内分泌调控与代谢疾病——遗传性内分泌代谢性疾病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.004021

# 葡萄糖激酶错义变异致青少年起病的成人型糖尿病合并2型糖尿病1例病例报道

白皓宇[1]，余 洁[1]，王 彤[2]，肖新华[1]

（1.中国医学科学院/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/中国医学科学院糖尿病研究中心，北京 100730；2.中国人民解放军第三〇五医院内分泌科，北京 100017）

**【摘 要】目的：**探讨1例葡萄糖激酶致青少年起病的成人型糖尿病（glucokinase-maturity-onset diabetes of the young，GCK-MODY）与2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）共存患者的临床与分子遗传学特征。**方法：**分析1例于北京协和医院确诊的MODY患者及其家系资料，并对先证者及相关家系成员进行全外显子组测序。**结果：**基因检测结果显示，在该家系的5名受检成员中，有4名检出*gck*基因致病变异。先证者在遗传背景基础上，表现出饮食及运动控制欠佳、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment-insulin resistance index，HOMA-IR）偏高等不典型特征，最终确诊为GCK-MODY合并T2DM。**结论：**GCK-MODY合并T2DM的临床特征为在*gck*基因变异所致的轻度空腹高血糖基础上，叠加不同程度的胰岛素抵抗和代谢综合征。

**【关键词】**青少年起病的成人型糖尿病；葡萄糖激酶；基因变异；2型糖尿病

**【中图分类号】**R587.1 **【文献标志码】**A

# Maturity-onset diabetes of the young comorbid with type 2 diabetes mellitus caused by missense mutation in the glucokinase gene：a case report

*Bai Haoyu*[1]，*Yu Jie*[1]，*Wang Tong*[2]，*Xiao Xinhua*[1]

（*1.Department of Endocrinology，Peking Union Medical College Hospital，Peking Union Medical College，Chinese Academy of Medical Sciences，Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission，Diabetes Research Center of Chinese Academy of Medical Sciences；2.Department of Endocrinology，The 305 Hospital of PLA*）

**【Abstract】*Objective*：** To investigate the clinical and molecular genetic characteristics of a patient comorbid with glucokinase-maturity-onset diabetes of the young（GCK-MODY）and type 2 diabetes mellitus（T2DM）. ***Methods*：** Clinical and family data were collected from a patient who was diagnosed with MODY in Peking Union Medical College Hospital，and whole-exome sequencing was performed for the proband and related family members. ***Results*：** Genetic testing showed that among the five members undergoing the test，four were found to have a pathogenic mutation in the *gck* gene. On the basis of the genetic background，the proband presented with atypical features such as poor glycemic control with lifestyle intervention and an increase in Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and was finally diagnosed with GCK-MODY comorbid with T2DM. ***Conclusion*：** GCK-MODY comorbid with T2DM is characterized by varying degrees of insulin resistance and metabolic syndrome on the basis of mild fasting hyperglycemia caused by *gck* gene mutations.

**【Key words】** maturity-onset diabetes of the young；glucokinase；gene mutation；type 2 diabetes mellitus

**作者介绍：**白皓宇，Email：baihy0101@163.com，研究方向：单基因糖尿病。

**通信作者：**肖新华，Email：xiaoxh2014@vip.163.com。

**基金项目：**国家自然科学基金资助项目（编号：82570971）；中西医协同慢病管理研究资助项目（编号：CXZH2024059）；北京协和医院中央高水平医院临床科研专项重点培育资助项目（编号：2025-PUMCH-C-021）；协和人才培育支持计划C类资助项目（编号：UBJ06088）；北京协和医学院中央高校基本科研业务费专项资助项目（编号：3332024127、3332025117）；中央高校基本科研业务费资助项目（编号：2023-PT320-10）。

**优先出版：**https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251225.1658.012（2025-12-29）

青少年起病的成人型糖尿病（maturity-onset diabetes of the young，MODY）是一种具有高度遗传异质性的单基因糖尿病，其患病率在成人中约为1/10 000，在儿童中约为1/23 000[1]。MODY通常在25岁之前起病，呈常染色体显性遗传，由胰岛β细胞功能障碍引起[2]。根据在线人类孟德尔遗传（online Mendelian inheritance in man，OMIM）数据库分型，MODY至少分为14种亚型[3]。其中，葡萄糖激酶（glucokinase，GCK）基因是最早被发现与MODY相关的基因[4]，其导致的MODY称为GCK-MODY。本文报道1例因*gck*基因杂合变异c.1121T>A（p.Val374Glu）导致的GCK-MODY患者，变异致病性评级为“可能致病”，系首次在我国人群中报道。同时该患者空腹口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）2 h血糖较空腹血糖升高幅度>3.5 mmol/L，而GCK-MODY患者通常OGTT 2 h血糖较空腹血糖升高幅度<3.0~3.5 mmol/L[5]，且稳态模型评估的胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment-insulin resistance index，HOMA-IR）为3.45，与GCK-MODY典型临床特征不符。最终，结合患者的家系遗传学特征，考虑该患者为GCK-MODY合并2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）。本病例报道有助于扩展我国人群GCK-MODY的致病变异谱，并提醒临床医生关注MODY与T2DM共存的可能性。

## 1 病例资料

患者，女，45岁，因“空腹血糖升高20年，餐后血糖控制不佳3个月”于2024年8月20日到北京协和医院内分泌科门诊就诊。患者20年前体检发现空腹血糖升高（6.3 mmol/L），否认多尿、口渴、体质量减轻、尿中泡沫增多、手足麻木、视物模糊、视野缺损等症状。起病时体质指数（body mass index，BMI）为22.2 kg/m$^2$，OGTT 2 h血糖10.0 mmol/L，诊断为“空腹血糖受损、糖耐量异常”。起病时实验室检验结果见表1。后因血糖逐渐升高（具体不详），于当地医院开始使用胰岛素控制血糖（表2），糖化血红蛋白（glycated hemoglobin A1c，HbA1c）水平控制在6.5%左右，偶有面色苍白、心悸等低血糖表现。3个月前开始出现餐后血糖控制不佳，增加胰岛素用量后餐后2 h血糖仍高于12.0 mmol/L。外院就诊，调整降糖方案后餐后血糖控制仍不佳。就诊前1周将“赖脯胰岛素”调整为“格列喹酮30 mg，每日3次”，自测空腹血糖6.0 mmol/L，餐后2 h血糖波动在11.0~15.0 mmol/L。未行饮食和运动控制。高脂血症病史4年，未治疗。无高血压、冠心病等其他慢性病史。家族史：患者母亲、2个姨妈、舅舅、2个表姐、表妹、伯父、姑姑均有高血糖病史，父亲、爷爷、奶奶、外公均无糖尿病史（均已去世），外婆情况未知（已去世）。患者家系图见图1，患者及其部分糖尿病亲属临床特点见表3。患者母亲（Ⅱ-6）、姨妈（Ⅱ-7）均使用胰岛素降糖治疗（具体不详），姨妈（Ⅱ-9）及舅舅（Ⅱ-11）均表现为轻度无症状空腹高血糖，未予特殊治疗。伯父（Ⅱ-2）、姑姑（Ⅱ-4）起病均较晚（40岁以后），起病时BMI偏高，具体血糖情况及治疗方案不详。

**表1 先证者起病时实验室检查结果**

| 项目 | 检验结果（2004年11月） | 参考范围 |
|---|---|---|
| OGTT（0 h，mmol/L） | 6.3 | 3.9~6.1 |
| OGTT（1 h，mmol/L） | 12.0 | <11.1 |
| OGTT（2 h，mmol/L） | 10.0 | <7.8 |
| 胰岛素（空腹，μIU/mL） | <2.6 | 3.0~25.0 |
| C肽（空腹，ng/mL） | 0.400 | 0.800~4.200 |
| C肽（30 min，ng/mL） | 0.001 | - |
| C肽（60 min，ng/mL） | 1.600 | - |
| C肽（120 min，ng/mL） | 1.400 | - |
| C肽（180 min，ng/mL） | 0.001 | - |

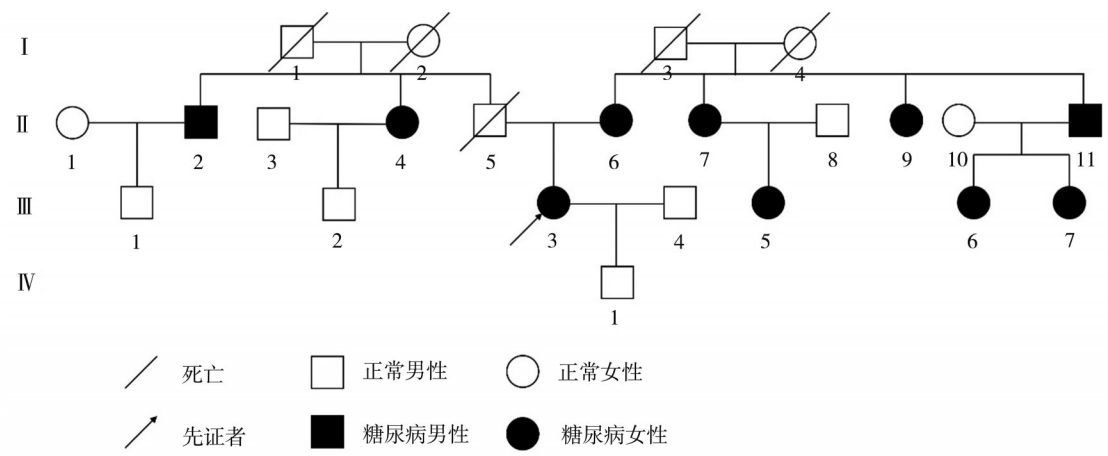



**图1 先证者家系图**

体格检查：血压 130/90 mmHg（坐位），脉搏 74 次/min，身高 152 cm，体质量 63 kg，BMI 为 27.3 kg/m$^2$，无黑棘皮征，心、肺、腹部查体未见明显异常，双侧足背动脉搏动对称。

辅助检查：患者历次就诊的主要生化指标结果见表 4。化验结果：尿微量白蛋白、尿白蛋白与肌酐比值均在正常范围内。甲状腺功能正常，甲状腺球蛋白抗体、甲状腺过氧化物酶抗体均阴性。尿常规：白细胞（中性粒细胞酯酶）15.0 个/μL（参考范围：<15.0 个/μL），尿比重≥1.030（参考范围：1.005~1.030），葡萄糖≥55.0 mmol/L（参考范围：阴性）。胰岛细胞自身抗体、胰岛素自身抗体、谷氨酸脱羧酶自身抗体、蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体均阴性。

在获取患者及相关亲属知情同意的前提下，采集患者（Ⅲ-3）及母亲（Ⅱ-6）、姨妈（Ⅱ-7）、表妹（Ⅲ-5）和姨夫（Ⅱ-8）外周血各 2 mL，提取基因组 DNA 后送至深圳华大医学检验实验室进行全外显子捕获和测序，参考基因组版本为 GRCh38/hg38。基因分析检测到患者、母亲、姨妈和表妹的 7 号染色体 44145629 位点（NM_000162.5）的外显子 c.1121 均存在 T>A 变异，导致第 374 位氨基酸由缬氨酸变为谷氨酸（p.Val374Glu），该变异的遗传方式为常染色体显性遗传。*gck* 基因检测结果见图 2。根据美国医学遗传学与基因组学学会和美国分子病理学协会（the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology，ACMG/AMP）联合共识建议对变异致病性进行分级[5]，该变异被分类为可能致病：PM5_Supporting+PP3+

**表 2　患者本院就诊前各阶段用药**

| 时间 | 降糖方案 |
|---|---|
| 2024 年 5 月前 | 赖脯胰岛素注射液（速效）10 U，皮下注射，每日 3 次；精蛋白锌重组人胰岛素注射液（中效）10 U，皮下注射，每晚 1 次 |
| 2024 年 5 月至 8 月 13 日 | 赖脯胰岛素注射液（速效）10 U，皮下注射，每日 3 次；甘精胰岛素注射液（长效）10 U，皮下注射，每晚 1 次；阿卡波糖 50 mg，每日 3 次 |
| 2024 年 8 月 13 日至 8 月 19 日 | 甘精胰岛素注射液（长效）10 U，皮下注射，每晚 1 次；阿卡波糖 50 mg，每日 3 次；格列喹酮 30 mg，每日 3 次 |

**表 3　患者及糖尿病家属临床特征**

| 与患者关系 | 性别 | 诊断年龄（岁） | 起病时 BMI（kg/m$^2$） | 空腹血糖（mmol/L） |
|---|---|---|---|---|
| 患者（Ⅲ-3） | 女 | 25 | 22.2 | 7.0 |
| 母亲（Ⅱ-6） | 女 | 50 | 23.1 | 7.0 |
| 姨妈（Ⅱ-7） | 女 | 52 | 19.4 | - |
| 表妹（Ⅲ-5） | 女 | 31 | 20.0 | 6.8 |

注：-，资料缺失；姨妈（Ⅱ-9）、舅舅（Ⅱ-11）、表姐（Ⅲ-6）、表姐（Ⅲ-7）、伯父（Ⅱ-2）、姑姑（Ⅱ-4）均拒绝提供实验室检查结果；BMI，<18.5 kg/m$^2$为偏瘦，18.5~24.9 kg/m$^2$为正常，25.0~29.9 kg/m$^2$为超重，≥30.0 kg/m$^2$为肥胖；空腹血糖参考范围为 3.9~6.1 mmol/L

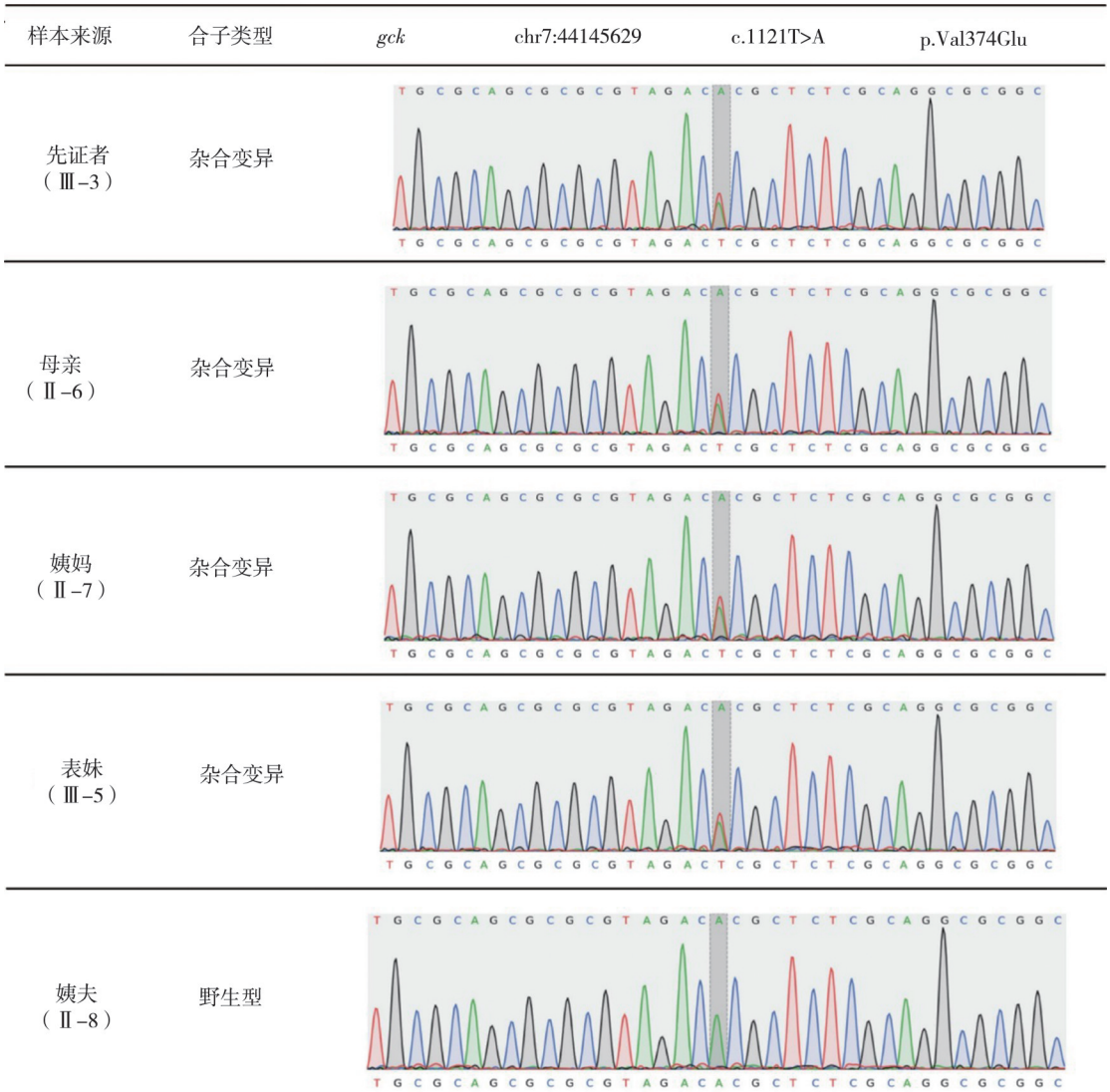
**表 4　先证者历次就诊主要生化指标**

| 项目 | 2024 年 8 月 20 日 | 2024 年 9 月 29 日 | 2025 年 1 月 13 日 | 2025 年 7 月 7 日 |
|---|---|---|---|---|
| 空腹血糖（mmol/L） | - | 7.2 | 7.0 | 7.1 |
| 血糖（餐后 2 h，mmol/L） | 8.9 | - | 10.6 | 10.8 |
| C 肽（空腹，ng/mL） | 1.800 | - | 2.180 | 1.420 |
| C 肽（餐后 2 h，ng/mL） | 2.990 | - | 6.120 | 4.880 |
| 胰岛素（空腹，μIU/mL） | - | - | 11.1 | 5.3 |
| 胰岛素（餐后 2 h，μIU/mL） | - | - | - | 28.5 |
| 糖化血红蛋白（%） | 6.5 | 6.3 | 6.8 | 6.3 |
| 糖化白蛋白（%） | 17.3 | 16.3 | 16.1 | 16.4 |
| 甘油三酯（mmol/L） | 1.06 | 0.80 | 1.11 | 0.94 |
| 总胆固醇（mmol/L） | 5.97 | 4.10 | 5.20 | 4.76 |
| 低密度脂蛋白胆固醇（mmol/L） | 3.87 | 2.30 | 3.29 | 2.97 |
| 高密度脂蛋白胆固醇（mmol/L） | 1.48 | 1.43 | 1.52 | 1.57 |
| 血清白蛋白（g/L） | 47.0 | - | 47.0 | 45.0 |

注：-，资料缺失；空腹血糖，3.9~6.1 mmol/L；血糖（餐后 2 h），<7.8 mmol/L；C 肽（空腹），0.800~4.200 ng/mL；胰岛素（空腹），3.0~25.0 μIU/mL；糖化血红蛋白（%），4.5~6.3；糖化白蛋白（%），10.8~17.1；甘油三酯，<1.70 mmol/L；总胆固醇，2.85~5.70 mmol/L；低密度脂蛋白胆固醇，<3.40 mmol/L；高密度脂蛋白胆固醇，0.93~1.81 mmol/L；血清白蛋白，35.0~52.0 g/L

PP4_Moderate+PM2_Supporting+PP2+PP1。临床变异与表型数据库（Clinical Variations and Phenotype Database，ClinVar）（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/）将该变异分级为可能致病，并已通过专家组审核。人类基因组编码变异的遗传与临床综合数据库（an Integrated Genetic and Clinical Database for Coding Variants in the Human Genome，VarCards）（http://www.genemed.tech/varcards/）显示该变异位于第 7 号染色体上，属于错义变异，致病性评分为 0.96，且该等位基因在人群中的频率<0.01%。AlphaMissense 错义变异致病性预测工具（https://alphamissense.hegelab.org/）检索到该变异存在于人类基因组数据库中，致病性评分为 0.993，预测为很可能致病[6]。生物信息学计算预测软件筛选耐受性差异（sorting intolerant from tolerant，SIFT）（https://sift.bii.a-star.edu.sg/）、突变预测工具（MutationTaster）（https://www.mutationtaster.org/）、综合有害性评分（consensus deleteriousness score，condel）（http://bg.upf.edu/condel/home）和罕见外显子组变异集成学习器（rare exome variant ensemble learner，Revel）（https://sites.google.com/site/revelgenomics/about）均预测为有害变异。该变异在人群数据库千人基因组、国家心肺和血液研究所外显子组测序计划（NHLBI GO Exome Sequencing Project，ESP6500）、外显子组整合数据库（exome aggregation consortium，ExAC）、基因组整合数据库（genome aggregation database，GnomAD）、基因组整合数据库-东亚人群（genome aggregation database-East Asian，GnomAD-EAS）中均未检索到。患者另一位姨妈（Ⅱ-9）及舅舅（Ⅱ-11）均拒绝接受基因检测。

患者经基因检测发现 *gck* 基因检测到可能的致病变异，初步诊断为 GCK-MODY。但该患者存在与 GCK-MODY 典




注：测序方式为全外显子组测序；该家系变异位点为 7 号染色体 44145629 位点（NM_000162.5）的外显子 c.1121，图中用长方形阴影进行表示；A，腺嘌呤；G，鸟嘌呤；C，胞嘧啶；T，胸腺嘧啶

**图 2　先证者家系 *gck* 基因检测结果**

型特征不符的表现，包括：对单纯饮食运动控制反应欠佳，需降糖药物控制血糖；餐后血糖水平升高明显，与GCK-MODY患者OGTT 2 h血糖与空腹血糖差值通常<3.0~3.5 mmol/L不符[7]；且患者BMI较高（27.3 kg/m$^2$），HOMA-IR为3.45，提示存在胰岛素抵抗。最终考虑诊断为GCK-MODY合并T2DM。嘱患者停用胰岛素，调整降糖方案为恩格列净10 mg，每日1次；盐酸二甲双胍0.25 g，每日2次。2025年7月7日随访患者空腹血糖7.1 mmol/L，餐后2 h血糖10.8 mmol/L，HbA1c 6.3%。

## 2 讨 论

本文报道了1例GCK-MODY合并T2DM的患者。本例患者既具有GCK-MODY的遗传基础，又呈现典型T2DM的代谢特征，提示2种病理机制可能共存。先证者起病年龄较早（25岁），起病时体型中等（BMI为22.2 kg/m$^2$），表现为无症状性轻度高血糖且具有明确家族史，符合GCK-MODY典型特征。但先证者同时存在父母双方均有糖尿病家族史，2024年到本院就诊时BMI为27.3 kg/m$^2$，单纯通过饮食运动控制血糖效果欠佳，且餐后血糖升高明显，OGTT 2 h血糖较空腹血糖升高超过3.5 mmol/L，计算HOMA-IR 3.45，提示存在胰岛素抵抗。最终，患者被诊断为GCK-MODY合并T2DM。

MODY的临床诊断线索包括早发（通常<25岁）、常染色体显性遗传家族史及非典型糖尿病特征[1]。GCK-MODY患者通常表现为轻度、稳定的空腹高血糖（5.4~8.3 mmol/L），HbA1c水平5.8%~7.6%，体型中等或偏瘦，慢性并发症风险较低[7-8]。本先证者起病年龄较早，起病时体型中等，表现为无症状性轻度高血糖且具有明确家族史，符合GCK-MODY典型特征。基因检测进一步在先证者及其母亲、姨妈、表妹中发现*gck*基因c.1121T>A（p.Val374Glu）杂合变异。该变异位于第9外显子，且经多个数据库及预测软件一致评定为可能致病性变异，支持GCK-MODY的诊断。

*gck*基因（MIM 138079）位于7号染色体上（7p13），其编码的葡萄糖激酶是葡萄糖代谢中的关键酶，在葡萄糖浓度感知、胰岛素分泌以及肝糖原合成中发挥重要作用[9]。在胰岛β细胞中，葡萄糖激酶在葡萄糖代谢途径中充当葡萄糖传感器，是维持葡萄糖稳态的核心组件[10]。*gck*基因中已发现3种类型的变异，包括错义变异、无义突变、缺失和剪接变异[11]。其致病机制主要与酶活性受损、蛋白质结构稳定性改变以及与葡萄糖激酶调节蛋白相互作用的增强有关，从而导致肝糖原合成和储存减少，糖异生增加，最终导致高血糖[12]。*gck*基因变异与多种单基因糖尿病相关，包括永久性新生儿糖尿病、GCK-MODY，还与先天性高胰岛素血症有关[13]。目前，已报道超过700种*gck*基因变异，分布在10个外显子区域，尚未发现明显的变异“热区”[9]。介导葡萄糖激酶活性降低的杂合变异与GCK-MODY相关[13-14]，其病理本质在于β细胞对葡萄糖敏感性下降，刺激胰岛素分泌的敏感性阈值出现在6.5~7.5 mmol/L的范围内，较正常人升高了1.0~2.5 mmol/L[15]。

本病例的特殊性在于GCK-MODY与T2DM的共存。推测先证者的高血糖表型是先天遗传缺陷与后天代谢压力叠加的结果。*gck*基因变异构成了其β细胞葡萄糖感知功能减退和空腹血糖基线升高的遗传背景。在此基础上，患者体质量增加（就诊时BMI 27.3 kg/m$^2$）诱发了明显的胰岛素抵抗（HOMA-IR 3.45）。胰岛素抵抗显著增加了胰岛β细胞的代偿负荷，而本就存在葡萄糖激酶功能缺陷的β细胞难以应对此挑战，最终导致胰岛素分泌相对不足，表现为餐后血糖急剧升高（OGTT 2 h血糖显著攀升）和整体糖耐量的进一步恶化。因此，“稳定的空腹高血糖”与“进展性的餐后高血糖”成为本例患者GCK-MODY与T2DM 2种病理机制协同作用的临床表现。既往报道中，若患者存在GCK-MODY的轻度空腹高血糖特征，经基因检测发现*gck*基因变异，可以诊断为GCK-MODY[16-17]。但若同时出现胰岛素抵抗，以及中心性肥胖、高血压、高脂血症等代谢综合征的表现，提示可能合并T2DM，应完善相关检查，避免漏诊。本例患者起病时BMI正常，于4年前出现体质量增加，达到肥胖标准，已确诊糖尿病、血压≥130/85 mmHg，根据《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》[18]，考虑该患者存在代谢综合征。GCK-MODY合并T2DM表现为在*gck*基因变异导致的轻度空腹高血糖基础上，叠加不同程度的胰岛素抵抗和代谢综合征。

既往该变异仅在国外2例无血缘关系的个体中检出，且2例患者均表现为高血糖。其中1例来自西班牙，是1例5岁男童，表现为无症状高血糖，

BMI 为 14.83 kg/m$^2$，空腹血糖为 6.5 mmol/L，HbA1c 为 6.2%，胰岛自身抗体阴性，未接受药物治疗[19]。另一例患者数据由 ClinGen 单基因糖尿病专家小组内部实验室提供，该患者表现为空腹血糖 5.5~8.0 mmol/L，HbA1c 5.6%~7.6%，且胰岛自身抗体阴性。2 例患者的餐后血糖情况在相关文献及数据库中均未见详细描述。本先证者与此 2 例患者的临床特征显著不同，其核心差异在于出现了“进展性的餐后高血糖”和“胰岛素抵抗”这一复合表型。这种差异的存在支持其可能“合并 T2DM”的诊断。后天环境因素，特别是肥胖，是 T2DM 的关键驱动因素。与西班牙男童的偏瘦体型不同，本先证者就诊时存在超重（BMI 为 27.3 kg/m$^2$），这可能是直接导致其出现胰岛素抵抗（HOMA-IR 3.45）的重要原因。同时，年龄与病程可能放大了这种差异。本先证者为成年起病，在长达数年的 GCK-MODY 基线高血糖基础上，后天获得性胰岛素抵抗因素有更充分的时间叠加并显现其代谢影响。因此，同一 *gck* 变异在不同个体中呈现出从“典型孤立 GCK-MODY”到“GCK-MODY 合并 T2DM”的疾病谱。本病例与既往病例的对比揭示，在原有遗传背景的基础上，后天代谢压力（如肥胖诱导的胰岛素抵抗）可以导致患者临床表型的显著差异。这种差异支持了本先证者“双重诊断”的合理性，也提示临床医生，同一基因变异在不同患者身上可能因共病状态而呈现出复杂多样的临床表型。

在治疗方面，非妊娠期 GCK-MODY 患者通常建议进行饮食控制和运动干预，一般不需要药物治疗。口服降糖药或胰岛素治疗也通常不能显著降低患者的 HbA1c 水平[20-21]。饮食控制可以轻度降低血糖水平[22]，并且这种效果可以长期维持[23]。本病例因合并 T2DM，治疗策略需兼顾二者。先证者停用胰岛素后，空腹血糖维持于 GCK-MODY 预期的基线水平（约 7.0 mmol/L）。针对其显著的餐后高血糖，联合使用恩格列净与二甲双胍，旨在改善胰岛素抵抗同时避免引发低血糖。该方案体现了精准分型对治疗决策的直接指导价值。患者目前餐后血糖尚未完全达标，需进行饮食控制同时进一步随访。

*gck* 基因 c.1121T>A（p.Val374Glu）杂合变异系首次在我国人群中被报道，丰富了国内 GCK-MODY 的致病变异谱。本病例的临床启示意义在于，即使基因检测确诊了 MODY，若患者表现出如明显胰岛素抵抗、餐后血糖明显升高等非典型特征，应高度警惕合并 T2DM 或其他类型糖尿病的可能性[24]，避免因满足于单一诊断而导致的漏诊与治疗不足。

早发糖尿病既往常被简单归类为 T1DM 或 T2DM，造成误诊或长期接受不恰当治疗。经基因筛查进行分子诊断、准确分型可以帮助患者尽早实现个体化精准治疗，明显改善血糖控制，避免不必要的胰岛素注射治疗和低血糖风险，提高患者生活质量，延缓糖尿病并发症的进展。也可以帮助其他患有糖尿病或糖尿病前期的家系成员通过基因检测尽早实现糖尿病的准确分型，指导个体化治疗。本先证者经基因检测发现 *gck* 基因存在可能的致病变异，停用了不必要的胰岛素治疗。同时，家系筛查证实该患者的母亲、姨妈、表妹携带相同致病变异，为这些患者后续制定个体化降糖方案提供了依据，为整个家族的精准管理与遗传咨询奠定了基础，也说明家系筛查和基因检测的重要性。

本研究的主要局限在于患者父亲一方亲属拒绝参与调查，导致无法获取完整的家族史评估数据。其次，患者初次就诊时的体格检查数据不全，无法评估其起病时是否存在中心性肥胖。

对于早发、具有家族史的非典型糖尿病患者，应考虑单基因糖尿病的可能并进行基因检测以明确诊断。然而，分子诊断并非管理的终点，患者的临床特征同样不容忽视。对于早发糖尿病患者，即使确诊单基因变异，仍需动态评估代谢状态以防漏诊或误诊。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 白皓宇：研究方案设计、实施研究、分析数据、论文撰写；余洁：数据收集、论文修改；王彤：论文审阅、论文修改；肖新华：论文审阅、技术指导、资金支持

## 参 考 文 献

[1] Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, et al. Approach to the patient with MODY-monogenic diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(1): 237-250.

[2] Zhang MN, Zhou JJ, Cui WJ, et al. Molecular and phenotypic characteristics of maturity-onset diabetes of the young compared with early onset type 2 diabetes in China[J]. J Diabetes, 2015, 7(6): 858-863.

[3] Tosur M, Soler-Alfonso C, Chan KM, et al. Exome sequencing in

children with clinically suspected maturity-onset diabetes of the young [J]. Pediatr Diabetes, 2021, 22(7): 960-968.

[4] Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA, et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene[J]. Lancet, 1992, 339(8805): 1307-1310.

[5] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.

[6] Tordai H, Torres O, Csepi M, et al. Analysis of AlphaMissense data in different protein groups and structural context[J]. Sci Data, 2024, 11(1): 495.

[7] 中华医学会内分泌学分会内分泌罕见病学组. 葡萄糖激酶基因突变导致的单基因糖尿病诊治专家共识[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2022, 42(3): 236-244.

Study Group of Endocrinology Rare Diseases, Chinese Society of Endocrinology. Expert consensus on diagnosis and treatment of monogenic diabetes caused by glucokinase gene mutation[J]. Int J Endocrinol Metab, 2022, 42(3): 236-244.

[8] 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.

[9] Abu Aqel Y, Alnesf A, Aigha II, et al. Glucokinase (GCK) in diabetes: from molecular mechanisms to disease pathogenesis[J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1): 120.

[10] Dettmer R, Niwolik I, Mehmeti I, et al. New hPSC SOX9 and INS reporter cell lines facilitate the observation and optimization of differentiation into insulin-producing cells[J]. Stem Cell Rev Rep, 2021, 17(6): 2193-2209.

[11] Bell GI, Pilkis SJ, Weber IT, et al. Glucokinase mutations, insulin secretion, and diabetes mellitus[J]. Annu Rev Physiol, 1996, 58: 171-186.

[12] Bonnefond A, Unnikrishnan R, Doria A, et al. Monogenic diabetes [J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9: 12.

[13] 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.

[14] Hattersley AT, Greeley SAW, 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): S47-S63.

[15] 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.

[16] Stanik J, Kusekova M, Huckova M, et al. Impact of type 2 diabetes on glucokinase diabetes (GCK-MODY) phenotype in a Roma (gypsy) family-case report[J]. Endocr Regul, 2012, 46(4): 99-105.

[17] Pandian B, Moh MC, Tan C, et al. Long-term observation of a man with severe obesity and undiagnosed monogenic diabetes serendipitously treated with metabolic surgery[J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2020, 8: 1-4.

[18] 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.

Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. Chin J Diabetes, 2021, 13(4): 315-409.

[19] Solano AG, Villar CDA, La Torre MDLS, et al. MODY due to glucokinase mutation[J]. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2019, 10(2): 69-73.

[20] Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents[J]. Pediatr Diabetes, 2009, 10(Suppl 12): 33-42.

[21] 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.

[22] 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.

[23] 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.

[24] Urbanová J, Rypáčková B, Procházková Z, et al. Positivity for islet cell autoantibodies in patients with monogenic diabetes is associated with later diabetes onset and higher HbA1c level[J]. Diabet Med, 2014, 31(4): 466-471.

（**收稿**：2025-08-04；**修回**：2025-11-29；**录用**：2025-12-11）

（责任编辑：唐秋姗）

本文引用格式：

白皓宇，余　洁，王　彤，等. 葡萄糖激酶错义变异致青少年起病的成人型糖尿病合并2型糖尿病1例病例报道[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(10): 1404-1410.