

# Progress in the Understanding and Treatment of MODY2

Xiaoyu Jia Dongmei Li\* Yuanyuan Li

Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

## Abstract

Juvenile onset adult diabetes (MODY) is a special type of diabetes with autosomal dominant inheritance, because its phenotype overlaps with type 1 diabetes and type 2 diabetes, it is often misdiagnosed. Since the breakthrough of molecular gene detection technology in the 1990s, 14 genes have been confirmed to be related to Mody. These genes are basically embedded  $\beta$  Cells, of which HNF1A, HNF4A, HNF1B and GCK genes are common. One of the most common types is MODY2, is caused by the mutation of glucokinase (GCK) gene, so it is called GCK-MODY, the mutation of GCK gene causes  $\beta$  Cell dysfunction leads to decreased insulin secretion and hyperglycemia. The purpose of this paper is to expound the latest information on the mechanism, diagnosis and treatment of MODY2 (GCK-MODY) this will strengthen the management of MODY2 patients by medical workers, improve the quality of life of patients and reduce the burden of disease.

## Keywords

GCK-MODY; GCK-MODY diagnosis; GCK-MODY treatment

## MODY2 的认识及诊治研究进展

贾晓宇 李冬梅\* 李圆圆

内蒙古医科大学 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

## 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。自20世纪90年代分子基因检测技术取得突破以来, 现14个基因已被证实与MODY相关。这些基因基本上嵌入 $\beta$ 细胞, 其中常见的是HNF1A、HNF4A、HNF1B和GCK基因。最常见的类型之一是MODY2, 是由葡萄糖激酶 (GCK) 基因突变引起的, 因此被称为GCK-MODY, GCK基因的突变导致 $\beta$ 细胞功能障碍, 导致胰岛素分泌减少和高血糖。论文旨在阐述MODY2 (GCK-MODY) 的作用机制、诊断、治疗的最新信息, 这将加强医务工作者对MODY2患者的管理, 提高患者生活质量, 减轻疾病负担。

## 关键词

GCK-MODY; GCK-MODY诊断; GCK-MODY治疗

## 1 引言

2021年12月6日, 完整版《2021IDF全球糖尿病地图 (第10版)》于国际糖尿病联合会 (IDF) 官网重磅发布, 指出未来20余年, 虽然中国糖尿病患病率增幅会趋于下降, 但患者总数将增加到2030年的1.64亿和2045年的1.75亿<sup>[1]</sup>。中国是世界上糖尿病人口最多的国家, 也是糖尿病人口最多的国家。然而, 关于MODY的研究, 尤其是流行病学方面的研究却很少<sup>[2]</sup>。据统计, 2013年中国的MODY人数已经超过百万<sup>[3]</sup>。最新研究表明MODY2在自然人群和糖尿病患者中的患病率分别为0.21%和1.3%<sup>[4]</sup>。由于我国人口基数

庞大, 因此不能忽略潜在的庞大MODY2人群。对于患者而言, 精确的诊断和个体化的治疗, 对于孕期产前咨询和子代生长发育等均具有重要意义。

## 2 GCK-MODY 发病机制概述

GCK基因位于7号染色体短臂, 为单拷贝基因, 由12个外显子和11个内含子组成。GCK单个等位基因的失活型突变导致胰岛素分泌的不足和高血糖, 临床表现为:MODY2<sup>[5]</sup>; 两个等位基因的失活型突变则是永久性新生儿糖尿病 (PNDM) 的病因之一; 而单个等位基因的激活型突变则是先天性高胰岛素血症低血糖 (CHI) 的病因之一。

GCK是由465个氨基酸组成的相对分子质量为50000的单体蛋白, 是己糖激酶的一种, 又称己糖激酶4或己糖激酶D, 是脊椎动物体内4个葡萄糖异构酶之一主要在胰岛 $\beta$ 细胞、肝细胞高表达<sup>[6]</sup>, GCK是胰岛 $\beta$ 细胞内的葡萄糖感受器, 也是催化葡萄糖代谢引起胰岛素分泌的关键

【作者简介】贾晓宇 (1994-), 女, 中国内蒙古乌兰察布人, 在读硕士, 从事内分泌研究。

【通讯作者】李冬梅 (1963-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 本科, 主任医师, 从事糖尿病及甲状腺疾病研究。

酶和限速酶<sup>[7]</sup>，胰岛β细胞中的GCK受葡萄糖浓度调节，血糖升高使GCK活性升高，糖代谢加快，同时产生大量ATP，使胰岛β细胞表面的K通道关闭，Ca<sup>2+</sup>内流，从而触发胰岛素释放入血。GCK基因突变使GCK表达受损，活性降低，从而胰岛β细胞对葡萄糖的敏感性降低，葡萄糖刺激胰岛素分泌的阈值升高，胰岛素分泌减少。而肝脏中的GCK受胰岛素水平调节，血液中的胰岛素可激活肝细胞中的GCK，使葡萄糖转化为6-磷酸葡萄糖，从而促进肝糖原合成。GCK基因突变，葡萄糖激酶表达受损，肝糖原合成减少，葡萄糖生成增多，出现高血糖表现<sup>[8]</sup>。

### 3 GCK-MODY 临床表现

MODY2患者的特点是出生后出现轻度稳定的空腹高血糖(5.5~8.0mmol/L)<sup>[9]</sup>。然而，由于缺乏糖尿病和糖尿病并发症的典型症状<sup>[10]</sup>，因此无法进行早期诊断。大多数于产检或常规体检时发现轻度高血糖，2%~6%的妊娠糖尿病患者为MODY2<sup>[11]</sup>。

亚洲对MODY2的研究并不多。MODY2诊断率低的原因可能有两个：一是大多数MODY2患者没有明显的症状或体征；二是一些MODY2患者被误诊为1型或2型糖尿病或空腹血糖受损。之前的报告显示，在中国和日本，当对无症状患者进行系统筛查时，MODY2是最常见的MODY形式。虽然MODY2的特征之一是隐性发病，但在我们的研究中，81.8%的MODY2先证者在首次诊断时年龄在25岁以下。实验室检查有助于早期识别MODY2患者。大多数MODY2患者的FPG水平轻度升高，约90%的患者的FPG值在5.40~8.30mmol/L之间。然而，大多数MODY2患者没有餐后高血糖(75.8%的患者的2hPG水平低于11.10mmol/L)，在口服糖耐量试验期间，血糖增量为2.82±2.03mmol/L。研究表明，大多数GCK突变改变了胰岛素分泌的设定点，并且他们的胰腺仍然可以分泌胰岛素<sup>[12]</sup>。因此，MODY2患者不需要降糖药物治疗。

### 4 关于 MODY 的诊断

临床诊断依赖于MODY的经典标准：至少三代人的常染色体显性遗传模式，家族中至少一名患者的糖尿病发病时间早于25岁，以及糖尿病出现后两年内的胰岛素独立性。在这些标准中，强烈的家族史最受医生关注。

目前已经检测了许多生物标志物，如载脂蛋白-M(ApoM)、氨基酸尿、补体成分和糖尿，但尚未转化为有帮助的诊断工具。HNF1A-MODY中的高敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平较低，已在一些研究中进行了检测，以区分HNF1A-MODY与其他类型糖尿病，但仍需要数据支持。研究人员认为胰岛自身抗体和C肽(CP)是选择疑似MODY患者的简单、稳定和可靠的常规评估，因为自身抗体阳性和胰腺功能丧失是T1DM的特异性特征。但可提高检出率，通过考虑其他措施及其在MODY早期诊断中的应用尚不确

定。目前只有通过DNA检测才能确定MODY诊断与分型。

MODY相关致病基因突变的筛查，包括连锁分析、直接测序法、变性高效液相色谱、Southern杂交、荧光原位杂交、比较基因组杂交法、短荧光片段定量多重PCR技术(QMPSF)、多重链接探针扩增技术(MLPA)等方法<sup>[13]</sup>。

近些年，一些研究利用QMPSF技术、MLPA技术能检测基因拷贝数变化的特点检测MODY相关基因，发现MODY相关基因的大片段重复、缺失。目前，一代测序是验证MODY2的标准<sup>[14]</sup>。

目前只有通过DNA检测才能确定MODY诊断与分型，然而检查相对价格昂贵，加上人们普遍缺乏认识，阻碍了临床诊断，使一大部分MODY患者因重叠的或非典型临床特征被误诊为1型、2型糖尿病，而且MODY也经常被漏诊。由于基因测序价格昂贵及周期长等限制，实际上，快速、全面、经济有效的方式诊断MODY尚存在困难。

中山大学内分泌科建立了一个系统的筛选算法，简称为“AACM”<sup>[15]</sup>，以选择合适的候选基因进行MODY基因检测。这项系统性的高影响研究证实了中国人中新发糖尿病患者MODY的最低患病率(0.31%)。使用“AACM”策略，基因检测的合格人群大大缩小，这有助于在临床实践中诊断MODY。成功识别MODY对于患者接受适合其病因的治疗非常重要。当患者被怀疑患有MODY时，应考虑最常见的MODY亚类以及所有致病基因。作为MODY临床标准的补充，目前的筛查策略在提高MODY诊断阳性率方面表现良好；然而，仍然需要进行一项基于人群的研究，并应努力提高这种方法的有效性。“A”=发病年龄，“A”=胰岛抗原自身抗体，“C”=C-肽，“M”=代谢综合征，代谢综合征是一组症状，包括糖尿病、肥胖、血脂异常和高血压。有关身高/体重和血压的信息在研究注册期间测量。体重指数(BMI)的计算方法是体重(千克)除以身高(米)的平方。在之前检测的血浆中检测到甘油三酯(TG)与高密度脂蛋白(HDL)胆固醇结合。根据国际糖尿病联合会(IDF)的共识声明，代谢综合征得到确认，中国人群的肥胖阈值转换为28kg/m<sup>2</sup><sup>[16]</sup>。建议无代谢综合征的参与者进行基因测试。

### 5 GCK-MODY 诊断

为了早期诊断MODY2，适当的测序方法应具有成本效益。登记研究中的基因筛查方法包括Sanger测序、靶向下一代测序(NGS)面板和多重连接依赖性探针扩增(MLPA)。Sanger测序和NGS都能检测出潜在的致病性核苷酸多态性(SNPs)、小插入/缺失、移码突变和空突变<sup>[17]</sup>。它们是诊断MODY2的常用方法。MLPA通常用于检测基因中的大缺失。通常用于强烈怀疑诊断为MODY2，但DNA测序未发现突变的情况<sup>[18]</sup>。

在大多数亚洲患者中，MODY2是由编码区的GCK突变引起的，外显子5和7是最常见的位置。FPG、HbA1c和

家族性糖尿病是诊断 MODY2 的重要参考指标。多项研究表明,对于有轻度血糖和 HbA1c 升高以及高血糖家族史的年轻糖尿病患者,建议进行分子遗传学检测,以便更早期地将 MODY2 与其他类型的糖尿病区分开来<sup>[19]</sup>。

国际儿童和青少年糖尿病协会 (ISPAD) 2018 年 (Hattersley 等人, 2018 年) 提供的提示 GCK 突变的当前临床诊断标准: ①稳定的轻度空腹高血糖 (空腹血糖 5.5~8.0mmol/L 或 100-145mg/dL)。②HbA1c 轻度升高,但通常低于 7.5%。③口服糖耐量试验 CGTT (小于 60mg/dL 或 <3.5mmol/L) 中 2 小时内的血糖小幅升高,但由于 OGTT 试验的可变性,不应将其视为绝对标准。④父母仍然未被诊断或误诊为早发 2 型糖尿病,除非存在新发突变。⑤测试时,父母中的一方空腹血糖轻度升高,范围为 5.5~8.5mmol/L,因为这是一种常染色体显性疾病。在考虑诊断葡萄糖激酶突变时,测量明显未受影响的父母的空腹血糖很重要。⑥缺乏肥胖、黑棘皮病、其他代谢综合征标志物。⑦诊断时无症状,无渗透性症状 (多尿、多饮)。⑧没有伴随的胰腺自身免疫<sup>[20]</sup>。当然,在匆忙转向分子技术之前,应该先检查简单的临床标准,如 BMI、性别和年龄。

诊断 MODY 需要基于多个临床标准对概率进行复杂的多维评估。这对临床医生来说可能很困难,但可以通过使用统计计算器轻松完成。“MODY 概率计算器”由 B.Shields 开发,可在 [www.diabetesgenes.com](http://www.diabetesgenes.com) 上免费获取。在一场面对面的比赛中,它被证明与拥有超过 20 年的 MODY 工作经验的临床专家一样优秀,概率计算器最适用于未接受胰岛素治疗的患者。对于正在考虑诊断为 MODY 的胰岛素治疗患者,额外的非遗传学检测 (胰岛自身抗体检测和 C 肽分析) 应被视为“排除试验”。存在胰岛自身抗体和或 C 肽 < 200pmol/L 有效排除了 MODY<sup>[21,22]</sup>。事实证明, MODY 概率计算器的开发是迈向精确糖尿病的非常有希望的第一步。该移动应用程序被广泛使用 (迄今为止下载量超过 6000 次)。

## 6 GCK-MODY 治疗

根据现有研究表明,妊娠期外的 GCK-MODY 患者是无需治疗的。不恰当的胰岛素治疗还可能诱发医源性体重增加和胰岛素抵抗等不良反应的发生<sup>[23]</sup>。关于妊娠期患有 GCK-MODY 的妇女的治疗与管理取决于胎儿基因型,基因型决定了胎儿对母体高血糖的感觉和反应。胎儿基因型可以通过孕中期超声对胎儿生长的评估来推断: 腹围 > 75% 的胎儿生长加速表明胎儿没有携带 GCK 突变。如果胎儿携带 GCK 突变,它将具有相同的血糖升高设定点,并将感觉到母体高血糖是正常的,因此生长将是正常的。这种情况下,母亲的降糖治疗不适用,还可能会增加小于胎龄儿 (SGA) 的风险。如果胎儿没有携带 GCK 突变,它会感觉到母体血糖升高,并增加胰岛素分泌。建议对未受影响胎儿进行胰岛素治疗,以使母体血糖正常化,防止巨大儿的发生。在这些

情况下,建议此类孕妇考虑在 38 周内分娩<sup>[24]</sup>。

## 7 GCK-MODY 并发症

所有的 MODY 类型中, MODY2 是预后最好的一种, MODY2 患者的血糖不会明显地进行性恶化,尽管发病年龄很轻,病程很长,也不会导致并发症的出现<sup>[25]</sup>。

综上, MODY2 患者持续存在的轻度升高的空腹血糖且对降糖治疗不敏感为临床特征。除妊娠期患有 GCK-MODY 的妇女的治疗与管理取决于胎儿基因型外,绝大部分患者只需饮食及运动干预,而无需长期随访及给予降糖治疗。因此临床医生正确的诊断,精准的治疗,对 MODY2 患者的治疗、预后和遗传咨询有重要意义,应予充分重视。

## 参考文献

- [1] 世界糖尿病地图[Z].
- [2] Wang Z, Ping F, Zhang Q, et al Preliminary screening of mutations in the glucokinase gene of Chinese patients with gestational diabetes. *J Diabetes Investig*. 2018,9(1):199-203.
- [3] Xu, Yu. Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults[J]. *Jama the Journal of the American Medical Association*, 2013,310(9):948-958.
- [4] 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 - ScienceDirect[J]. *Genetics in Medicine*, 2019(7):472-477.
- [5] Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Nature*, 1992,256:721-722.
- [6] Effects of novel maturity-onset diabetes of theyoung (MODY)-associated mutationson glueokinase activity and protein stability[J]. *Biochem J*, 2006,393:389-396.
- [7] Matschinsky F M. Regulation of Pancreatic Cell Glucokinase: From Basics to Therapeutics[J]. *Diabetes*, 2002, 51(90003):S394.
- [8] 沈云峰,翁建平.葡萄糖激酶基因突变与功能学研究进展[J].*国际内科学杂志*, 2008,35(12):692-695.
- [9] 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.
- [10] Florez, Jose C. Insights From Monogenic Diabetes and Glycemic Treatment Goals for Common Types of Diabetes[J]. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 2014,311:279-286.
- [11] Chakera A J, 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.
- [12] Rudland V L, Hinchcliffe M, Pinner J, et al. Identifying Glucokinase Monogenic Diabetes in a Multiethnic Gestational Diabetes Cohort: New Pregnancy Screening Criteria and Utility of

- HbA<sub>1c</sub>[J]. *Diabetes Care*,2016,39(1).
- [13] Ming, Lu, Changhong, et al. Nutrient sensing in pancreatic islets: lessons from congenital hyperinsulinism and monogenic diabetes[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2018,1411(Jan.):65-82.
- [14] 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):231.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Group IDFETFC: The metabolic syndrome—a new worldwide definition[J]. *Lancet*, 2005,366(9491):1059-1062.
- [18] Shin P S, Song J S, Ho A C, et al. Identifying Pathogenic Variants of Monogenic Diabetes Using Targeted Panel Sequencing in an East Asian Population[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019(9):9.
- [19] Jovana, Komazec, Vera, et al. The importance of combined NGS and MLPA genetic tests for differential diagnosis of maturity onset diabetes of the young[J]. *Endokrynologia Polska*,2018,70(1):28-36.
- [20] Zhou Y, Wang S, Wu J, et al. MODY2 in Asia: analysis of GCK mutations and clinical characteristics[J]. *Endocr Connect*,2020,9(5):471-478.
- [21] Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents[J]. *Pediatric Diabetes*, 2009(7):41-43.
- [22] McDonald TJ, Colclough K, Brown R et al (2011) Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young(-MODY) from Type 1 diabetes.
- [23] Besser R E J, Shepherd M H, McDonald T J, et al. Urinary C-Peptide Creatinine Ratio Is a Practical Outpatient Tool for Identifying Hepatocyte Nuclear Factor 1- $\alpha$ /Hepatocyte Nuclear Factor 4- $\alpha$  Maturity-Onset Diabetes of the Young From Long-Duration Type 1 Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011,34(2):286-291.
- [24] Amanda, Stride, Beverley, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia[J]. *Diabetologia*, 2013.
- [25] Steele A M, Shields B M, Shepherd M, et al. Microvascular complication risk in patients with 50 years of moderate hyperglycaemia: Are target ranges for glycaemic control appropriate? Abstract A77[J]. *Diabetic Medicine*, 2011,28.