受磺脲类单药治疗),另外 36% 的病例未报告治疗方法。在基因确诊后进行治疗调整,只有 18% 的患者继续胰岛素治疗,9% 的患者仅通过饮食控制,35% 的患者口服药物治疗,22% 的患者使用磺脲类单药治疗。在随访中绝大多数患者的血糖控制良好,糖化血红蛋白为 5.1%~7.6%。目前 MODY12 相关的糖尿病血管并发症的总体发生率和流行率仍不清楚,但有研究发现 MODY12 成年患者可能会出现严重并发症^[14]。

既往研究显示磺脲类药物与胰岛细胞的 SUR1 具有高亲和力,该通道关闭可促进胰岛素分泌,因此磺脲类药物可被用于有效治疗 MODY12 患者^[15-16]。然而目前关于磺脲类药物治疗儿童 MODY12 的经验有限。最近我国 Li 等^[10]对 3 个 MODY12 中国家系进行了精准治疗研究,结果表明格列美脲 2 mg/d 对 *ABCC8* 基因突变所致的 MODY12 儿童的血糖控制无效,但格列美脲 4 mg/d 对成人和儿童均有效,治疗 2~3 个月后血糖水平均可得到控制,糖化血红蛋白水平接近正常范围。此外,利拉鲁肽在 *ABCC8* 基因突变的成人和儿童 MODY12 患者中都能有效控制血糖。

本文患儿为青春期女孩,以酮症酸中毒起病,临床有“三多一少”表现,糖化血红蛋白 11.61%,血清 C 肽 0.54 ng/ml,OGTT 2 h 血糖值为 24.68 mmol/h,胰岛素释放试验提示 C 肽无释放高峰,故临床初诊为 1 型糖尿病并予以胰岛素治疗。然而该患儿接受胰岛素治疗后很快出现频繁低血糖,故停用胰岛素,停药期间患儿血糖相对平稳。停药 1 年余监测血糖过程中发现患儿血糖再次升高,但复查糖化血红蛋白正常,考虑为患儿之前 3 个月血糖平稳而近日刚刚出现血糖升高。此外,检查还发现患儿 BMI 明显增长,C 肽上升,并且出现脂肪肝,复查糖尿病自身抗体仍阴性;复查 OGTT 试验并与初诊结果比较,发现胰岛素及 C 肽水平平均较前上升,提示胰岛功能明显好于初诊并表现出不依赖胰岛素的临床特点,故不支持 1 型糖尿病,考虑单基因糖尿病可能性大,故而完善了基因检测。基因检测结果显示患儿 *ABCC8* 基因存在 c.3514A>G (p. I1172V) 杂合变异。尽管该变异评级为临床意义未明,但是我们给

予患儿口服格列本脲治疗,效果良好,提示该患儿很可能是由于磺脲类受体 1 的异常所致。此外,预测突变蛋白的三维空间结构发现突变后的蛋白质空间结构发生变化,可能导致蛋白功能发生改变。虽然基因检测发现患儿母亲同样携带上述突变(图 1),但其血糖正常,表明该家系的临床表现同样存在异质性,与既往多篇报道类似^[8,10,12,17-18],这可能是由于其他修饰基因和环境因素的影响^[10,12,18],导致携带 *ABCC8* 基因突变的个体发病年龄延缓甚至抑制糖尿病的症状,具体机制有待于进一步研究。罗越等^[8]研究中提到,携带突变基因的 *MODY12* 患儿母亲直到 64 岁才诊断为糖尿病,故对于本文患儿母亲来说,尽管目前尚无高血糖,但密切监测血糖仍很有必要。

综上所述,本文报道了一例由 *ABCC8* 基因错义杂合突变所致的 *MODY12* 病例,研究发现的 c. 3514A>G(p. I1172V) 突变为尚未报道的新变异,拓展了基因突变谱。临床对于具有起病年龄早、胰岛功能相对较好、糖尿病自身抗体阴性、胰岛素使用剂量小等特点的儿童青少年糖尿病患者,即使无三代糖尿病家族史,亦需警惕 *MODY* 可能,建议进一步完善基因检测明确诊断及分型。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Jang KM. Maturity-onset diabetes of the young: update and perspectives on diagnosis and treatment[J]. Yeungnam Univ J Med, 2020, 37(1): 13-21. DOI: 10. 12701/yujm. 2019. 00409.
- [2] Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY)-A review[J]. J Diabetes Complications, 2021, 35(1): 107640. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2020. 107640.
- [3] 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.
- [4] Reilly F, Sanchez-Lechuga B, Clinton S, et al. Phenotype, genotype and glycaemic variability in people with activating mutations in the *ABCC8* gene: response to appropriate therapy[J]. Diabet Med, 2020, 37(5): 876-884. DOI: 10. 1111/dme. 14145.
- [5] Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, et al. Heterozygous *ABCC8* mutations are a cause of *MODY*[J]. Diabetologia, 2012, 55(1): 123-127. DOI: 10. 1007/s00125-011-2319-x.
- [6] Tang C, Meng L, Zhang P, et al. Case Report: a novel *ABCC8* variant in a Chinese pedigree of maturity-onset diabetes of the young[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 758723. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 758723.
- [7] Lin L, Quan H, Chen K, et al. *ABCC8*-Related maturity-onset diabetes of the young (MODY12): a report of a Chinese family[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 645. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 00645.
- [8] 罗越, 金佳蕙, 李利义, 等. 一例青少年起病的成人型糖尿病 12 型患儿的基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(9): 891-894. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511374-20200626-00476.
- [9] Zhang Y, Hu S, Huang H, et al. A case report of maturity-onset diabetes of the young 12: large fragment deletion in *ABCC8* gene with literature review[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(6): 378. DOI: 10. 21037/atm-22-807.
- [10] Li J, Wang X, Mao H, et al. Precision therapy for three Chinese families with maturity-onset diabetes of the young (MODY12)[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 858096. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 858096.
- [11] Zhou Y, Sun Y, Xu C, et al. *ABCC8*-related maturity-onset diabetes of the young: clinical features and genetic analysis of one case[J]. Pediatr Diabetes, 2022, 23(5): 588-596. DOI: 10. 1111/pedi. 13388.
- [12] Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhshneider EV, et al. *ABCC8*-Related maturity-onset diabetes of the young (MODY12): clinical features and treatment perspective[J]. Diabetes Ther, 2016, 7(3): 591-600. DOI: 10. 1007/s13300-016-0192-9.
- [13] Hartemann-Heurtier A, Simon A, Bellanné-Chantelot C, et al. Mutations in the *ABCC8* gene can cause autoantibody-negative insulin-dependent diabetes[J]. Diabetes Metab, 2009, 35(3): 233-235. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2009. 01. 003.
- [14] Timmers M, Dirinck E, Lauwers P, et al. *ABCC8* variants in *MODY12*: review of the literature and report of a case with severe complications[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2021, 37(8): e3459. DOI: 10. 1002/dmrr. 3459.
- [15] Nichols CG. KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism[J]. Nature, 2006, 440(7083): 470-476. DOI: 10. 1038/nature04711.
- [16] Mohan V, Radha V, Nguyen TT, et al. Comprehensive genomic analysis identifies pathogenic variants in maturity-onset diabetes of the young (MODY) patients in South India[J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 22. DOI: 10. 1186/s12881-018-0528-6.
- [17] Isik E, Demirbilek H, Houghton JA, et al. Congenital hyperinsulinism and evolution to sulfonylurea-responsive diabetes later in life due to a novel homozygous p. L171F *ABCC8* mutation[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2019, 11(1): 82-87. DOI: 10. 4274/jcrpe. galenos. 2018. 2018. 0077.
- [18] Riveline JP, Rousseau E, Reznik Y, et al. Clinical and metabolic features of adult-onset diabetes caused by *ABCC8* mutations[J]. Diabetes Care, 2012, 35(2): 248-251. DOI: 10. 2337/dc11-1469.

(收稿日期: 2022-09-21)