

单基因糖尿病遗传学研究进展：基因型 - 表型关联及精准诊疗新策略

刘新宇¹, 张正军^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院内分泌遗传代谢科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年7月20日; 录用日期: 2026年8月13日; 发布日期: 2026年8月25日

摘要

单基因糖尿病(Monogenic Diabetes)是一类由单个基因变异导致的特殊类型糖尿病, 其发病机制与传统1型糖尿病和2型糖尿病存在显著差异。随着高通量测序技术的发展, 越来越多与单基因糖尿病相关的致病基因被发现, 使疾病诊断逐渐从临床表型驱动向分子遗传学驱动转变。与此同时, 不同基因变异不仅影响疾病的发生, 还在一定程度上决定患者的临床表型特征、疾病进展速度以及对药物治疗的反应差异。近年来, 基因型 - 表型关联研究不断深入, 使得单基因糖尿病的疾病谱系逐渐清晰, 也为精准诊疗策略的建立提供了重要理论基础。本文系统综述在于阐述单基因糖尿病的遗传学基础、主要致病基因、基因型 - 表型关联特征、分子诊断技术及精准治疗策略, 并对未来研究方向进行相关的展望, 以期为临床诊疗与基础研究提供参考依据。

关键词

单基因糖尿病, MODY, 新生儿糖尿病, 基因型 - 表型关联, 精准医学, 基因检测

Advances in Genetic Research on Monogenic Diabetes: Genotype-Phenotype Correlations and Novel Strategies for Precision Diagnosis and Treatment

Xinyu Liu¹, Zhengjun Zhang^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

*通讯作者。

文章引用: 刘新宇, 张正军. 单基因糖尿病遗传学研究进展: 基因型-表型关联及精准诊疗新策略[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 553-565. DOI: 10.12677/jcpm.2026.54282

Abstract

Monogenic diabetes is a distinct subtype of diabetes caused by mutations in a single gene, with pathogenic mechanisms that differ significantly from those of classical type 1 and type 2 diabetes. With the advancement of high-throughput sequencing technologies, an increasing number of causative genes associated with monogenic diabetes have been identified, gradually shifting the diagnostic paradigm from a clinical phenotype-driven approach to a molecular genetics-based one. Moreover, different genetic variants not only influence disease onset but also, to a certain extent, determine patients' clinical phenotypic characteristics, the rate of disease progression, and differential responses to pharmacological therapy. In recent years, in-depth investigations into genotype-phenotype correlations have progressively clarified the disease spectrum of monogenic diabetes and have provided a crucial theoretical foundation for the development of precision diagnostic and therapeutic strategies. This review systematically summarizes the genetic basis of monogenic diabetes, major causative genes, genotype-phenotype correlation features, molecular diagnostic techniques, and precision treatment approaches, and also offers perspectives on future research directions, aiming to serve as a reference for clinical practice and basic research.

Keywords

Monogenic Diabetes, MODY, Neonatal Diabetes Mellitus, Genotype-Phenotype Correlation, Precision Medicine, Genetic Testing

Copyright © 2026 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

糖尿病(Diabetes Mellitus)主要包括 1 型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)、2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)、妊娠期糖尿病及其他特殊类型糖尿病。其中,单基因糖尿病(monogenic diabetes)属于特殊类型糖尿病的一类,其发病由单一基因突变所致,可引起胰岛 β 细胞功能受损或胰腺发育异常。目前已鉴定 40 余个相关致病基因,主要涵盖成熟发病型糖尿病(Maturity-Onset Diabetes of the Young, MODY)及新生儿糖尿病(Neonatal Diabetes Mellitus, NDM)等亚型[1] [2]。

单基因糖尿病在临床中仅占全部糖尿病患者的约 1%~5%,但其临床表现常常与 1 型或 2 型糖尿病相似,容易发生误诊或者漏诊。近年来随着二代测序(Next Generation Sequencing, NGS)、全外显子测序(Whole Exome Sequencing, WES)及全基因组测序(Whole Genome Sequencing, WGS)等技术的快速发展进步,对于单基因糖尿病研究已经进入精准医学阶段。目前利用科技系统解析不同的基因变异的致病机制及其临床意义,对于尽早地精确诊断疾病与个体化治疗具有重要价值。

2. 单基因糖尿病的遗传学基础

单基因糖尿病相关基因主要涉及胰腺细胞发育、分化、葡萄糖的感知、内质网稳态及线粒体能量代谢及胰岛素合成与分泌等[3]。大多数 MODY 遗传方式呈常染色体显性遗传,部分新生儿糖尿病则表现为常染色体隐性遗传或散发性新发突变。相关基因可大致分为以下几类:转录因子相关基因包括 HNF1A、HNF4A、HNF1B、PDX1、KLF11、NEUROD1 等;葡萄糖感知的相关基因,其代表基因为 GCK;离子

通道相关基因, 包括 KCNJ11 和 ABCC8 等; 胰岛素合成及分泌相关基因, 如 INS、PCSK1 基因; 胰腺发育相关基因, 包括 GATA4、GATA6、PTF1A、PDX1 及 RFX6 等; 内质网应激和蛋白质折叠相关基因 (WFS1, EIF2AK3, IER3IP1); 线粒体功能相关基因, 包括 mtDNA 3243A > G 突变及 POLG [4]-[8]。

3. 主要致病基因及分子机制与基因型 - 表型关联研究进展

3.1. GCK 基因

1) GCK-MODY (MODY2)是单基因糖尿病中最常见的 MODY 亚型之一。GCK 编码葡萄糖激酶(glucokinase), 葡萄糖激酶(GCK)是胰岛 β 细胞和肝脏中的“血糖感应器”, 催化葡萄糖转化为 6-磷酸葡萄糖, 是葡萄糖代谢的第一步反应, 此为葡萄糖代谢与胰岛素分泌的限速步骤。当 GCK 基因发生功能减弱型(Loss-of-function)突变, 可导致 GCK 酶活性下降或与葡萄糖的亲合力降低, 胰岛 β 细胞对葡萄糖的敏感性调定点(Setpoint)升高, 分泌阈值升高, 当血糖高于正常时, 胰岛 β 细胞才会感知并启动胰岛素分泌 [9] [10]。GCK-MODY 的核心特征对于葡萄糖感知的“设定点”上移, GCK 编码的葡萄糖激酶是 β 细胞的“葡萄糖感受器”。

2) 突变引起其对葡萄糖的亲合力下降, 使得血糖调定点(Set-point)整体上移(通常空腹血糖基准线外移至 5.5~8.0 mmol/L)。临床上大部分患者通常表现为: 具有轻度稳定的空腹高血糖、HbA1c 轻度升高(多数<8%)、病程进展较为缓慢、微血管并发症风险较其他型低[11] [12]。近年研究高度强调“母体与胎儿基因型匹配”这对治疗具有指导意义。若母亲 GCK 突变而胎儿未遗传(通过无创产前基因检测 NIPT 技术), 胎儿在母体持续高血糖刺激下会分泌过度胰岛素导致巨大儿, 母亲必须接受胰岛素治疗; 反之, 若胎儿同样携带突变, 则无需干预[13] [14]。由于其病理本质为葡萄糖感知阈值异常, 而非进行性 β 细胞衰竭, 因此多数患者无需药物干预, 避免过度治疗是其核心临床意义。

3.2. HNF1A 基因

1) HNF1A-MODY (MODY3)是欧洲人群中最常见的 MODY 亚型之一。HNF1A 编码肝细胞核因子 (1 α Hepatocyte Nuclear Factor-1 α , HNF-1 α), 是调控胰岛 β 细胞功能的重要转录因子, 参与其细胞发育, 胰岛素合成分泌释放等相关基因的调控[15] [16]。在肾脏中, HNF1A 可能负责调控近端肾小管上重吸收葡萄糖的转运蛋白(SGLT2), 调控葡萄糖的重吸收[17]。其突变或发生缺陷可能所致, 胰岛 β 细胞进行性衰退, 青少年期起病, 胰岛素分泌不足[18]。

2) HNF1A-MODY 它最主要的特点是进行性胰岛 β 细胞的功能衰退, 其核心机制可能跟转录调控网络异常, 还跟胰岛素分泌相关基因表达下调有关[19]。该基因的突变可能会造成一种随年龄增长而恶化的进行性高血糖, 同时还会显著降低近端小管 SGLT2 (钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2)的表达[17]。它的典型临床特征包括: 在青年时期起病、进行性的高血糖、明显的家族聚集性以及磺脲类药物高度敏感性[20]。这其实是提示, 基因型和表型之间存在着一定的等位基因效应, 也就是所谓的等位基因异质性(allelic heterogeneity)。HNF1A-MODY 患者通常对磺脲类药物(如格列齐特、格列美脲)具有高度敏感性, 低剂量药物即可达到良好降糖效果。

3.3. HNF4A 基因

1) HNF4A-MODY (MODY1)是较为常见的 MODY 亚型之一。HNF4A 基因编码肝细胞核因子 4 α (Hepatocyte Nuclear Factor-4 α , HNF-4 α), 主要在肝脏、胰岛 β 细胞、肾脏、肠道中表达。在胰岛发育的基因调控中, HNF4A 位于 HNF1A 的上游, 可直接促进其转录, 发生突变可能致使下游整条调控胰岛素分泌的相关基因功能链条瘫痪。同时 HNF4A 深度参与肝脏的脂质与脂蛋白合成, 其调控多种载脂蛋白的表达, 发生突变可能会导致患者出现少见的低血脂表现[18]。

2) 但最具特异性的是其胎儿期与成年期的巨大差异: 未出生的胎儿, 如发生相关突变可能引起胰岛素的过度分泌, 其中 50% 突变患儿的出生体重显著高于正常婴儿, 但出生后由于体内仍存在较高水平的胰岛素, 新生儿极易发生严重、持续的高胰岛素性低血糖, 通常需要静脉注射高渗糖或使用二氮嗪 (Diazoxide) 进行干预[21] [22]。随着年龄的增长, 早期的过度分泌会使得胰岛 β 细胞的衰竭, 最终发展为糖尿病。

有研究表明, 虽然 HNF4A-MODY 患者成年后通常具有严重的胰岛素分泌缺陷, 却对磺脲类药物极度敏感, 低剂量即可获得良好的降糖效果。

3.4. HNF1B 基因

1) HNF1B-MODY (MODY5) 是参与胚胎器官发育的转录因子, 而非单纯胰岛功能调控因子, 与主要影响胰岛 β 细胞功能的 HNF1A 和 HNF4A 相关型 MODY 不同, HNF1B-MODY 是一种以多系统结构异常为特征的发育障碍[2]。

HNF1B 致病变异主要包括单核苷酸变异和基因拷贝数变异 (Copy Number Variation, CNV), 功能缺陷可导致转录调控网络紊乱, 影响肾单位形成、胰腺前体细胞分化以及生殖系统导管发育等多个发育过程, 而不仅限于糖代谢异常[23]。HNF1B 致病突变可能造成胰腺发育不良和 β 细胞数量减少, 引起胰岛素分泌缺陷。其通常与肾发育基因网络 (PAX2/RET) 关联, 肾囊肿、肾功能异常等肾脏疾病是最突出的表现; 临床上能够观察到泌尿生殖系统畸形和轻度肝功能异常[23] [24]。

2) HNF1B-MODY 属于典型的发育障碍型单基因糖尿病, 它的致病机制主要是跟胰腺及肾脏发育过程中的调控异常有关, 而不是单纯的胰岛功能缺陷[25]。HNF1B-MODY 属于典型的发育障碍型单基因糖尿病, 它的致病机制主要是跟胰腺及肾脏发育过程中的调控异常有关, 而不是单纯的胰岛功能缺陷[26]。其遗传学特征以拷贝数变异 (Copy Number Variation, CNV) 为主, 所以临床表现具有高度的异质性。其典型的临床表现包括: 糖代谢方面的异常像是胰岛素分泌不足、肾囊肿或肾功能异常、泌尿生殖系统发育异常、轻度肝酶异常等。通常认为它是一种多系统发育障碍, 一般需要胰岛素维持血糖稳定。即使在同一个家系中, 不同的个体也可能表现出明显不同的临床表现, 这提示了环境因素及修饰基因在疾病的表达中起到至关重要的作用。

3.5. KCNJ11 与 ABCC8 基因

1) ATP 敏感性钾通道 (ATP-sensitive potassium channel, KATP) 由两个亚基组成: 内向整流钾通道 Kir6.2 (由 KCNJ11 编码) 与磺脲类受体 SUR1 (由 ABCC8 编码), 二者以 4:4 比例组装形成胰岛 β 细胞膜上的关键离子通道复合体, 在胰岛素分泌过程中发挥核心调控作用[27] [28]。

生理状态下, 葡萄糖代谢升高细胞内 ATP/ADP 比值, 使 KATP 通道关闭, 引发 β 细胞膜去极化, 随后电压依赖性钙通道开放, 促进胰岛素颗粒外排。当 KCNJ11 或 ABCC8 发生功能变异时, KATP 通道对 ATP 敏感性降低或持续处于开放状态, 造成 β 细胞膜持续超极化, 从而阻断电信号的转换过程, 从而使得胰岛素分泌障碍并引发新生儿糖尿病 (Neonatal Diabetes Mellitus, NDM) [8]。钙通道具有明确的药理可逆性, 即磺脲类药物可通过直接结合 SUR1 亚基关闭 KATP 通道, 从而绕过 ATP 调控缺陷, 恢复 β 细胞去极化与胰岛素分泌功能, 见图 1。

2) 当 KCNJ11 或 ABCC8 基因发生功能获得性突变时可导致 ATP 敏感性钾通道持续地开放, 这使得 β 细胞膜处于超极化状态, 从而导致葡萄糖刺激的胰岛素分泌被抑制[29]。其临床的典型表现包括: 出生后 6 个月内发病, 可伴有 DEND 综合征 (Developmental delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes), 具体就包括了发育上的迟缓、癫痫的发作, 这属于最严重的表型。这种现象提示 KATP 通道不仅参与胰岛功能调控, 还与神经系统兴奋性调节密切相关[29]。

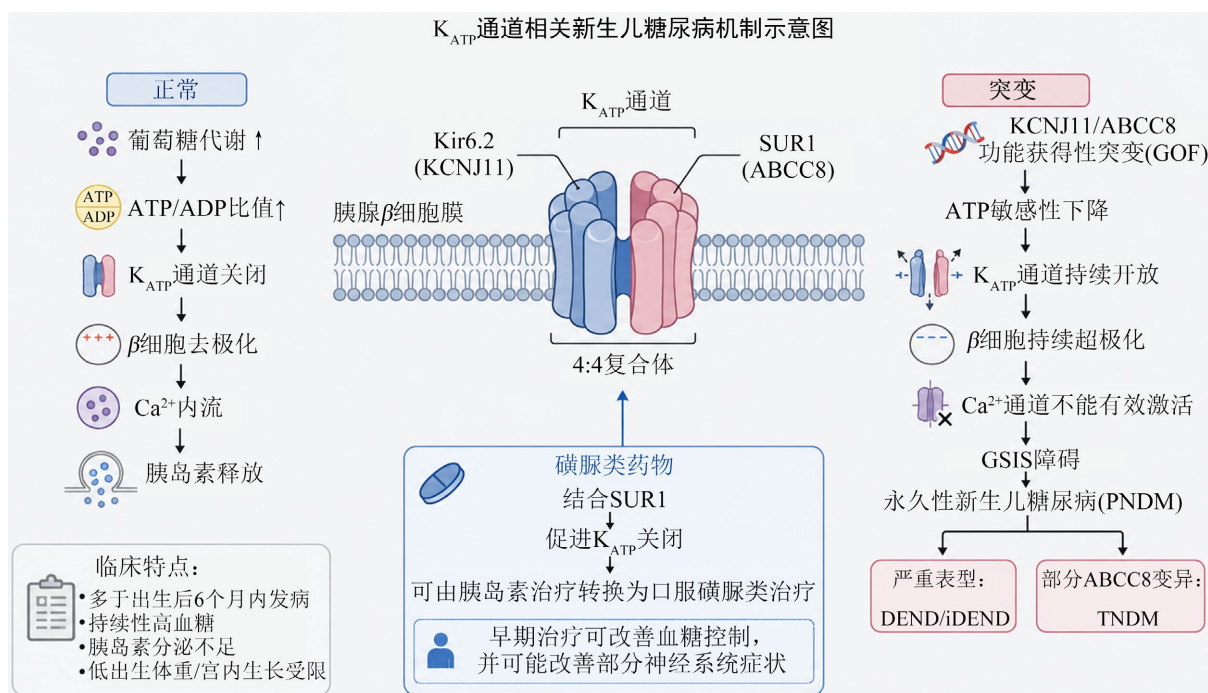


Figure 1. Schematic illustration of the pathogenic mechanism underlying KATP channel-associated neonatal diabetes

图 1. KATP 通道相关新生儿糖尿病机制示意图

3.6. INS 基因

1) INS 相关单基因糖尿病尤其是突变引起的年轻发病型单基因糖尿病(Mutant INS-gene induced Diabetes of Youth, MIDY), 其并非胰岛素本身活性降低, 而是蛋白质构象病(Protein Conformational Disease)引起的细胞毒性。INS 蛋白在内质网(Endoplasmic Reticulum, ER)中发生错误折叠并形成聚集, 导致未折叠或错误折叠蛋白持续积累, 从而激活内质网应激(ER stress)及未折叠蛋白反应(Unfolded Protein Response, UPR) [30]。主要通过内质网应激和未折叠蛋白反应(ER Stress)与(UPR)激活, 由于突变蛋白的持续产生, 内质网稳态无法恢复, 从而致下游促凋亡转录因子 CHOP (DNA damage-inducible transcript 3, DDIT3)的表达, CHOP 下调抗凋亡蛋白(如 Bcl-2), 上调促凋亡蛋白(如 Bim、Bax、Bak), 激活 Caspase 级联反应, 最终胰岛 β 细胞凋亡[31]。

2) INS 基因突变为永久性 NDM, 通过蛋白折叠异常诱导内质网应激及 β 细胞凋亡, 是 PNDM 的重要遗传原因[2] [26]。临床表现通常为: 生后 6 个月内发病, 起病急骤, 易发生 DKA, 伴有宫内生长迟缓。由于 INS 基因突变的本质是胰岛 β 细胞的凋亡, 因此患者必须依赖外源性胰岛素控制血糖, 通常口服降糖药无效。

新生儿糖尿病主要包括瞬时型(TNDM)和永久型(PNDM), 其遗传基础具有明显异质性。离子通道相关机制, 由 KATP 通道遗传形成。胰岛素基因异常可由于 INS 基因突变形成。在染色体 6q24 区域, PLAGL1 和 HYMAI 的印记基因出现异常会引起瞬时性的胰岛 β 细胞功能障碍, 这是 TNDM 最常见遗传原因之一[32] [33]。

3.7. RFX6

1) RFX6 (Regulatory Factor X6)是胰腺内分泌系统发育与 β 细胞谱系决定的关键转录因子, 属于 RFX 转录因子家族, 调控 PDX1、NKX6-1 和 MAFA 等关键转录因子[34]。如果 RFX6 缺陷, 内分泌祖细胞将

无法顺利分化为成熟的 β 细胞, 因此 β 细胞数量呈断崖式减少。它调控胞吐作用相关基因(如 SNAP25、ABCC8), 不仅胰岛素生成减少, 更导致残存的胰岛 β 细胞受葡萄糖刺激后导致胰岛素分泌功能严重受损[35]。此外, RFX6 也在肠道内分泌细胞(L 细胞等)中表达, 其缺陷会使得 GLP-1 (胰高血糖素样肽-1)和 GIP 等肠促胰岛素分泌显著降低[35]。

2) 近年来研究发现, RFX6 可与 PDX1、NEUROG3、NKX2-2 等胰腺发育相关转录因子共同构成胰岛内分泌细胞分化调控网络, 在维持胰岛 β 功能稳定性方面发挥重要作用[36]。因此, RFX6 所致糖尿病其病理基础是数量减少和功能缺陷, 其核心治疗应是外源性胰岛素支持, 其中 GLP-1 受体激动剂(GLP-1 RAs, 如利拉鲁肽、司美格鲁肽)或 DPP-4 抑制剂对部分 RFX6 缺陷引起的较轻型糖尿病具有较好的生化协同治疗效果, 能部分补偿其肠道轴功能缺陷。主要基因及相关分子机制可见图 2。

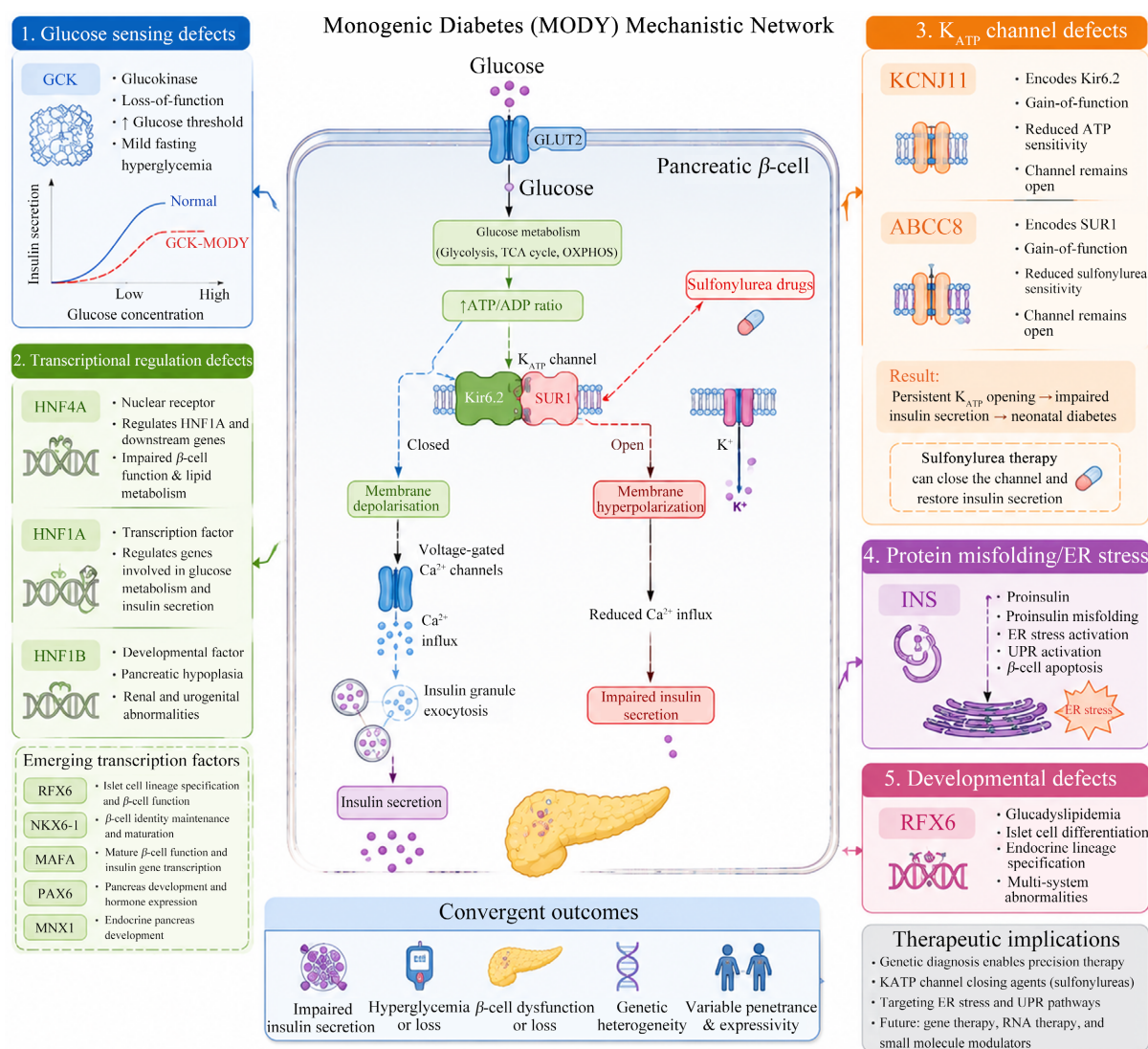


Figure 2. Network of pathogenic mechanisms underlying monogenic diabetes (MODY)

图 2. 单基因糖尿病(MODY)机制网络

当前研究目的正逐步的从“单基因 - 单表型”模型向“多层调控网络模型”转变[2] [32], 这样一种转变, 对于将来做到精准诊断和个体化治疗, 是有着很关键的意义的。

4. 单基因糖尿病分子诊断技术

4.1. Sanger 测序

Sanger 测序作为第一代的基因测序技术, 它的核心原理是双脱氧链终止法(Dideoxy Chain Termination), Sanger 测序的准确率通常高达 99.99% (Q40 分值), 这是因为它独特的物理及生物学机制, 拥有较长的读长以及良好的重复性, 同时可以基于 PCR 扩增后的目标片段进行读取, 不容易产生系统性偏差。目前被广泛应用于已知致病变异的验证、单基因疾病的诊断及家系系统分析, 所以被视为基因检测领域的“金标准”。然而由于这种采用逐个片段的测序的方式, Sanger 测序存在一些测序通量较低、灵敏度较低、检测周期较长、对于同时分析多个基因组以及大规模检测成本非常高等缺点。

4.2. 靶向基因 Panel 测序

靶向基因 Panel 测序(Targeted Gene Panel Sequencing)是属于一种二代测序(Next-Generation Sequencing, NGS), 它可以同时捕获和测序有关疾病的多个基因, 在临床中更适用于对致病基因的高效筛查, 现在已经成为检测单基因糖尿病遗传诊断的首要的检验方法[19]。尽管 Panel 测序检测效率较高, 但它只适用于目前已知的且有目的性的致病基因的定向筛查。目前国内外专家共识, 对于二代测序(NGS)能够实现对数百至数千个基因的同时检测, 可以作为疑似单基因糖尿病患者的首选的筛查方法[37], 针对 Panel 阴性的较为复杂的病例, 可以筛查的特定基因突变位点, 使用 Sanger 测序进一步检测, 提高检测的准确率。

4.3. 全外显子测序

全外显子测序(Whole Exome Sequencing, WES)是一种覆盖全部蛋白编码区的高通量测序技术, 可以同时分析人类基因组中所有外显子区域的遗传变异。它的优点是能够同时检测分析数万个基因。对于临床上高度考虑怀疑单基因糖尿病但是靶向基因 Panel 基因检测阴性的诊断困难的患者, WES 可进一步发现新的突变从而进一步明确诊断[38]。

4.4. VUS 变异的解释策略解读

目前国际采用 ACMG 指南进行变异分类, 致病(Pathogenic), 可能致病(Likely pathogenic), 意义未明(VUS), 可能良性(Likely benign), 良性(Benign)。目前随着 NGS 广泛应用, 大量新的遗传变异被发现, 其中相当一部分是 Variant of Uncertain Significance (VUS), 即意义未明变异。VUS 不能简单的认为是致病或者划归于良性。利用 gnomAD 数据库, 可以判断变异在普通人群的频率。对于预测氨基酸改变对蛋白功能影响是尤为重要。如果患者携带变异同时有多个糖尿病亲属都携带而健康的家属却不携带, 这样支持该变异具有致病作用。在临床上, 最终判断必须结合临床表现、遗传学证据、实验室检验检查等综合进行判断。

5. 精准诊疗新策略

5.1. 基因指导药物选择

不同类型的单基因糖尿病由于致病基因不同, 其分子机制、临床表现以及治疗反应均存在一定差异。因此, 针对不同基因异常, 需要选择相应的治疗策略。不同致病基因引起的 β 细胞功能障碍类型会影响患者对药物的反应[38][39], 需要结合具体致病基因类型以及患者自身残余 β 细胞功能情况, 从而进行个体化调整, 见表 1。

Table 1. Major pathogenic gene categories, underlying mechanisms, and matched precision therapies in monogenic diabetes
表 1. 单基因糖尿病的主要致病基因分类及其发病机制和对应的精准治疗策略

致病基因	分子机制	主要临床特点	推荐治疗策略	精准治疗意义
GCK	编码葡萄糖激酶，参与胰岛 β 细胞葡萄糖感知；突变引起胰岛素分泌的阈值升高	轻度、较稳定性空腹高血糖；糖尿病并发症风险较其他型低	多数患者无需药物治疗；避免不必要的胰岛素及降糖药应用；妊娠期应根据胎儿 GCK 基因型进行个体化管理	精确诊断分型可避免过度治疗，以实现长期精准随访
HNF1A	编码肝细胞核因子 1 α ，调节 β 细胞相关基因的表达，影响胰岛素合成及分泌	青少年或成年早期发病；胰岛素分泌进行性下降；对磺脲类药物高度敏感	低剂量的磺脲类药物可作为治疗首选，多数患者可由胰岛素转换为口服药物治疗	分型可预测对于药物反应，实现个体化精准降糖方案
HNF4A	编码肝细胞核因子 4 α ，参与 β 细胞成熟及胰岛素分泌调控	可表现为巨大儿、新生儿一过性高胰岛素血症；成年后出现糖尿病	对磺脲类药物敏感，可作为主要治疗方案	有助于识别特殊临床表型并优化治疗选择
KCNJ11	编码 ATP 敏感性钾通道 Kir6.2 亚基，影响 β 细胞膜电活动及胰岛素释放	新生儿糖尿病；部分患者可并发 DEND 综合征及相关的神经系统表现	磺脲类药物可恢复 KATP 通道调控，多数患者可实现胰岛素向口服药物治疗的转换	是基于分子机制指导精准用药的经典案例
ABCC8	编码 ATP 敏感性钾通道 SUR1 亚基，调节 KATP 通道的开放状态	新生儿糖尿病或者早发糖尿病；临床上表现具有较大区别	多数患者对磺脲类药物有效，但疗效存在个体差异，部分需联合其他治疗	基因检测有助于预测磺脲类敏感性及治疗反应
INS	编码胰岛素前体，其突变可导致异常蛋白折叠、内质网应激及 β 细胞的凋亡	永久性的新生儿糖尿病或者早发糖尿病	主要依赖胰岛素替代治疗；促胰岛素分泌药物获益较为有限	明确 β 细胞损伤机制，避免无效促分泌治疗
HNF1B	参与调控胰腺、肾脏及泌尿生殖系统的生长发育	可并发肾脏异常、胰腺发育异常及其他系统的异常表现	多数患者需胰岛素治疗，且需要对于器官功能评估	有助于早期发现糖尿病相关综合征及并发器官损害
RFX6	调控胰岛内分泌细胞谱系分化，影响 β 细胞形成	新生儿糖尿病；可伴消化系统发育异常	以胰岛素治疗为基础，部分患者可根据剩余胰岛功能而增加辅助治疗	识别胰岛发育异常型糖尿病，指导长期管理
PDX1	胰腺发育关键转录因子，参与 β 细胞形成及功能维持	胰腺发育异常相关糖尿病；可出现进行性 β 细胞功能下降	根据残余 β 细胞功能选择治疗，疾病进展后需胰岛素替代	有助于预测疾病进展及治疗转变时机
NEUROD1	调控胰岛 β 细胞的分化及成熟，从而维持胰岛素的表达	青少年或成年早发糖尿病，可伴神经系统异常	根据患者胰岛功能及状态选择口服降糖药或胰岛素治疗	有助于评估胰岛 β 细胞功能的衰退风险
CEL	影响胰腺外分泌酶的功能，同时影响胰腺内分泌功能	糖尿病伴胰腺外分泌功能不足、脂肪泻及胰腺异常	胰岛素治疗联合胰酶替代治疗	实现对胰腺分泌功能的综合性管理

5.2. 人工智能辅助诊断

近年来，人工智能(AI)在单基因糖尿病诊断里用得越来越多，它的核心作用是把多种数据，比如临床表现、化验指标还有遗传信息整合起来，这让 MODY 被识别得更加精准。AI 模型现在主要被用在：建立 MODY 风险预测模型，对基因变异是不是能致病进行分类，尤其是将意义不明的变异重新判读，辅助

临床分型决策, 以及给基因检测排优先顺序[40][41]。有研究指出, 机器学习模型可以把 HNF1A-MODY 和 1 型糖尿病或 2 型糖尿病更好地区分开, 由此误诊和诊断延迟就会减少。由于多数 MODY 呈常染色体显性遗传模式, 患者一级亲属患病风险高达 50%。开展家系筛查能够: 尽早地发现患者, 从而实施干预措施; 减少患者并发症的发生。

6. 未来展望

6.1. 从经典 MODY 到调控网络疾病

目前的单基因糖尿病诊断体系还是按照“一个基因导致一种疾病”这种经典思路在走, 但越来越多研究却发现, 这种理解较为简单, 其实很多病例更像一个连续变化的谱, 从那种比较明确的单基因突变致病, 到受多基因修饰的影响, 再结合环境因素一块儿起作用的复杂状况[32]。单基因糖尿病正从过去理解的“单基因病”, 慢慢变成一种更复杂的“多基因”疾病[19]。近些年, 对 RFX6、NKX6-1、MAFA、PAX6 还有 MNX1 这些转录因子的研究说明, 它们在胰岛发育、 β 细胞分化和功能维持上也起着重要作用, 这些基因变异往往外显率降低, 表型差别也很大[42], 这就提示发病不是只由一个基因突变造成的, 所以单基因糖尿病的本质, 正在从“单基因疾病”转向“转录调控网络疾病”[43][44]。

6.2. β 细胞的可塑性与蛋白质稳态与细胞应激机制的作用

传统的研究认为胰岛 β 细胞是相对均一的细胞群, 然而通过单细胞 RNA 测序发现, 胰岛 β 细胞内存在明显的异质性, 有多种亚群, 高胰岛素表达亚群、应激状态亚群和增殖状态亚群。胰岛 β 细胞身份稳定性丧失被认为是多类型糖尿病共同的最终过程。MAFA、PDX1 等关键转录因子功能异常可诱导成熟 β 细胞发生去分化, 使其丧失胰岛素分泌特征并转化为类祖细胞状态[45][46]。该过程提示, 不同遗传背景的糖尿病可能在疾病后期有着相似的表现, 从而解释了单基因糖尿病与 2 型糖尿病在疾病进展上有部分重叠现象。蛋白质稳态的失衡, 也是单基因糖尿病一个不能忽视的致病机制, INS 基因突变被看成会让胰岛素原出现错误折叠, 并在内质网里积累下来, 这样就会持续激活未折叠蛋白反应, 还有内质网应激[47]; 如细胞无法维持蛋白质折叠稳态, CHOP 等跟凋亡有关的信号通路启动引起 β 细胞功能慢慢衰竭, 或者直接导致细胞死亡[31], 这提示了 β 细胞中的蛋白质稳态是维持胰岛功能时一个很脆弱、易出问题的环节。

6.3. 基因型 - 表型关联模型的局限性

虽然基因型和表型关联的研究, 已经把疾病分类还有诊断的能力提高很多, 但就算是携带同一种致病变异的个体, 彼此之间仍然会有很明显的表型差别, 这就提示除了那个主要的致病基因以外, 还有别的遗传修饰因素和环境因素也参与进来了[43][45]; 这些因素包括表观遗传调控、线粒体功能上的差异、代谢负荷以及胰岛微环境的变化等等, 因此只靠单一基因变异建立起来的预测模型, 在那些复杂的临床情况里还是会显出一些局限[48]。

6.4. 多组学整合和系统生物学的进展

未来的研究正从只盯着单个基因的层面, 慢慢转向把多种组学放到一起整合分析, 涉及基因组学、转录组学、表观遗传组学和代谢组学, 将其看作一个系统的整合[48]; 单细胞 RNA 测序和空间转录组技术可以将胰岛细胞的异质性解析得更精细, 可以解析基因突变影响细胞群体, 不同细胞亚群对于突变的敏感性, 可以研究引起胰岛细胞发育异常的相关基因的全过程变化, 而基于系统生物学的网络模型[49][50], 未来希望从整体这个层面, 把胰岛功能调控的体系重新构建, 从而单基因糖尿病复杂的表型来源就可以被解释得更准确。

6.5. 人工智能在精准医疗与遗传诊断里的应用

单基因糖尿病是精准医学一个很重要的应用场景, 其中, KCNJ11/ABCC8 相关突变的患者, 从胰岛素治疗被成功转换为磺脲类药物的治疗, 较清楚地显示出基因型在指导临床治疗时的价值[51]; 以后可能用到的治疗策略, 有 CRISPR/Cas9 基因编辑技术、RNA 干预疗法, 还有针对 β 细胞应激通路的小分子药物[52], 不过这些策略在递送效率、安全性以及长期的稳定性方面, 还需要做进一步的验证[53]。人工智能技术正被逐步用到变异致病性的预测、MODY 风险评估还有临床决策支持这些工作上; 把临床表型数据和基因组信息整合起来之后, 机器学习模型就有希望提高单基因糖尿病的早期识别率, 尤其是在那些表型不典型的病例当中, 它的应用价值会显得更为突出[54]-[56]。目前随着人工智能和深度学习模型的发展, 显著提高了错义变异功能影响预测的能力, 为解读单基因糖尿病的 VUS 提供了新方法。但预测结果仍然需要结合临床表型, 检查检验、遗传学证据等进行综合的分析评估, 还需要建立不同疾病解释变异的智能模型。

6.6. 总结与展望

总之, 单基因糖尿病的研究正在由传统的遗传模型, 逐步转向由基因调控、细胞应激反应及多级遗传互相共同驱动的疾病模型。未来研究方向主要包括: 发现新的致病基因及调控网络; 建立多学科分析研究平台; 开展大规模人群筛查研究; 合理使用单细胞测序解析胰岛细胞的异质性; 探索新基因编辑治疗策略; 建立适用于亚洲或者我国的遗传风险预测模型。随着时代的进步, 单基因糖尿病的治疗更加精准, 将逐渐实现从“临床经验治疗”向“基因指导治疗”的转变。

7. 结论

近年来, 随着高通量测序技术的不断发展, 越来越多的单基因糖尿病相关致病基因被发现, 这在一定程度上提高了疾病的分子诊断能力, 也推动了临床分型和治疗策略的进一步完善。随着基因型与表型关系研究的深入, 人们对该疾病发生发展的分子机制有了更加全面的认识, 也为精准医学的发展提供了理论依据。未来, 随着遗传检测技术的进一步普及, 以及人工智能分析方法和基因编辑等新技术的发展, 单基因糖尿病的诊断准确性和治疗效果可能会得到进一步提升, 疾病管理模式也将逐渐由传统经验治疗向基于分子分型指导的个体化治疗方向转化。

参考文献

- [1] Zhang, H., Colclough, K., Gloyn, A.L. and Pollin, T.I. (2021) Monogenic Diabetes: A Gateway to Precision Medicine in Diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e142244. <https://doi.org/10.1172/jci142244>
- [2] Horikawa, Y., Hosomichi, K. and Yabe, D. (2024) Monogenic Diabetes. *Diabetology International*, **15**, 679-687. <https://doi.org/10.1007/s13340-024-00698-6>
- [3] Broome, D.T., Pantalone, K.M., Kashyap, S.R. and Philipson, L.H. (2020) Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, 237-250. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa710>
- [4] Back, S.H. and Kaufman, R.J. (2012) Endoplasmic Reticulum Stress and Type 2 Diabetes. *Annual Review of Biochemistry*, **81**, 767-793. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-072909-095555>
- [5] Gersing, S., Hansen, T., Lindorff-Larsen, K. and Hartmann-Petersen, R. (2025) Glucokinase: From Allosteric Glucose Sensing to Disease Variants. *Trends in Biochemical Sciences*, **50**, 255-266. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2024.12.007>
- [6] Hattersley, A.T. and Patel, K.A. (2017) Precision Diabetes: Learning from Monogenic Diabetes. *Diabetologia*, **60**, 769-777. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4226-2>
- [7] Chaudhry, A., Thompson, D.M. and Chanoine, J. (2026) Diabetes Management in Maternally Inherited Diabetes and Deafness (MIDD): A Review and a Proposed Treatment Algorithm. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **28**, 826-839. <https://doi.org/10.1111/dom.70240>

- [8] De Franco, E., Saint-Martin, C., Brusgaard, K., Knight Johnson, A.E., Aguilar-Bryan, L., Bowman, P., *et al.* (2020) Update of Variants Identified in the Pancreatic β -Cell K ATP Channel Genes KCNJ11 and ABCC8 in Individuals with Congenital Hyperinsulinism and Diabetes. *Human Mutation*, **41**, 884-905. <https://doi.org/10.1002/humu.23995>
- [9] Abu Aqel, Y., Alnesf, A., Aigha, I.I., Islam, Z., Kolatkar, P.R., Teo, A., *et al.* (2024) Glucokinase (GCK) in Diabetes: From Molecular Mechanisms to Disease Pathogenesis. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **29**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s11658-024-00640-3>
- [10] Sternisha, S.M. and Miller, B.G. (2019) Molecular and Cellular Regulation of Human Glucokinase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **663**, 199-213. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.01.011>
- [11] Liu, J., Xiao, X., Zhang, Q. and Yu, M. (2023) Insights from Basic Adjunctive Examinations of GCK-MODY, HNF1A-MODY, and Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes*, **15**, 519-531. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13390>
- [12] Ren, Q., Wang, Z., Yang, W., Han, X. and Ji, L. (2023) Maternal and Infant Outcomes in GCK-MODY Complicated by Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **108**, 2739-2746. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad188>
- [13] Timsit, J., Ciangura, C., Dubois-Laforgue, D., Saint-Martin, C. and Bellanne-Chantelot, C. (2021) Pregnancy in Women with Monogenic Diabetes Due to Pathogenic Variants of the Glucokinase Gene: Lessons and Challenges. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 802423. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.802423>
- [14] Kirzhner, A., Barak, O., Vaisbuch, E., Zornitzki, T. and Schiller, T. (2022) The Challenges of Treating Glucokinase MODY during Pregnancy: A Review of Maternal and Fetal Outcomes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 5980. <https://doi.org/10.3390/ijerph19105980>
- [15] Haliyur, R., Tong, X., Sanyoura, M., Shrestha, S., Lindner, J., Saunders, D.C., *et al.* (2019) Human Islets Expressing HNF1A Variant Have Defective B Cell Transcriptional Regulatory Networks. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 246-251. <https://doi.org/10.1172/jci121994>
- [16] Qian, M.F., Bevacqua, R.J., Coykendall, V.M.N., Liu, X., Zhao, W., Chang, C.A., *et al.* (2023) HNF1 α Maintains Pancreatic α and β Cell Functions in Primary Human Islets. *JCI Insight*, **8**, e170884. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.170884>
- [17] Low, B.S.J., Lim, C.S., Ding, S.S.L., Tan, Y.S., Ng, N.H.J., Krishnan, V.G., *et al.* (2021) Decreased GLUT2 and Glucose Uptake Contribute to Insulin Secretion Defects in MODY3/HNF1A iPSC-Derived Mutant β Cells. *Nature Communications*, **12**, Article No. 3133. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22843-4>
- [18] Ng, N.H.J., Ghosh, S., Bok, C.M., Ching, C., Low, B.S.J., Chen, J.T., *et al.* (2024) HNF4A and HNF1A Exhibit Tissue Specific Target Gene Regulation in Pancreatic Beta Cells and Hepatocytes. *Nature Communications*, **15**, Article No. 4288. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48647-w>
- [19] Murphy, R., Colclough, K., Pollin, T.I., Ikle, J.M., Svalastoga, P., Maloney, K.A., *et al.* (2023) The Use of Precision Diagnostics for Monogenic Diabetes: A Systematic Review and Expert Opinion. *Communications Medicine*, **3**, Article No. 136. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00369-8>
- [20] Miyachi, Y., Miyazawa, T. and Ogawa, Y. (2022) HNF1A Mutations and Beta Cell Dysfunction in Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3222. <https://doi.org/10.3390/ijms23063222>
- [21] Nkonge, K.M., Nkonge, D.K. and Nkonge, T.N. (2020) The Epidemiology, Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). *Clinical Diabetes and Endocrinology*, **6**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>
- [22] Güemes, M., Rahman, S.A., Kapoor, R.R., Flanagan, S., Houghton, J.A.L., Misra, S., *et al.* (2020) Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Children and Adolescents: Recent Advances in Understanding of Pathophysiology and Management. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **21**, 577-597. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09548-7>
- [23] Clissold, R.L., Hamilton, A.J., Hattersley, A.T., Ellard, S. and Bingham, C. (2015) HNF1B-Associated Renal and Extra-Renal Disease—An Expanding Clinical Spectrum. *Nature Reviews Nephrology*, **11**, 102-112. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.232>
- [24] Peixoto-Barbosa, R., Reis, A.F. and Giuffrida, F.M.A. (2020) Update on Clinical Screening of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **12**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00557-9>
- [25] Craven, M., Bamba, V., Calabria, A.C. and Pinney, S.E. (2025) Pediatric Hepatocyte Nuclear Factor 1B (HNF1B) Disease: Diabetes and Endocrine Manifestations. *Pediatric Diabetes*, **2025**, Article 4077604. <https://doi.org/10.1155/pedi/4077604>
- [26] Zhang, Y., Sui, L., Du, Q., Haataja, L., Yin, Y., Viola, R., *et al.* (2024) Permanent Neonatal Diabetes-Causing Insulin Mutations Have Dominant Negative Effects on Beta Cell Identity. *Molecular Metabolism*, **80**, Article 101879. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2024.101879>

- [27] Ashcroft, F.M. and Rorsman, P. (2013) KATP Channels and Islet Hormone Secretion: New Insights and Controversies. *Nature Reviews Endocrinology*, **9**, 660-669. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.166>
- [28] Pipatpolkai, T., Usher, S., Stansfeld, P.J. and Ashcroft, F.M. (2020) New Insights into KATP Channel Gene Mutations and Neonatal Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 378-393. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0351-y>
- [29] de Gouveia Buff Passone, C., Giani, E., Vaivre-Douret, L., Kariyawasam, D., Berdugo, M., Garcin, L., *et al.* (2022) Sulfonylurea for Improving Neurological Features in Neonatal Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Pediatric Diabetes*, **23**, 675-692. <https://doi.org/10.1111/pedi.13376>
- [30] Wang, H., Saint-Martin, C., Xu, J., Ding, L., Wang, R., Feng, W., *et al.* (2020) Biological Behaviors of Mutant Proinsulin Contribute to the Phenotypic Spectrum of Diabetes Associated with Insulin Gene Mutations. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **518**, Article 111025. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.111025>
- [31] Arunagiri, A., Alam, M., Haataja, L., Draz, H., Alasad, B., Samy, P., *et al.* (2024) Proinsulin Folding and Trafficking Defects Trigger a Common Pathological Disturbance of Endoplasmic Reticulum Homeostasis. *Protein Science*, **33**, e4949. <https://doi.org/10.1002/pro.4949>
- [32] Greeley, S.A.W., Polak, M., Njølstad, P.R., Barbetti, F., Williams, R., Castano, L., *et al.* (2022) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The Diagnosis and Management of Monogenic Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatric Diabetes*, **23**, 1188-1211. <https://doi.org/10.1111/pedi.13426>
- [33] Pietrusiński, M., Grzybowska-Adamowicz, J., Płoszaj, T., Skoczylas, S., Borowiec, M., Piekarska, K., *et al.* (2025) The Clinical and Diagnostic Characterization of 6q24-Related Transient Neonatal Diabetes Mellitus: A Polish Pediatric Cohort Study. *Biomedicine*, **13**, Article 2492. <https://doi.org/10.3390/biomedicine13102492>
- [34] Barbetti, F., Deeb, A. and Suzuki, S. (2024) Neonatal Diabetes Mellitus around the World: Update 2024. *Journal of Diabetes Investigation*, **15**, 1711-1724. <https://doi.org/10.1111/jdi.14312>
- [35] Ibrahim, H., Balboa, D., Saarimäki-Vire, J., Montaser, H., Dyachok, O., Lund, P., *et al.* (2024) RFX6 Haploinsufficiency Predisposes to Diabetes through Impaired Beta Cell Function. *Diabetologia*, **67**, 1642-1662. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06163-y>
- [36] Akiba, K., Zukeran, H., Hasegawa, Y. and Fukami, M. (2024) Initial Clinical Manifestations in a Young Male with RFX6-Variant-Associated Diabetes. *Clinical Pediatric Endocrinology*, **33**, 224-228. <https://doi.org/10.1297/cpe.2024-0016>
- [37] Zmysłowska, A., Jakiel, P., Gadzalska, K., Majos, A., Płoszaj, T., Ben-Skowronek, I., *et al.* (2022) Next-Generation Sequencing Is an Effective Method for Diagnosing Patients with Different Forms of Monogenic Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article 109154. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109154>
- [38] Lin, Y., Sheng, H., Ting, T.H., Xu, A., Yin, X., Cheng, J., *et al.* (2020) Molecular and Clinical Characteristics of Monogenic Diabetes Mellitus in Southern Chinese Children with Onset before 3 Years of Age. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **8**, e001345. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001345>
- [39] Chung, W.K., Erion, K., Florez, J.C., Hattersley, A.T., Hivert, M., Lee, C.G., *et al.* (2020) Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, **63**, 1671-1693. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05181-w>
- [40] Tsoi, S.T.F., Lim, C.K.P., Ma, R.C.W., *et al.* (2025) Development of a Chinese-Specific Clinical Model to Predict Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **41**, e70087. <https://doi.org/10.1002/dmrr.70087>
- [41] Manders, T.R., Tan, C.A., Kobayashi, Y., Wahl, A., Araya, C., Colavin, A., *et al.* (2025) Harnessing Genotype and Phenotype Data for Population-Scale Variant Classification Using Large Language Models and Bayesian Inference. *Human Genetics*, **144**, 605-614. <https://doi.org/10.1007/s00439-025-02743-z>
- [42] Bate, T.S.R., Huang, Y., Luo, X., Saunders, D.C., Walker, J.T., Rai, V., *et al.* (2026) RFX6 Expression Is Central to the Development and Function of the Neuroendocrine Compartments of the Pancreas and Intestine and Strongly Affects Diabetes Risk. *Diabetologia International*, **17**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1007/s13340-025-00867-1>
- [43] Walker, J.T., Saunders, D.C., Rai, V., Chen, H., Orchard, P., Dai, C., *et al.* (2023) Genetic Risk Converges on Regulatory Networks Mediating Early Type 2 Diabetes. *Nature*, **624**, 621-629. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06693-2>
- [44] Beydag-Tasöz, B.S., Yennek, S. and Grapin-Botton, A. (2023) Towards a Better Understanding of Diabetes Mellitus Using Organoid Models. *Nature Reviews Endocrinology*, **19**, 232-248. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00797-x>
- [45] Bonnefond, A., Unnikrishnan, R., Doria, A., Vaxillaire, M., Kulkarni, R.N., Mohan, V., *et al.* (2023) Monogenic Diabetes. *Nature Reviews Disease Primers*, **9**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00421-w>
- [46] Vasavada, R.C. and Dhawan, S. (2025) Harnessing Beta-Cell Replication: Advancing Molecular Insights to Regenerative Therapies in Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1612576. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1612576>

-
- [47] Lee, J. and Lee, J. (2022) Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Its Role in Pancreatic B-Cell Dysfunction and Senescence in Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 4843. <https://doi.org/10.3390/ijms23094843>
- [48] Alemu, R., Sharew, N.T., Arsano, Y.Y., Ahmed, M., Tekola-Ayele, F., Mersha, T.B., *et al.* (2025) Multi-Omics Approaches for Understanding Gene-Environment Interactions in Noncommunicable Diseases: Techniques, Translation, and Equity Issues. *Human Genomics*, **19**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s40246-025-00718-9>
- [49] Fasolino, M., Schwartz, G.W., Patil, A.R., Mongia, A., Golson, M.L., Wang, Y.J., *et al.* (2022) Single-Cell Multi-Omics Analysis of Human Pancreatic Islets Reveals Novel Cellular States in Type 1 Diabetes. *Nature Metabolism*, **4**, 284-299. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00531-x>
- [50] Chen, K., Zhang, J., Huang, Y., Tian, X., Yang, Y. and Dong, A. (2022) Single-Cell RNA-Seq Transcriptomic Landscape of Human and Mouse Islets and Pathological Alterations of Diabetes. *iScience*, **25**, Article 105366. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105366>
- [51] Naylor, R.N., Patel, K.A., Kettunen, J.L.T., Männistö, J.M.E., Støy, J., Beltrand, J., *et al.* (2024) Precision Treatment of Beta-Cell Monogenic Diabetes: A Systematic Review. *Communications Medicine*, **4**, Article No. 145. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00556-1>
- [52] Yong, J., Johnson, J.D., Arvan, P., Han, J. and Kaufman, R.J. (2021) Therapeutic Opportunities for Pancreatic B-Cell ER Stress in Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **17**, 455-467. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00510-4>
- [53] Russ-Silby, J., Teles, M., Hassan, S.S., Elbarbary, N.S., Ngoc, C.T.B. and De Franco, E. (2025) Global Perspectives on Monogenic Forms of Diabetes. *Diabetologia*, **68**, 2362-2373. <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06495-3>
- [54] Rajpurkar, P., Chen, E., Banerjee, O. and Topol, E.J. (2022) AI in Health and Medicine. *Nature Medicine*, **28**, 31-38. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01614-0>
- [55] Cheng, J., Novati, G., Pan, J., Bycroft, C., Žemgulytė, A., Applebaum, T., *et al.* (2023) Accurate Proteome-Wide Missense Variant Effect Prediction with Alphamissense. *Science*, **381**, eadg7492. <https://doi.org/10.1126/science.adg7492>
- [56] Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., *et al.* (2021) Highly Accurate Protein Structure Prediction with AlphaFold. *Nature*, **596**, 583-589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>