



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.001

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.001>

· 综述与讲座 ·

单基因糖尿病临床识别方法的研究进展

虞睿琪 肖新华

[摘要] 单基因糖尿病易被误诊为 1 型糖尿病 (T1DM) 或 2 型糖尿病 (T2DM), 导致治疗方案不当。准确识别青少年起病的成人型糖尿病 (MODY) 患者对选择合理的个体化治疗方案至关重要。目前已有多种识别方法被提出, 如 MODY 概率计算器 (MPC)、北京协和医院 (PUMCH) 评分、个性化糖尿病医学计划 (PDMP) 等。上述方法在单基因糖尿病识别中取得了一定进展, 但仍存在适用人群、条件局限性及临床特征变化导致的漏诊。未来的研究应在更大规模的人群中验证其有效性, 建立更适合我国人群特点的单基因糖尿病临床识别方法。

[关键词] 单基因糖尿病; 青少年起病的成人型糖尿病概率计算器; 个性化糖尿病医学计划; 临床识别; 肝细胞核因子 1 β 评分

[中图分类号] R587.1**[文献标识码]** A

单基因糖尿病是由单个基因中的一个或多个缺陷引起的糖尿病, 约占所有糖尿病的 1% ~ 5%^[1]。单基因糖尿病包括青少年起病的成人型糖尿病 (MODY)、新生儿糖尿病 (NDM) 和综合征糖尿病^[1]。由于单基因糖尿病患者具有糖尿病发病时间早、体型不胖且胰岛功能长期存在等特点, 常被误诊为 1 型糖尿病 (T1DM) 或 2 型糖尿病 (T2DM)。不同基因突变导致的糖尿病具有不同的临床特点、治疗反应及预后, 早期正确诊断对于选择合理的个体化治疗方案、提高患者的生活质量及改善预后至关重要。

一、单基因糖尿病临床诊治现状及目前面临的难题

基因检测是诊断单基因糖尿病的金标准, 但因其费用较高, 需由医生筛选单基因糖尿病可能性大的患者进行基因检测以提高成本效益。MODY 是最常见的单基因糖尿病, 其传统的诊断标准包括: (1) 发病年龄 < 25 岁; (2) 糖尿病家族史, 伴胰岛 β 细胞功能障碍; (3) 不依赖胰岛素治疗^[2]。但是该诊断方法无法识别

无糖尿病家族史的新发突变患者, 易导致漏诊。目前已有多国发布指南提出了单基因糖尿病的临床识别标准。美国糖尿病协会 (ADA) 指南^[3] 提出, 对于在儿童期或成年早期发病的糖尿病患者, 如符合: (1) 起病年龄在 6 月龄内; (2) 无典型 T1DM 或 T2DM 特点 (T1DM 相关自身抗体阴性; 无肥胖、缺乏其他代谢特征; 特别是有明确糖尿病家族史); (3) 表现为轻度空腹血糖升高 (5.6 ~ 8.5 mmol/L)、糖化血红蛋白在 5.6% ~ 7.6%, 特别是非肥胖患者, 需考虑单基因糖尿病的可能。2022 年国际儿童糖尿病协会 (ISPAD) 指南^[4] 提出, 对于临床诊断 T1DM 的患儿, 如符合: (1) 6 月龄内诊断糖尿病, 或 6 ~ 12 月龄诊断, 且抗体均为阴性或有特殊家族史等; (2) 父母一方及其一级亲属患有糖尿病; (3) T1DM 相关自身抗体为阴性, 特别是在诊断患有糖尿病时; (4) 诊断糖尿病后 β 细胞功能至少存在 5 年, 胰岛素需求量低, C 肽可测得。临床诊断 T2DM 的患儿, 如家族中糖尿病患者没有严重的肥胖或黑棘皮征等代谢综合征表现, 父母一方及其一级亲属患有糖尿病且没有上述表现, 或表现出脂肪异常分布的, 需要考虑单基因糖尿病的可能。

2022 年我国发布的《青少年起病的成人型糖尿病 (MODY) 筛查与诊治专家共识》构建了对于 BMI \leq 24 kg/m²、无代谢综合征且有 2 代及以上家族史的糖尿病患者的筛查路径^[5]。但是由于我国肥胖率高, MODY 患者同样有合并超重或肥胖的可能, 单纯通过 BMI 筛选可能漏诊。我国糖尿病患者发病率高, 很多 T2DM 患者也有糖尿病家族史, 而部分因新发突变导

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC2001100); 国家自然科学基金 (82170854, 81870579); 北京自然科学基金 (7202163); 北京协和医院中央高水平医院临床科研专项重点培育项目 (2022-PUMCH-C-019); 北京市科学技术委员会 (Z20110000520011); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2021-1-I2M-002); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助项目 (CIFMS2017-I2M-1-008)

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院糖尿病研究中心 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室
通讯作者: 肖新华, E-mail: xiaoxh2014@163.com

致的 MODY 患者可能没有糖尿病家族史,导致该路径对 MODY 可能性存在误判。在临床工作中,医生需根据自己的经验判断患者是否需要基因检测,而我国超过 80% 的糖尿病患者就诊于基层医疗机构,由于基层医生可能缺乏相关经验,难以判断是否需要基因检测^[6]。因此,建立有效的临床预测模型帮助临床决策,对提高临床医生识别单基因糖尿病患者的准确性意义重大。

二、单基因糖尿病临床识别方法的研究现状

2012 年 Shields 等^[7]利用 logistic 回归分析评估了 594 例 MODY 患者 (*HNF1A*-MODY、*GCK*-MODY、*HNF4A*-MODY),其中 278 例 T1DM 患者和 319 例 T2DM 患者构建了评估患者患有 MODY 可能性的 MODY 计算器(MPC)。该预测模型基于患者性别、发病年龄、目前年龄、BMI、是否在发病 6 个月内使用胰岛素治疗、糖化血红蛋白、父母是否患有糖尿病、种族、其他临床特征(包括肾囊肿、耳聋、部分性脂肪营养不良、严重胰岛素抵抗及伴有严重糖尿病综合征)来评估患者患 MODY 的概率;易于使用,在网站输入上述信息查询后即可得到结果。该研究对于诊断 6 个月内未接受和接受胰岛素治疗的患者,分别在 MPC 概率 > 25% 和 > 10% 时进行基因检测。当分别选择临界值为 60% 和 40% 时,与既往的诊断标准(起病年龄 < 25 岁,父母患有糖尿病)相比,该模型对提高了诊断的敏感度(91% 比 72%)和特异度(94% 比 91%)。

尽管构建的模型中纳入患者均为欧洲白种人,该模型已在包括我国在内的多个国家、种族的研究中得到验证,但不同研究确定的需行基因检测的概率切点不尽相同。da Silva Santos 等^[8]的研究纳入了葡萄牙 73 例疑诊 MODY 的患者,MPC 的最佳概率切点为 36%,相应的敏感度和特异度分别为 76.2% 和 71.4%。欧洲以外的人群,Tarantino 等^[9]基于巴西多种族背景人群的研究显示,在临床疑诊单基因糖尿病的患者中,*HNF1A*-MODY 和 *GCK*-MODY 的切点分别应设置为 75% 和 62%。2016 年新加坡 Ang 等^[10]在南亚 84 例疑诊单基因糖尿病的患者(包括华人 59 例、马来西亚人 14 例、印度人 11 例)中检测到 13 例患者携带致病/可能致病变异,该队列研究确定的概率切点为 62.4%,特异度为 80%。我国一项纳入 1 911 例 15 ~ 35 岁 T2DM 患者的研究显示,MPC 的最佳切点为 40.7%,应用此切点的敏感度为 54.8%,特异度为 81.0%^[11]。此外,*HNF1A*/*HNF4A*-MODY 的突变的外显率较低,如 Mirshahi 等^[12]在 2022 年英国大规模人群的研究显示,先证者家系中携带致病突变的家系成员分别仅有

86% (*HNF1A*-MODY) 和 76% (*HNF4A*-MODY) 在 40 岁前确诊糖尿病。因此,适用年龄限制在 35 岁以下的 MPC 患者,其检测 *HNF1A*/*HNF4A* - MODY 时的敏感度可能降低。

MPC 主要根据首次就诊时即可获取的临床信息进行判断,但根据 MODY 的特征,T1DM 相关自身抗体及胰岛功能情况是评估 MODY 可能性的重要依据。近期 MPC 的结果页面更新提示,对于使用胰岛素治疗的患者,如 T1DM 相关自身抗体为阳性或 C 肽水平低,其 MPC 概率为 < 1%。此外,目前有多种生物标志物,如高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、1,5-无水葡萄糖醇、尿 C 肽肌酐比等,已被发现可用来区分 MODY、T1DM 和 T2DM^[11]。2021 年北京协和医院 Fu 等^[13]基于 84 例 T1DM 患者、82 例 55 岁前发病的 T2DM 患者及 140 例经基因检测确诊的 MODY 患者(*GCK*-MODY 患者 106 例,*HNF1A*-MODY 患者 34 例)构建了 MODY 的筛选模型。该模型根据患者的诊断年龄、阳性自身抗体[(胰岛细胞抗体(ICA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、胰岛素自身抗体(IA-2A)]数量、BMI、糖尿病家族史、空腹 C 肽水平分别赋分 0 分、1 分或 2 分,总分 ≥ 7 分的患者进行患有 *GCK*-MODY 或 *HNF1A*-MODY 可能性的评估。*GCK*-MODY 模型根据糖化血红蛋白、餐后血糖升高幅度、hsCRP 及 TG 水平进行赋分,*HNF4A*-MODY 模型根据 hsCRP、TG 水平及是否存在肝脏腺瘤进行赋分;评分 ≥ 1 分的患者进入相应的 Sanger 测序。当该预测模型主要标准评分 ≥ 7 分时,诊断 MODY 的特异度为 94.0%、敏感度为 80.0%。除 *GCK*-MODY 和 *HNF1A*-MODY 外,该研究团队既往诊断的 10 例其他亚型的 MODY 患者中,除 1 例 *HNF1B*-MODY 患者外,其他患者主要标准总评分均 ≥ 7 分,提示该预测模型可能能够帮助筛选并识别多种类型的 MODY^[13]。和 MPC 相比,该预测模型纳入了 C 肽及 T1DM 自身抗体等指标,且没有年龄 < 35 岁的限制。

2022 年马里兰大学 Zhang 等^[14]基于单基因糖尿病患者特征提出了个性化糖尿病医学计划(PDMP)标准。该标准根据患者的目前诊断、目前治疗、诊断年龄、胰腺外特征、糖尿病家族史等临床信息,结合 T1DM 相关自身抗体和空腹 C 肽水平进行评估,符合 6 条诊断标准之一的患者直接进行基因检测。具体标准包括:(1)1 岁前诊断为糖尿病;(2)诊断为 T1DM 且父母或子女患有 T1DM;(3)30 岁以下确诊为非 T1DM;(4)45 岁以前确诊为 T2DM 且家系中有 2 人或以上在 50 岁前确诊为 T2DM。(5)伴有听力、视力或认知障碍,出生缺陷或儿童时期患有肾脏疾病。(6)非糖尿

病患者,妊娠或既往妊娠期间空腹血糖 ≥ 5.56 mmol/L且妊娠前 BMI < 25 kg/m²。标准(2)~(6)均要求患者为 IA-2A 阴性且不使用胰岛素治疗或使用胰岛素治疗的同时 C 肽 ≥ 0.6 ng/ml。当医生和研究团队均评估某例患者疑似单基因糖尿病可能性大时,即使不符合上述 6 条标准也可进行基因检测^[14]。研究团队通过问卷填写、医生转诊、患者自荐的方式收集了 2 522 例糖尿病患者的临床信息,对经标准评估进行基因检测的 313 例患者行单基因糖尿病相关基因 panel 测序,共有 38 例患者(12.1%)发现了致病突变。主要致病突变包括 GCK(21 例)和 HNF1A(7 例);其余突变有 HNF4A(1 例)、HNF1B(1 例)、INS(2 例)、KCNJ11(1 例)、LMNA(2 例)、MC4R(1 例)及 WFS1(1 例),表明该模型能够识别出多种不常见的 MODY 亚型^[13]。该标准判断无需基因检测的患者(143 例)中没有发现致病突变。与既往的识别方法相比,该标准对患者的年龄、BMI 没有限制,需要的检验结果只有 IA-2A 和空腹 C 肽水平,且可筛选包括 MODY 在内的所有单基因糖尿病亚型,更适应临床实际需求。同时,该标准的评估方法操作简便,无需联网或逐项计分,仅需数秒钟即可完成,无需对医生进行特殊培训,易于在基层推广。此外该标准在常规诊断标准之外增加了根据临床经验的评判,以覆盖诊断标准之外的特殊患者,从而提高了标准的灵活性和适用范围^[14]。但由于 PDMP 标准发布于 2022 年,目前尚未被其他研究验证,未来仍需在更多国家、种族人群中进行验证。

三、单一 MODY 亚型的临床识别方法

HNF1B-MODY 最常见的表型是肾脏疾病(特别是肾囊肿),其他表型包括胰腺萎缩、胰腺外分泌功能障碍、肝功能异常、生殖道畸形及高尿酸血症。新发突变占 HNF1B-MODY 患者的 60%,由于没有明确的糖尿病家族史,使得这部分患者会被传统诊断标准漏诊。Faguer 等^[15]根据既往文献报道的 HNF1B 相关疾病患者临床特征出现频率构建了 HNF1B 评分标准。该评分标准根据患者器官(肾脏、胰腺、肝脏和生殖道)受累情况、产前情况、家族史、电解质及尿酸水平进行加权赋分,总分 ≥ 8 分时建议行 HNF1B 基因检测。该团队在由 433 例法国患者组成的多中心队列研究中对该评分方法进行验证,其敏感度为 98.2%、特异度为 41.1%,阴性预测值 99.4%。2015 年 HNF1B 评分标准在英国 686 例疑诊 HNF1B 相关疾病的患者队列中得到验证,其诊断敏感度为 80%,阴性预测值为 85%^[16]。

四、展望

上述诊断模型存在一些共同的问题:首先,部分研

究的基因检测方法为常规的 Sanger 测序或二代测序,无法检测出拷贝数变异导致的疾病,而既往研究提示约 50% 的 HNF1B-MODY 和 1.2% 的 HNF1A-MODY, 1.9% 的 HNF4A-MODY 和 3.5% 的 GCK-MODY 患者均由拷贝数变异导致,使用上述方法会导致这部分患者被漏诊^[14]。其次,在长期治疗过程中,临床识别方法纳入的指标如 C 肽、糖化血红蛋白水平和治疗方案会发生改变,此外一些 MODY 亚型在初次诊断时可能未表现出全部的临床特征^[17]。因此,未来需要在更大规模人群中验证上述识别方法在我国人群中的敏感度和特异度,构建随诊中重新进行单基因糖尿病评估的指征模型。最终基于临床特征、生物标志物及基因检测的结果,建立适用人群广泛、使用方法简单,且更适合我国人群特点的单基因糖尿病临床识别方法。

参 考 文 献

- [1] Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, et al. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes[J]. J Clin Invest, 2021, 131(3): e142244.
- [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.
- [3] American Diabetes Association Professional Practice Committee (2024). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes; Standards of Care in Diabetes—2024[J]. Diabetes Care, 2024, 47(Supplement 1): S20-S42.
- [4] Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents[J]. Pediatr Diabetes, 2022, 23(8): 1188-1211.
- [5] 徐勇, 胡承, 杨涛, 等. 青少年起病的成人型糖尿病筛查与诊治专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(5): 423-432.
- [6] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会基层卫生分会基层糖尿病学组, 江苏省基层内分泌特色科室孵化联盟. 基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识(2021 年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(6): 16-38.
- [7] Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes[J]. Diabetologia, 2012, 55(5): 1265-1272.
- [8] da Silva Santos T, Fonseca L, Santos Monteiro S, et al. MODY probability calculator utility in individuals' selection for genetic testing: its accuracy and performance[J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2022, 5(5): e00332.
- [9] Tarantino RM, Abreu GM, Fonseca ACP, et al. MODY probability calculator for GCK and HNF1A screening in a multiethnic background population[J]. Arch Endocrinol Metab, 2020, 64(1): 17-23.
- [10] Ang SF, Lim SC, Tan CSH, et al. A preliminary study to evaluate the strategy of combining clinical criteria and next generation sequencing (NGS) for the identification of monogenic diabetes among multi-ethnic Asians[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 119: 13-22.
- [11] Zhao J, Chen Y, Ma F, et al. MODY Probability Calculator Is Suitable for MODY Screening in China: A Population-based Study[J]. J Endocr Soc, 2024, 8(5): bvae047.
- [12] Mirshahi UL, Colclough K, Wright CF, et al. Reduced penetrance of MODY-associated HNF1A/HNF4A variants but not GCK variants in clinically unselected cohorts[J]. Am J Hum Genet, 2022, 109(11): 2018-2028.
- [13] 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.
- [14] Zhang H, Kleinberger JW, Maloney KA, et al. Model for Integration of Monogenic Diabetes Diagnosis Into Routine Care: The Personalized Diabetes Medicine Program[J]. Diabetes Care, 2022, 45(8): 1799-1806.
- [15] Faguer S, Chassaing N, Bandin F, et al. The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis[J]. Kidney Int, 2014, 86(5): 1007-1015.
- [16] Clissold R, Shields B, Ellard S, et al. Assessment of the HNF1B Score as a Tool to Select Patients for HNF1B Genetic Testing[J]. Nephron, 2015, 130(2): 134-140.
- [17] Raaijmakers AA, Mekahli D, Levchenko EN. Simplified screening criteria for HNF1B analysis[J]. Kidney Int, 2015, 87(6): 1258-1259.

(收稿日期: 2024-06-17)

(本文编辑: 李丹青)