

一例青少年发病的成人型糖尿病(MODY3) 新位点病例报道

邝楠珍, 侯佳慧, 罗娟, 李浪波, 赵新兰

湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院), 湖南 长沙

收稿日期: 2022年7月11日; 录用日期: 2022年8月5日; 发布日期: 2022年8月12日

摘要

青少年发病的成人型糖尿病(maturity-onset diabetes of the young, MODY)是一种具有异质性的特殊类型糖尿病, 属于常染色体显性遗传病, 常被误诊为1型糖尿病及早发2型糖尿病, 本文通过对本院1例反复诊治长达7年的MODY3的患者进行病情及治疗方案回顾, 有助于提高临床工作者对该病的认识。

关键词

MODY3, 磺脲类, 1型糖尿病, 早发2型糖尿病

A Case Report of a New Locus of Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3 (MODY3)

Nanzhen Kuang, Jiahui Hou, Juan Luo, Langbo Li, Xinlan Zhao

The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University (Hunan Provincial People's Hospital), Changsha Hunan

Received: Jul. 11th, 2022; accepted: Aug. 5th, 2022; published: Aug. 12th, 2022

Abstract

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a special type of diabetes with heterogeneity. It is an autosomal dominant genetic disease, which is often misdiagnosed as type 1 diabetes and early onset of type 2 diabetes. In this paper, a case of MODY3 with repeated diagnosis and treatment in our hospital for 7 years was reviewed, which is helpful to improve the understanding of clinical workers on this disease.

Keywords

MODY3, Sulfonylureas, Type 1 Diabetes Mellitus, Early Onset of Type 2 Diabetes

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

青少年发病的成人型糖尿病(maturity-onset diabetes of the young, MODY)是一种特殊类型的糖尿病,早在 20 世纪 70 年代,著名学者 Fajans 和 Tattersall 就归纳了 MODY 的基本特征:① 累及 3 代以上的家族成员,呈常染色体显性遗传,与人类白细胞抗原无关;② 家族中一般有 2 个以上患者在 25 岁以前发病,少年期往往无症状,仅在感染等应激状态下出现症状;③ 从口服糖耐量试验(OGTT)异常到空腹血糖增高的自然病程进展缓慢,且糖耐量可时而正常,时而减退;④ 一般无酮症酸中毒,至少在发病 2 年内不依赖胰岛素治疗;⑤ 在少年期, MODY 患者以非肥胖者居多;⑥ 可有大血管和微血管并发症[1]。MODY 是一种常染色体显性遗传的异质性单基因疾病。其中, MODY3 是最常见的一种类型,发生率可达 50%~90%,估计人群患病率也能达 0.02%~0.04% [2]。MODY3 的预后主要与病程进展、胰岛 β 细胞破坏程度、突变基因在脏器上的表达有关。胰岛 β 细胞破坏程度越大,血糖越高,病程越长,则预后越差。同时,突变基因 HNF1A 在不同脏器上的表达也会引起相应的并发症,例如可出现肝细胞腺瘤、多囊肾及 Fanconi 综合征等疾病[3]。近期,我科收治 1 名 MODY3 患者,从起病到确诊历时 7 年,尝试多种治疗方案,治疗过程曲折,现分析如下。

2. 病情摘要

患者男性(III2), 33 岁,公司职员,因“发现血糖升高 7 年,四肢麻木刺痛半年,加重 1 周”于 2021 年 02 月 27 日入我院。

患者 7 年前(2014 年)体检时发现血糖升高,空腹血糖 7.9 mmol/l \uparrow ,伴有心悸,无明显多饮、多食、多尿及体重减轻的症状,甘油三酯:4.3 mmol/l \uparrow ,完善 OGTT 试验,当时诊断“糖耐量异常”,未服用降糖药物,建议从饮食方面及生活方式方面改善血糖情况。之后因患者生活习惯差,饮食不规律,血糖控制不佳。

2017 年体检时餐后血糖约为 13.0 mmol/l \uparrow ,无明显“三多一少”症状,诊断为“糖尿病”,治疗上予以二甲双胍(0.5 g bid)及格列齐特缓释片(90 mg qd)降糖,血糖控制可,后因患者饮食不佳,喜甜食及饮料,血糖控制欠佳。

2020 年患者自觉四肢麻木,来我院门诊复诊,随机血糖 4.88 mmol/l,糖化血红蛋白 5.7%,直接胆红素 6.5 μ mol/l,白球比 2.77,血常规及甲状腺功能未见明显异常,心电图未见明显异常,考虑“糖尿病周围神经病变”,治疗方案为重组甘精胰岛素(10 u qn)及二甲双胍(0.5 g bid)降糖治疗,但效果不理想,后改治疗方案为重组甘精胰岛素(10 u qd)、二甲双胍(0.5 g bid)及利格列汀(5 mg qd),症状较前稍缓解,血糖控制可。

2021 年 01 月份因左上腹不适,行胃镜及肠镜检查,胃镜结果示非萎缩性胃炎(红斑渗出),肠镜结果提示直肠隆起性病变: SMT? 内痔,遂行“直肠隆起性病变 ESD 术”,完善病理检查,提示神经内分泌

肿瘤 G1 期。查糖化血红蛋白 6.5%，改降糖方案为“甘精胰岛素 + 二甲双胍”，患者血糖控制较前差。

既往有病毒性乙肝病史 20 余年，2021 年 01 月行“直肠隆起性病变 ESD 术”，否认高血压及心脏病等病史。生活作息、饮食不规律，工作休息制度为单休，喜甜食及饮料，儿童期食欲正常，无喂养困难或暴食，生长与同龄儿童相同。已婚，未孕。其爷爷(I1)、奶奶(I2)、父亲(II3)、叔叔(II2)、姑姑(II1)及姑姑家儿子(III1)均有糖尿病，母亲(II5)有高血压。家系谱图详见图 1。

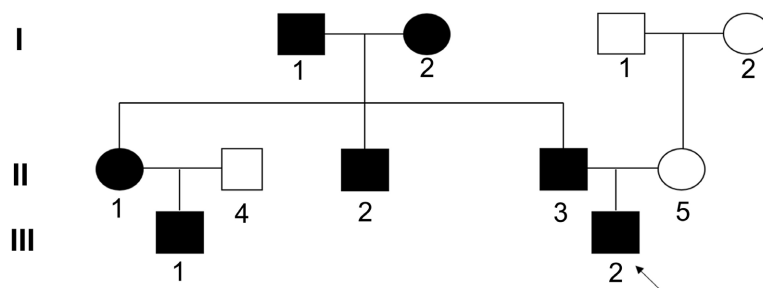


Figure 1. Family tree
图 1. 家系谱图

入院体查：体温：36.5℃，脉搏：90 次/分，呼吸：20 次/分，血压：125/75 mmHg，身高：175 cm，体重：62 Kg，BMI：20.24 Kg/m²，体形正常，发育正常，慢性面容，易焦虑。心律齐，无杂音，肺部、腹部查体无特殊。

入院后完善相关检查，详见表 1。血酮 0.0 mmol/l，糖化血红蛋白 7.53%↑，TG 4.55 mmol/L↑，CRP 0.70 ng/ml，24 小时尿蛋白 158 mg/du↑，尿糖 3+↑，NAG 25.5 ng/ml↑，uCr 25364 umol/l↑，GAD-抗体、IAA-抗体、IA-2 抗体、ICA-抗体均阴性。甲状腺及甲状旁腺彩超提示甲状腺右侧叶低回声结节，考虑 TI-RADS 3 类，甲状腺左侧叶下极下方稍高回声结节，双侧颈部淋巴结可见。血常规、大便常规、降钙素、VAM、24 小时尿量、24 小时皮质醇、肾素血管紧张素 II、醛固酮、双肾及肾动脉彩超、头部 MRA 未见明显异常。

Table 1. Relevant examination results after admission

表 1. 患者入院后相关检查结果

	胰岛素(pmol/l)	C 肽(ng/ml)	血糖(mmol/l)
空腹	103.1	0.70	6.6
餐后 2 小时	160.4	1.04	13.6

3. 讨论

葡萄糖刺激的胰岛素分泌功能障碍是 MODY 的基本病理生理机制，对胰岛素敏感性影响不大，随着病程延长，胰腺 β 细胞功能逐渐衰退。迄今为止，已发现 14 个基因(HNF4A, GCK, HNF1A, IPF1, NNF1B, NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8, KCNJ11, APPL1)与之相关[4]。HNF-1A 基因的杂合致病突变是 MODY3 最常见的病因，研究证实，该突变基因的携带者中，有 63% 在 25 岁之前发生糖尿病，79% 在 35 岁之前发病，96% 在 55 岁之前发病[5]。HNF-1α 表达于肝脏、肾脏、肠道及胰腺 β 细胞，该基因编码调节肝特异性基因表达的转录因子，可变剪切会导致多个转录本。编码的蛋白以同源二聚体的形式结合在倒回文序列 5'-GTTAATNATTAAC-3' 上发挥调节作用，它通过改变胰岛素基因表达影响胚胎发育，使 β 细胞发育不良和进行性功能丧失，从而导致糖尿病。此外，HNF-1A 基因突变可导致肾小管上

皮钠葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2)表达下降, 葡萄糖重吸收减少, 肾糖阈降低, 故 MODY3 患者在未发展成糖尿病之前即可出现尿糖阳性[6]。

在临床工作中, 由于 1 型糖尿病、早发 2 型糖尿病与 MODY3 患者的临床表现及生化检查非常相似, 而治疗方案以及管理重心和预后又各不相同, 因此需要对三者进行鉴别诊断。1 型糖尿病多见于青少年, 血糖突发升高, 有酮症酸中毒倾向, 口服降糖药无效, 起病时治疗依赖于胰岛素。部分 2 型糖尿病患者可以在青春期起病, 这些患者起病缓, 病程早期血糖升高不明显, 表现为非酮症性糖尿病, 与 MODY 有一定的相似之处, 但是, 这些患者一般没有三代以上的糖尿病家族史, 往往合并肥胖或曾用过糖皮质激素及 β 受体阻滞剂等药物。对于临床表现不典型的患者, MODY 相关基因的检测有助于明确其诊断[7] [8]。仍有部分患者因受检测技术的限制无法明确具体基因突变位点。

年龄和糖化血红蛋白水平是 MODY3 患者治疗的关键因素。当 HbA1c 值 < 6.5% 时, 一线治疗应选择饮食调节或使用小剂量磺脲类药物治疗[9]。然而, MODY3 患者通过小剂量磺脲类药物能有效控制血糖, 改善预后的具体机制尚不明确[10]。随着胰腺 β 细胞的衰退, 口服降糖药无法控制血糖时, 仍然需要胰岛素辅助治疗[11]。尽管磺脲类药物是 MODY3 患者的一线用药, 但亦有报道[12]在磺脲类药物基础上加用 DPP-IV 抑制剂能改善胰岛细胞功能并促进胰岛素分泌, 从而改善 MODY3 患者的血糖控制。未来还需要更多的实验证明治疗 MODY3 的新方法。除了对疾病本身的治疗外, 患者本身需要有良好的生活饮食习惯, 建议患者每周进行 3 次持续 90 分钟的有氧运动, 适当的运动有利于提高胰岛素的敏感性和改善血糖更有利于身体发育; 建议 MODY 患者, 在饮食方面注意定时定量, 少量多餐, 与胰岛素注射及作用时间相匹配, 建立健康的饮食结构[13], 限制高蛋白及高嘌呤食物的摄取都能有效改善血糖情况, 减小糖尿病并发症发生的概率。

回顾文中病例, 该患者青年起病, 有明确的三代糖尿病家族史, BMI: 20.24 Kg/m², 非肥胖, CRP 低, 1 型糖尿病相关抗体检查阴性, 无酮症酸中毒倾向, 磺脲类药物治疗敏感。胰岛功能逐渐进行性下降。发病早期出现肾脏损伤。综合分析考虑 MODY3 的可能性大。

至北京诺禾心康基因科技有限公司进行基因检测。受检者检测到 2 个变异位点, 具体信息如下表 2 及图 2 所示: 其中 HNF1A 可能致病, 根据 ACMG 基因变异解读标准, 该位点突变有一定数量的致病类证据, 其导致疾病的可能性大于 90%。综合患者的临床特点, 考虑诊断为 MODY3。可进一步通过检测其家族中的其他人员验证, 但患者家属拒绝基因检测。此外, 基因检测报告显示, 同时存在另一基因位点 FXN 基因发生错义变异, 提示可能伴有弗里德赖希共济失调伴(或不伴)有保留反射单基因隐性遗传病, 继续随访患者, 观察有无相关临床表现。

Table 2. Genetic test results

表 2. 基因检测结果

变异基因	核苷酸变异	氨基酸变异	转录本外显子	变异状态	变异类型	ACMG 条目	致病性	相关疾病 (遗传模式)
HNF1A	c.598C > T	p.Arg200Trp	NM_000545 exon3	杂合	错义变异	PM2 PP3 PM5 PS4_Moderate PS3_Moderate	可能致病	□ 少年发病的成年型糖尿病 3 型(AD)
FXN	c.539C > T	p.Thr180Met	NM_181425 exon5	杂合	错义变异	PM2	临床意义未明 2 级	弗□ 德赖希共济失调伴有保留反射 (AR)弗里德赖希共济失调(AR)

Sanger 验证: HNF1A: c.598C > T, p.Arg200Trp。

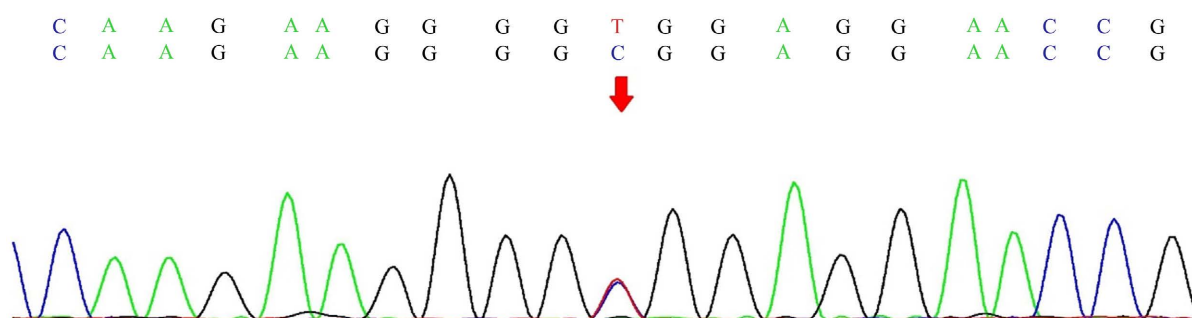


Figure 2. Locus map
图 2. 基因位点图

本文通过对 HNF4A、GCK、HNF1A、PDX1、HNF1B、NEUROD1、KLF11、CEL、PAX4、INS、BLK、ABCC8、KCNJ11、APPL1、PCBD 基因的筛查,最终检测出 HNF1A 基因的变异,变异位点为 c.598C > T, 查询 ClinVar 等公共数据库显示, c.598C > T 变异会导致 p.Arg200Trp 错义变异。该变异在千人项目东亚人群、ExAC 数据库东亚人群、gnomAD 数据库东亚人群、本地数据库均未收录(PM2)。SIFT、Polyphen2_HVAR、Polyphen2_HDIV、M-CAP 软件预测该变异对基因或基因产物有害(PP3)。ClinVar 数据库中收录该位置的另一变异 p.Arg200Gln 为致病/可能致病变异(PM5)。Sahu RP 等报道,对印度 96 例年轻的 2 型糖尿病患者进行研究,其中 7 例患者临床怀疑是 MODY,在其中 1 例患者中检测到该变异,该患者 17 岁时发病,有三代糖尿病有家族史, BMI 正常,血浆 C 肽水平低,进行家系筛查,其弟弟中也检出该变异,弟弟 18 岁发病, BMI 和 WHR 正常,血浆 C 肽水平较低[14]; Barrio R 等报道,对西班牙 22 例无亲缘关系的儿童 MODY 患者进行研究,于其中 1 例先证者中检测到该变异[15]; Chèvre JC 等报道,对 18 个 GCK 阴性的 MODY 家系进行研究,于其中 1 个家系中检测到该变异(PS4_Moderate) [16]。Bjørkhaug L 等报道,对 HNF-1 α 进行功能学研究,通过在 HeLa 细胞中进行免疫定位研究发现该蛋白的区域 B 可能是影响正确核定位的关键区域,该变异位于该区域,研究发现该变异 R200W 会导致蛋白的核靶向性显著降低(PS3_Moderate) [17]。行 ACMG 标准,判定该变异的致病性为可能致病。

结合其临床表现及生化结果,考虑患者胰岛功能下降,单纯磺脲类药物不能满足患者需求,在此基础上予以胰岛素辅助降糖治疗,并建议其密切监测血糖,随访观察。出院 1 个月后,患者早上空腹血糖可达 5.0~6.0 mmol/l,餐后血糖 10.0~11.0 mmol/l,目前仍持续门诊随访。

4. 结论

MODY3 是一种特殊类型糖尿病,具有明显的异质性,容易被误诊。不同分型的 MODY,发病机制及临床特点也不相同,详细询问家族史,完善基因检测,鉴别 1 型糖尿病及早发 2 型糖尿病是诊断 MODY3 的关键,也是判断患者预后及遗传咨询的基础。目前,磺脲类药物是该病的敏感药物,后期胰岛功能下降可根据患者的实际情况使用胰岛素及其他类药物。除此之外,该病早期即可出现糖尿病肾病,及早防治糖尿病并发症也是关键。

基金项目

2017 年度长沙市科技局科研项目(kq1701057),项目负责人:赵新兰。

参考文献

- [1] 廖二元,袁凌青. 内分泌代谢病学[M]. 第四版. 北京:人民卫生出版社,2019:1432-1435.

- [2] Appleton, M. and Hattersley, A.T. (1996) Maturity-Onset Diabetes of the Young: A Missed Diagnosis. *Diabetic Medicine*, AP3.
- [3] 杜玉茗, 刘国良. MODY3 的研究、认识现状及处理[J]. 实用糖尿病杂志, 2017, 13(1): 9-11.
- [4] Tallapragada, D.S., Bhaskar, S. and Chandak, G.R. (2015) New Insights from Monogenic Diabetes for “Common” Type 2 Diabetes. *Frontiers in Genetics*, 6, Article No. 251. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00251>
- [5] Hattersley, A., Bruining, J., et al. (2006) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The Diagnosis and Management of Monogenic Diabetes in Children. *Pediatric Diabetes*, 7, 352-360. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2006.00217.x>
- [6] Pontoglio, M., Prié, D., Cheret, C., et al. (2000) HNF1alpha Controls Renal Glucose Reabsorption in Mouse and Man. *EMBO Reports*, 1, 359-365. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kvd071>
- [7] 林建立, 林丽香. MODY 的最新临床分型及其识别[J]. 辽宁实用糖尿病杂志, 2001, 9(3): 55.
- [8] 张涵涛, 施秉银. MODY 及其相关基因的研究进展[J]. 国外医学内分泌学分册, 2001, 21(5): 258.
- [9] Valkovicova, T., Skopkova, M., Stanik, J., et al. (2019) Novel Insights into Genetics and Clinics of the HNF1A-MODY. *Endocrine Regulations*, 53, 110-134. <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0013>
- [10] Anik, A., Catli, G., Abaci, A., et al. (2015) Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): An Update. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 28, 251-263. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0384>
- [11] Hattersley, A.T., Greeley, S.A.W., Polak, M., et al. (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The Diagnosis and Management of Monogenic Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatric Diabetes*, 19, 47-63. <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>
- [12] Katra, B., Klupa, T., Skupien, J., et al. (2010) Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors Are Efficient Adjunct Therapy in HNF1A Maturity-Onset Diabetes of the Young Patients Report of Two Cases. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 12, 313-316. <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0159>
- [13] 龙茸, 杨莹. 青少年的成人起病型糖尿病的发病机制及防治研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(99): 43-44.
- [14] Sahu, R.P., Aggarwal, A., Zaidi, G., Shah, A., Modi, K., Kongara, S., Aggarwal, S., Talwar, S., Chu, S., Bhatia, V. and Bhatia, E. (2007) Etiology of Early-Onset Type 2 Diabetes in Indians: Islet Autoimmunity and Mutations in Hepatocyte Nuclear Factor 1 α and Mitochondrial Gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92, 2462-2467. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2467>
- [15] Barrio, R., Bellanné-Chantelot, C., Moreno, J.C., Morel, V., Calle, H., Alonso, M. and Mustieles, C. (2002) Nine Novel Mutations in Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Candidate Genes in 22 Spanish Families. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 2532-2539. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8530>
- [16] Chévre, J.-C., Hani, E.H., Boutin, P., Vaxillaire, M., Blanché, H., Vionnet, N., Pardini, V.C., Timsit, J., Larger, E., Charpentier, G., Beckers, D., Maes, M., Bellanné-Chantelot, C., Velho, G. and Froguel, P. (1998) Mutation Screening in 18 Caucasian Families Suggest the Existence of Other MODY Genes. *Diabetologia*, 41, 1017-1023. <https://doi.org/10.1007/s001250051025>
- [17] Bjørkhaug, L., Bratland, A., Njølstad, P.R. and Molven, A. (2005) Functional Dissection of the HNF-1alpha Transcription Factor: A Study on Nuclear Localization and Transcriptional Activation. *DNA and Cell Biology*, 24, 661-669. <https://doi.org/10.1089/dna.2005.24.661>