

HNF-1 β 基因与青少年发病的成人型糖尿病的相关性研究

王庆哲¹, 张正军²

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院内分泌科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年9月10日; 录用日期: 2025年10月2日; 发布日期: 2025年10月11日

摘要

青少年发病的成人型糖尿病(MODY)是一种常染色体显性遗传糖尿病, 诱因为单基因突变。无自身免疫或胰岛素抵抗的相关证据, 有 β 细胞功能缺陷, 发病年龄早是其基本特征。现已发现的MODY致病基因有14种, 其中肝细胞核因子-1 β (HNF-1 β)是mody5的致病基因。在已确诊为糖尿病的人群中估计有5%的患者是MODY5, 该病的临床表现有较大异质性, 易被误诊。MODY患者可以通过单独饮食治疗多年, 也可能需要最小剂量的磺脲类药物。该病的最终确诊有赖于基因检测。正确的分子诊断有利于MODY患者家系成员的风险评估、预后判断、治疗方案选择。

关键词

青少年发病的成人型糖尿病, 肝细胞核因子-1 β , 基因

A Study on the Correlation between HNF-1 β Gene and Maturity-Onset Diabetes of the Young

Qingzhe Wang¹, Zhengjun Zhang²

¹School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Sep. 10th, 2025; accepted: Oct. 2nd, 2025; published: Oct. 11th, 2025

Abstract

Juvenile-onset adult-onset diabetes mellitus is an autosomal dominant diabetes mellitus caused by

a single gene mutation. There is no evidence of autoimmunity or insulin resistance, and there is a deficit in β cell function, and the early age of onset is a basic feature. A total of 14 pathogenic genes of MODY have been discovered, among which hepatocyte nuclear factor-1 β is the pathogenic gene of mody5. It is estimated that MODY5 is present in 5% of patients with a confirmed diagnosis of diabetes, and the clinical manifestations of this disease are highly heterogeneous and can be easily misdiagnosed. Patients with MODY can be treated with a diet alone for many years and may also require minimal doses of sulfonylureas. The final diagnosis of the disease depends on genetic testing. Correct molecular diagnosis is beneficial to the risk assessment, prognosis judgment, and treatment plan selection of family members of MODY patients.

Keywords

Adolescent-Onset Adult-Onset Diabetes, Hepatocyte Nuclear Factor-1 β , Gene

Copyright © 2025 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

1928年, Cammidge 基于尿糖检测, 首次提出显性遗传家族性轻型糖尿病的概念, Fajans 经过长达三十年的回顾性研究, 证实青少年和儿童群体中, 存在一种无症状的、家族性遗传的、轻型糖尿病。Tattersall 和 Fajans 首次引入了“青少年发病的成人型糖尿”Maturity-Onset Diabetes of the Young 这一术语, 并将其定义为“空腹高血糖症”。MODY 是一种单基因遗传的糖尿病, 具有临床和遗传异质性, 表现为常染色体显性遗传模式, 能够影响连续三代家族成员。它在所有年轻人糖尿病类型中占比约 1%~5%, 其特点是由于特定遗传变异导致胰腺 β 细胞功能异常[1] [2]。据研究显示, MODY 属于一系列与胰腺 β 细胞遗传缺陷相关的疾病。这些遗传缺陷影响了胰腺在葡萄糖利用过程中产生所需胰岛素的功能。MODY 的患者通常症状轻微或甚至无症状, 往往只有通过常规的血液测试才能发现他们的血糖水平异常升高[3]。1991 年起, MODY 的分子遗传学研究开始取得突破, 使得学者们逐渐深入了解这类疾病的分子层面机制。特别是在鉴定出葡萄糖激酶(GCK)基因的突变之后, 进一步明确了 MODY 糖尿病是由单个基因引起的[4]。现已明确 14 种不同 MODY [5], 其包括肝细胞核因子-4 α (HNF-4 α)、葡萄糖激酶(GCK)、HNF-1 α 、胰岛素启动因子-1 (IPF-1)、肝细胞核因子-1 β 、神经元分化因子-1 (NEUROD-1)、转录因子 Kruppel 样因子-11 (KLF11)、羧基酯脂肪酶(CEL)、成对盒基因-4 (PAX-4)、胰岛素(INS)基因、B 淋巴细胞激酶(BLA)、ATP 结合 C 家族 8 因子(ABCC-8)、内向整流性钾离子通道 J 家族 11 因子(KCNJ11)等[6]-[14]。部分专家提出, 尽管 MODY 的研究已取得进展, 但仍有大约 16%到 45%的 MODY 相关基因位点尚未被充分理解, 这些未明确的基因位点被归类为“MODY-X 候选基因”。1997 年, HNF-1 β 被首次证实为导致糖尿病的一个致病基因, 标志着 MODY5 的发现。在约 50%的 MODY5 患者中, 观察到最常见的遗传变异是 17q12 染色体区域的微小缺失, 导致 HNF-1 β 基因的完整缺失, 这一区域还涉及其他几个基因。在西方国家, 约有 1%至 2%的糖尿病患者被诊断为 MODY, 其中 MODY5 的患者比例相对较小, 大约只占 5%。MODY 是由不同基因变异导致的, 这意味着其治疗方法和预后因类型而异。其中, HNF-1 β 基因在胰岛细胞核及肝、肺、肾和生殖系统中都有广泛的分布。目前 MODY 诊断标准[15]是: (1) 至少连续 3 代常染色体显性遗传; (2) 家族中至少 1 例患者为 25 岁以前发病; (3) 诊断后一般 5 年内无需胰岛素治疗; (4) 存在 β 细胞功能障碍。随着研究和临床实践的深入, 发现越来越多被确诊为 MODY 的病例实际上并不完全符合

该诊断准则。MODY 患者展现出更加多样化的临床症状。如果严格按照现有的诊断标准,可能会错过许多 MODY 患者,导致对 MODY 实际发病率的低估。目前, MODY 的发病率和患病率逐年升高,约占糖尿病的 1%~3%,儿童发生率为 0.0005%~0.0021%,成人发生率[16]为 0.01%,常被误诊为 I 型或 II 型糖尿病,对儿童青少年的生长发育产生了较严重的影响[17]。英国一项研究亦表明[18],从最初被判断为糖尿病到确认为 MODY,这个过程通常需要大约 13 年的时间。在这个过程中,进行准确的基因检测是确立 MODY 诊断的重要依据。

2. MODY5 的流行病学和患病率

MODY 是一种糖尿病,似乎在世界范围内广泛存在,但其确切患病率仍不确定,导致其直接和即时诊断面临挑战。据估计, MODY 约占所有糖尿病病例的 2%~5% [18] [19],包括一些最初被归类为 I 型糖尿病的患者[20] [21]。在美国,据信所有糖尿病病例中有 1%~5%是单基因糖尿病[22] [23],包括 MODY。在英国,80%的 MODY 病例被错误地诊断为 1 型或 2 型糖尿病[24]。根据 Amed 及其他学者的说法,在加拿大 18 岁以下的青少年和儿童人群中, MODY 的发病率为每 10 万人中有 0.4 例人。MODY 有 14 种亚型,其中少数还影响胰腺以外的器官。根据 2018ISPAD 临床实践指南[18],HNF-1 β -MODY 是一种单基因糖尿病,与 HNF-1 α -MODY 相比,相对罕见。在家族性常染色体显性遗传性症状性糖尿病病例中, MODY5 通常会影响肾脏和胰腺以外的其他器官。HNF-1 β 基因突变是该亚型的主要诊断考虑因素。因此, MODY5 也被称为肾囊肿和糖尿病综合征[25] (RCAD 综合征), 占有 MODY 类型[26]的 2%~5%。现对 MODY 的研究表明,其亚型的患病率存在显著差异。一般来说, MODY2 占有病例的 8%~63%, MODY3 占有病例的 21%~64% [27] [28]。其他四种类型(包括 MODY5) MODY 是这种疾病的罕见形式,只在少数家庭中被描述过。另外未知的 MODY 位点或位点(命名为 MODY-x)占 MODY 病例的 16%~45% [28] [29]。这些对比结果的出现不仅是因为研究人群之间的种族差异,而且至少部分是因为不同的招募标准(年龄、血糖水平和家族史)。

考虑到目前国内外的研究状况,很明显, MODY5 的真实发病率可能高于我们目前确诊的病例数,其原因是国内对青少年成人发病糖尿病的研究启动较晚, MODY5 基因筛查研究的缺乏,以及对其临床特征、患病率和确切致病因素的了解仍然模糊。选择研究参与者的标准不完善和筛选方法的不完善导致了 MODY5 的低诊断率。

3. MODY5 的分子病因

HNF-1 β 于 1997 年首次被确定为 MODY5 的致病基因,在约一半的患者中,其最常见的突变是在 17q12 染色体微缺失的背景下发生的整个基因缺失,其中还包括其他基因[1]。HNF1- β 是一种由 TCF2 基因编码的同源结构域转录因子超家族的转录因子[30],该基因位于第 17 号染色体的 q12 区域,全长为 58,629bp,含有 9 个外显子[31] [32]。作为含同源结构域蛋白家族的一部分, HNF1- β 可以与 HNF1- α 结合,并在 DNA 的相同序列上激活转录[33] [34]。HNF1- β 可以以同源或异源二聚体的形式发挥作用[25] [31] [35]。它包含三个功能区域:二聚化结构域(1 至 32 号氨基酸)、类 POU 的 DNA 结合结构域(88 至 180 号氨基酸)和同源结构域(229 至 319 号氨基酸),以及一个反激活结构域[25] [36] [37] (320 至 557 号氨基酸)。在与 HNF-1 β 有关的疾病中,约有一半的病例是由新发生的突变引起的,这表明许多患者可能没有相关的家族病史。此外,约 28%的患者会出现全等位基因的缺失情况。根据基因突变数据库,超过 200 多种不同的 HNF-1 β 基因等位变异与疾病有关,其中包括错义、无义、移码和剪接突变[38]。然而,变异集中在基因的前 4 个外显子,尤其是外显子 2 和 4,以及内含子 2 剪接位点为变异的高发区[25]。

HNF1- β 在胚胎发育以及肝、胰、肾分化中发挥着重要作用[39] [40],轻微变化会导致多器官功能障

碍。从胚胎发育早期, HNF1- β 胚胎在囊胚早期由于胚外内胚层的异常或缺失而不能发育成熟, 而通过四倍体互补拯救的 HNF1- β 胚胎不能发育腹侧胰腺, 仅有一个小的背侧胰腺[41]。在胰腺前体细胞中, HNF1- β 激活 OC1, 导致 PDX1 的表达, 而 PDX1 的表达对于胰腺细胞命运的决定至关重要, 后期 OC1 通过 Ngn3 的表达调控胰腺内分泌分化。这就是所谓的 OC1-HNF1- β 交叉调控网络, 因此, HNF1- β 的突变扰乱了 OC1-HNF1- β 网络, 阻碍内分泌细胞分化所需的基因激活, 导致内分泌细胞的缺失和 β 细胞发育异常[42]。尽管 HNF-1A 和 HNF1- β 具有高度保守的 DNA 结合结构域和较为发散的 C 端反式激活结构域, 并且可以作为同源二聚体或异源二聚体发挥作用, 但 HNF1- β 的变异引起的 MODY5 病型在其发病机制、临床表现和治疗方法上呈现出多样性, 这与其他由 HNF 基因变异引起的 MODY 亚型相比, 并不完全相同。特别地, 在大约一半的 HNF1- β 突变携带者中, 糖尿病的发生不仅仅是由于 β 细胞功能障碍, 而是 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗的共同影响, 这与其他 HNF 基因突变导致的 MODY 亚型在病理上有所区别。

迄今为止, 未证明 HNF-1 β 中致病变异的类型或位置与特定临床特征的发生直接相关[43]。表型变异的原因仍不清楚, 可能反映了不同基因异常的功能影响, 早期发育阶段 HNF-1 β 基因时间表达的随机发生变化, 或其他遗传、环境修饰因子[44]。特别是, HNF-1 β 缺乏的可变性可能是由于属于 HNF-1 β 信号级联的蛋白质的失调或功能障碍。然而, 尽管已确定了几个受 HNF-1 β 调控的基因, 例如纤毛相关蛋白, 但负责 HNF-1 β 生理和病理功能的全套下游基因仍然难以捉摸。

4. MODY5 的临床特点

MODY5 通常在青少年期或成年初期开始显现, 确诊年龄在 24 岁左右, 可能存在较大差异。HNF1 β 在胚胎发育的初期主要表达于肾脏、生殖系统、胰腺、肝脏和神经系统。因此, 携带 HNF1 β 基因突变的个体可能会出现这些器官的发育异常。其 MODY5 有两种高血糖的机制: 一是胰腺发育不全导致胰岛素分泌减少, 二是肝脏胰岛素抵抗和葡萄糖感知机制改变[25] [44]。HNF1B 基因在调控胰腺多能细胞向内分泌细胞、导管细胞和腺泡细胞分化过程的转录因子网络中起着关键作用。HNF1B 缺陷可导致胰腺形态的明显改变, 从完全或部分胰腺发育到弥漫性胰腺萎缩。胰腺外分泌不足的患病率为 20%~75%。它通常是无症状的, 可以通过粪便弹性酶减少来记录[44]。HNF1B 基因突变是单基因先天性肾脏和泌尿系统畸形(CAKUT)的主要原因之一, 常导致囊肿肾、肾发育不良及其他尿路异常。该基因在肾脏发育的多个关键阶段发挥作用, 特别是在集合管、肾盂、输尿管生长和肾间质分化中。同样也是儿童期慢性肾病的重要原因[45] [46]。此外, HNF1- β 基因突变还可导致多种肾功能异常, 如出现蛋白尿, 且少于 1 g/天, 肾功能从正常到 CKD 及 ESRD。这些症状表现为 Gitelman 样综合征, 包括低镁血症和低钙尿症, 归因于 HNF1- β 对 FXYD2 基因的转录调控。FXYD2 基因编码远曲小管中的钠钾 ATP 酶, 关键于镁的重吸收[40]。此外, 患者常有高尿酸血症和早期痛风, 由于 HNF1- β 对 UMOD 基因的调控影响尿酸转运[40]。原发性甲状旁腺功能亢进症也与 HNF1- β 抑制 PTH 转录有关[47] [48]。HNF1B 基因突变还与肝功能障碍相关, 包括血清转氨酶、碱性磷酸酶升高和轻度高胆红素血症。组织学研究表明, 胆管减少、脂肪变性和门静脉周围纤维化可能导致胆汁淤积性肝病[45]。在女性中, HNF1B 基因突变可能导致各种生殖道畸形, 如子宫发育不全、双角子宫等。在男性中, 也有报道附睾或精囊囊肿、不同管道闭锁等[47] [49] [50]。MODY5 患者中智力障碍和神经精神疾病的发病率较高, 与 17q12 染色体区域的 HNF1B 缺失有关。HNF1- β 的缺失通常也影响到 LIM 同型盒(lhx1)和乙酰辅酶 A 羧化酶 α (acaca)这两个基因。这些基因在多种神经系统疾病的发生中起着重要作用, 如神经退行性疾病、癫痫、自闭症和智力发育滞后等。在大脑发育的初期阶段, lhx1 基因通过参与转录调控, 对神经细胞的分化和轴突的引导发挥着关键作用。而 acaca 基因编码的乙酰辅酶 A 羧化酶是控制脂肪酸代谢的核心酶。其余具体机制尚不明朗。

5. MODY5 的治疗

确定 MODY 亚型至关重要, 这将有助于决定适当的治疗和预后。MODY5 的高血糖管理应从营养学家制定的严格饮食开始。虽然一些病例可以仅通过饮食推荐来控制, 相关报道称, 二甲双胍对 MODY5 的疗效明显低于磺脲类, 磺脲类药物对部分 HNF-1 β 缺陷患者有效的分子基础与其作用靶点下游的代偿机制相关。磺脲类药物通过结合胰岛 β 细胞 K 通道的 SUR1 亚基, 不依赖 ATP 直接关闭通道、促进钙内流及胰岛素分泌, 该作用位点位于 HNF-1 β 调控的 β 细胞发育通路下游。尽管 HNF-1 β 缺陷会导致胰腺发育不良和 β 细胞功能障碍, 但部分患者仍保留残余胰岛素分泌能力, 磺脲类药物可通过上述机制刺激残余 β 细胞分泌胰岛素。需注意的是, HNF-1 β -MODY 患者对磺脲类药物的反应存在异质性, 一些患者可能获益, 但部分严重 β 细胞缺陷者仍需胰岛素治疗。二甲双胍效果不佳的机制可能在于其对肝脏代谢通路的调控异常。主要通过抑制线粒体呼吸链复合体 I、激活 AMPK 通路来减少肝糖输出, 而 HNF-1 β 作为关键转录因子, 其功能缺陷会干扰肝脏中与线粒体功能及 AMPK 通路相关的基因表达, 削弱药物对肝糖异生的抑制作用; 同时, HNF-1 β 缺陷可能加剧肝脏胰岛素抵抗, 进一步降低二甲双胍改善胰岛素敏感性的效果。这一机制在临床研究中得到验证, HNF-1 β -MODY 患者常因肝脏代谢通路异常导致二甲双胍降糖效率低下。格列尼德或磺脲类药物也已经成为一种治疗方案, 可以控制可变血糖, 但有一定的反应期[49]-[51]。然而, 据报道, 由于发育不全和胰腺功能障碍, 一些 MODY5 患者对磺脲类药物[49]没有充分的反应, 可能是由于合并症胰腺发育不全和一定程度的肝脏胰岛素抵抗。这些患者可能需要强化胰岛素治疗来控制高血糖, 大多数患者在随访期间需要胰岛素治疗。

目前, 研究显示大多数 MODY5 患者(80.39%)接受胰岛素治疗。只有少数患者在糖尿病发病后不使用胰岛素[52]。磺脲类药物适用于胰岛功能有一定储备的患者[45], 不适用于严重胰腺发育不良的患者。值得注意的是, 最近的报道提供了一些新的治疗可能性。一名 HNF1B 缺乏症 MODY5 患者接受利拉鲁肽治疗后, 内源性胰岛素分泌恢复, 从而不再需要外部注射胰岛素[53]。这可能是由于胰高血糖素样肽 1 受体激动剂[54]上调 PAX6, 促进了胰岛素分泌细胞的再生。此外, 卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin, BCG)疫苗[55]可能有益于 MODY5 患者。研究表明卡介苗治疗可能使胰腺 B 细胞再生[56][57]。这可能有助于修复由于胰腺发育不全所导致的功能缺陷。胰腺外分泌功能障碍的治疗往往被忽视。早期胰腺替代治疗可以改善这些患者的症状并使其体重恢复正常[58]。对于低镁血症患者, 无机镁治疗效果较差, 且有较多副作用。推荐使用有机镁, 如天冬氨酸镁。同时, 低镁血症患者应慎用噻嗪类利尿剂, 可能加重低镁血症[59]。MODY5 型高尿酸血症患者禁用促尿酸排泄药物。别嘌醇被推荐用于控制血清尿酸水平和延缓肾损害[60]。目前研究有一些局限性。首先, 为了全面了解 MODY5 患者的临床特征, 所有的文章都局限于记录糖尿病相关指标, 这可能会导致选择偏倚。其次, 由于 MODY5 的发病率较低, 难以分析其罕见的临床表现。最后, 目前尚未完全明了不同基因变异如何导致不同的临床特征, 因此, 深入研究其分子机制对于制定更为全面的治疗计划至关重要。

6. MODY5 的诊断意义

对 MODY 患者进行准确的诊断对于选择合适的治疗方案、判断预后以及评估家族成员的风险极为关键。首先, 准确诊断能够确保患者获得更适宜的治疗。例如, 如果一个 MODY5 患者被误诊为 1 型糖尿病并接受胰岛素治疗, 可能会影响其血糖控制和生活质量。其次, 及时诊断 MODY5 并在病情早期进行血糖干预, 可以改善血糖控制, 减缓糖尿病的长期并发症, 从而减轻患者的医疗负担并提高他们晚期的生活质量。第三, 重视在临床上诊断 MODY5 患者时检测 HNF-1 β 基因突变, 不仅有助于家庭成员的基因筛查, 避免误诊或漏诊, 而且为遗传咨询提供了重要的依据最后, MODY5 患者的临床表现有较大异质

性, 强调基因检测确诊 MODY: 对实施个体化治疗方案、拟定最合适的血糖管理方法具有实际的意义。我国学者在 20 世纪 90 年代开始对 MODY 进行研究, 目前国内对 MODY 的认识仍不够, 对 MODY 的研究也较少, 并且由于 MODY 患者的临床表现多样, 完全符合 MODY 诊断标准的家系也并不多见, 加之筛查 MODY 基因的标准尚不完善, 进行基因检测的费用较昂贵, 所以诊断 MODY5 具有挑战性。由于该病的临床特征、致病基因分布、流行情况等尚不甚清楚, 因此 MODY 的总体诊断率较低。

目前关于 MODY 临床和分子遗传学特征的相关知识绝大部分来自于国外研究。尽管已经鉴别出 14 个 MODY 致病基因, 仍有 15%~65% 的 MODY 患者未能找到其分子机制。我国对 MODY 的研究起步相对较晚, 该病的具体流行情况及致病基因分布尚不甚清楚, MODY 的总体诊断率不高。Zhang 等[61]新近报道, 在 MODY 临床家系中均未发现上述基因突变, 并由此提出 MODY-X 约占中国 MODY 家系的 80%~90%。作为糖尿病大国, 亟需明确该病在中国人群中的特点, 中国 MODY 人群需要更多的基因学研究。积极筛查 MODY 类型的糖尿病对于探究国内早发性或家族性糖尿病的原因具有重要意义。同时 MODY5 的患病率也会有更精确地估算, 有利于今后开展临床工作及研究。近年来, 随着对 MODY5 型糖尿病病理生理机制的深入研究, 针对 HNF-1 β 基因的治疗策略也在不断拓展。例如, 基因编辑技术和靶向治疗策略为 MODY5 型糖尿病的治疗带来新的希望。未来针对 HNF-1 β 信号通路的药物研发, 可尝试靶向 HNF-1 β DNA 结合域的小分子化合物, 探索其增强 HNF-1 β 与 PPARGC1A 等线粒体功能基因启动子结合活性的可能性, 以期部分修复线粒体呼吸链功能异常; 另一方面, 也可考虑从下游通路代偿入手, 如研究 PPARGC1A 激动剂助力线粒体生物合成、或 SIRT1 激活剂辅助提升 AMPK 磷酸化水平的作用, 探索这些方式对改善肝糖异生调控不足的潜在价值; 同时, 还可关注表观遗传调控领域, 尝试应用组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 探索其缓解 HNF-1 β 缺陷所致下游基因转录抑制、进而辅助改善肝脏胰岛素敏感性的可行性。

综上所述, HNF-1 β 基因与青少年发病的 MODY5 型糖尿病相关性的研究已经取得了显著的进展, 但仍需进一步深入探讨其遗传特点、临床表现、诊断及治疗策略, 以期为临床实践提供更有指导, 并加速相关领域的科学研究和医学进步。

参考文献

- [1] Firdous, P., Nissar, K., Ali, S., Ganai, B.A., Shabir, U., Hassan, T., *et al.* (2018) Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article 253. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00253>
- [2] Sanyoura, M., Philipson, L.H. and Naylor, R. (2018) Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. *Current Diabetes Reports*, **18**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1024-2>
- [3] American Diabetes Association (2013) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **37**, S81-S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-s081>
- [4] Froguel, P., Vaxillaire, M., Sun, F., Velho, G., Zouali, H., Butel, M.O., *et al.* (1992) Close Linkage of Glucokinase Locus on Chromosome 7p to Early-Onset Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Nature*, **356**, 162-164. <https://doi.org/10.1038/356162a0>
- [5] Amaral, S., Palha, A., Bogalho, P. and Silva-Nunes, J. (2023) Maturity-Onset Diabetes of the Young Secondary to HNF1B Variants (HNF1B-MODY): A Series of 10 Patients from a Single Diabetes Center. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **15**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00964-0>
- [6] Bonnefond, A., Philippe, J., Durand, E., Dechaume, A., Huyvaert, M., Montagne, L., *et al.* (2012) Whole-Exome Sequencing and High Throughput Genotyping Identified KCNJ11 as the Thirteenth MODY Gene. *PLOS ONE*, **7**, e37423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037423>
- [7] Bowman, P., Flanagan, S.E., Edghill, E.L., Damhuis, A., Shepherd, M.H., Paisey, R., *et al.* (2011) Heterozygous ABCC8 Mutations Are a Cause of Mody. *Diabetologia*, **55**, 123-127. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2319-x>
- [8] Borowiec, M., Liew, C.W., Thompson, R., Boonyasrisawat, W., Hu, J., Mlynarski, W.M., *et al.* (2009) Mutations at the *blk* Locus Linked to Maturity Onset Diabetes of the Young and β -Cell Dysfunction. *Proceedings of the National Academy*

- of Sciences of the United States of America*, **106**, 14460-14465. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906474106>
- [9] Edghill, E.L., Flanagan, S.E., Patch, A., Boustred, C., Parrish, A., Shields, B., *et al.* (2008) Insulin Mutation Screening in 1,044 Patients with Diabetes: Mutations in the INS Gene Are a Common Cause of Neonatal Diabetes but a Rare Cause of Diabetes Diagnosed in Childhood or Adulthood. *Diabetes*, **57**, 1034-1042. <https://doi.org/10.2337/db07-1405>
 - [10] Plengvidhya, N., Kooptiwut, S., Songtawe, N., Doi, A., Furuta, H., Nishi, M., *et al.* (2007) PAX4 Mutations in Thais with Maturity Onset Diabetes of the Young. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 2821-2826. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1927>
 - [11] Ræder, H., Johansson, S., Holm, P.I., Haldorsen, I.S., Mas, E., Sbarra, V., *et al.* (2005) Mutations in the CEL VNTR Cause a Syndrome of Diabetes and Pancreatic Exocrine Dysfunction. *Nature Genetics*, **38**, 54-62. <https://doi.org/10.1038/ng1708>
 - [12] Neve, B., Fernandez-Zapico, M.E., Ashkenazi-Katalan, V., Dina, C., Hamid, Y.H., Joly, E., *et al.* (2005) Role of Transcription Factor KLF11 and Its Diabetes-Associated Gene Variants in Pancreatic Beta Cell Function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 4807-4812. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409177102>
 - [13] Staffers, D.A., Ferrer, J., Clarke, W.L. and Habener, J.F. (1997) Early-Onset Type-LI Diabetes Mellitus (MODY4) Linked to IPF1. *Nature Genetics*, **17**, 138-139. <https://doi.org/10.1038/ng1097-138>
 - [14] Malecki, M.T., Jhala, U.S., Antonellis, A., Fields, L., Doria, A., Orban, T., *et al.* (1999) Mutations in NEUROD1 Are Associated with the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Genetics*, **23**, 323-328. <https://doi.org/10.1038/15500>
 - [15] Urbanová, J., Brunerová, L. and Brož, J. (2018) Diagnosis of MODY—Brief Overview for Clinical Practice. *Vnitřní lékařství*, **64**, 367-374. <https://doi.org/10.36290/vnl.2018.054>
 - [16] Bjerregaard, L.G., Jensen, B.W., Ångquist, L., Osler, M., Sørensen, T.I.A. and Baker, J.L. (2018) Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1302-1312. <https://doi.org/10.1056/nejmoal1713231>
 - [17] Anik, A., Çatlı, G., Abacı, A., Sarı, E., Yeşilkaya, E., Korkmaz, H.A., *et al.* (2015) Molecular Diagnosis of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) in Turkish Children by Using Targeted Next-Generation Sequencing. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **28**, 1265-1271. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0430>
 - [18] Hattersley, A.T., Greeley, S.A.W., Polak, M., Rubio-Cabezas, O., Njolstad, P.R., Mlynarski, W., *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>
 - [19] Velho, G. and Froguel, P. (1998) Genetic, Metabolic and Clinical Characteristics of Maturity Onset Diabetes of the Young. *European Journal of Endocrinology*, **138**, 233-239. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1380233>
 - [20] Møller, A.M., Dalgaard, L.T., Pociot, F., Nerup, J., Hansen, T. and Pedersen, O. (1998) Mutations in the Hepatocyte Nuclear Factor-1 α Gene in Caucasian Families Originally Classified as Having Type I Diabetes. *Diabetologia*, **41**, 1528-1531. <https://doi.org/10.1007/s001250051101>
 - [21] Lambert, A.P., Ellard, S., Allen, L.I.S., Gallen, I.W., Gillespie, K.M., Bingley, P.J., *et al.* (2003) Identifying Hepatic Nuclear Factor 1 α Mutations in Children and Young Adults with a Clinical Diagnosis of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, **26**, 333-337. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.333>
 - [22] Amed, S. and Oram, R. (2016) Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY): Making the Right Diagnosis to Optimize Treatment. *Canadian Journal of Diabetes*, **40**, 449-454. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2016.03.002>
 - [23] Kim, S. (2015) Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know? *Diabetes & Metabolism Journal*, **39**, 468-477. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.6.468>
 - [24] Shields, B.M., Hicks, S., Shepherd, M.H., Colclough, K., Hattersley, A.T. and Ellard, S. (2010) Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): How Many Cases Are We Missing? *Diabetologia*, **53**, 2504-2508. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
 - [25] Clissold, R.L., Hamilton, A.J., Hattersley, A.T., Ellard, S. and Bingham, C. (2014) 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>
 - [26] Nagano, C., Morisada, N., Nozu, K., Kamei, K., Tanaka, R., Kanda, S., *et al.* (2019) Clinical Characteristics of HNF1B-Related Disorders in a Japanese Population. *Clinical and Experimental Nephrology*, **23**, 1119-1129. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01747-0>
 - [27] Moisés, R.S., Reis, A.F., Morel, V., Chacra, A.R., Dib, S.A., Bellanné-Chantelot, C., *et al.* (2001) Prevalence of Maturity-Onset Diabetes of the Young Mutations in Brazilian Families with Autosomal-Dominant Early-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **24**, 786-788. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.786>
 - [28] Chèvre, J., Hani, E.H., Boutin, P., Vaxillaire, M., Blanché, H., Vionnet, N., *et al.* (1998) Mutation Screening in 18

- Caucasian Families Suggest the Existence of Other MODY Genes. *Diabetologia*, **41**, 1017-1023. <https://doi.org/10.1007/s001250051025>
- [29] Frayling, T.M., Lindgren, C.M., Chevre, J.C., Menzel, S., Wishart, M., Benmezroua, Y., *et al.* (2003) A Genome-Wide Scan in Families with Maturity-Onset Diabetes of the Young: Evidence for Further Genetic Heterogeneity. *Diabetes*, **52**, 872-881. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.3.872>
- [30] Adalat, S., Woolf, A.S., Johnstone, K.A., Wirsing, A., Harries, L.W., Long, D.A., *et al.* (2009) HNF1B Mutations Associate with Hypomagnesemia and Renal Magnesium Wasting. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 1123-1131. <https://doi.org/10.1681/asn.2008060633>
- [31] Bártů, M., Hojný, J., Hájková, N., Michálková, R., Krkavcová, E., Hadravský, L., *et al.* (2020) Analysis of Expression, Epigenetic, and Genetic Changes of HNF1B in 130 Kidney Tumours. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 17151. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74059-z>
- [32] Zody, M.C., Garber, M., Adams, D.J., Sharpe, T., Harrow, J., Lupski, J.R., *et al.* (2006) DNA Sequence of Human Chromosome 17 and Analysis of Rearrangement in the Human Lineage. *Nature*, **440**, 1045-1049. <https://doi.org/10.1038/nature04689>
- [33] Nakayama, M., Nozu, K., Goto, Y., Kamei, K., Ito, S., Sato, H., *et al.* (2010) HNF1B Alterations Associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Pediatric Nephrology*, **25**, 1073-1079. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1454-9>
- [34] Painter, J.N., O'Mara, T.A., Batra, J., Cheng, T., Lose, F.A., Dennis, J., *et al.* (2014) Fine-Mapping of the HNF1B Multicancer Locus Identifies Candidate Variants That Mediate Endometrial Cancer Risk. *Human Molecular Genetics*, **24**, 1478-1492. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu552>
- [35] Heidet, L., Decramer, S., Pawtowski, A., Morinière, V., Bandin, F., Knebelmann, B., *et al.* (2010) Spectrum of HNF1B Mutations in a Large Cohort of Patients Who Harbor Renal Diseases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **5**, 1079-1090. <https://doi.org/10.2215/cjn.06810909>
- [36] Kim, E.K., Lee, J.S., Cheong, H.I., Chung, S.S., Kwak, S.H. and Park, K.S. (2014) Identification and Functional Characterization of P159L Mutation in *HNF1B* in a Family with Maturity-Onset Diabetes of the Young 5 (MODY5). *Genomics & Informatics*, **12**, 240-246. <https://doi.org/10.5808/gi.2014.12.4.240>
- [37] Hojny, J., Bartu, M., Krkavcova, E., Nemejcova, K., Sevcik, J., Cibula, D., *et al.* (2020) Identification of Novel HNF1B mRNA Splicing Variants and Their Qualitative and Semi-Quantitative Profile in Selected Healthy and Tumour Tissues. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 6958. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63733-x>
- [38] Stenson, P.D., Mort, M., Ball, E.V., Chapman, M., Evans, K., Azevedo, L., *et al.* (2020) The Human Gene Mutation Database (HGMD®): Optimizing Its Use in a Clinical Diagnostic or Research Setting. *Human Genetics*, **139**, 1197-1207. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02199-3>
- [39] Chan, S.C., Zhang, Y., Shao, A., Avdulov, S., Herrera, J., Aboudehen, K., *et al.* (2018) Mechanism of Fibrosis in Hnf1b-Related Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 2493-2509. <https://doi.org/10.1681/asn.2018040437>
- [40] Ferrè, S. and Igarashi, P. (2018) New Insights into the Role of HNF-1 β in Kidney (Patho)physiology. *Pediatric Nephrology*, **34**, 1325-1335. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3990-7>
- [41] Barbacci, E., Reber, M., Ott, M., Breillat, C., Huetz, F. and Cereghini, S. (1999) Variant Hepatocyte Nuclear Factor 1 Is Required for Visceral Endoderm Specification. *Development*, **126**, 4795-4805. <https://doi.org/10.1242/dev.126.21.4795>
- [42] De Vas, M.G., Kopp, J.L., Heliot, C., Sander, M., Cereghini, S. and Haumaitre, C. (2015) HNF1B Controls Pancreas Morphogenesis and the Generation of Ngn3⁺ Endocrine Progenitors. *Development*, **142**, 871-882. <https://doi.org/10.1242/dev.110759>
- [43] Lau, H.H., Ng, N.H.J., Loo, L.S.W., Jasmen, J.B. and Teo, A.K.K. (2018) The Molecular Functions of Hepatocyte Nuclear Factors—In and Beyond the Liver. *Journal of Hepatology*, **68**, 1033-1048. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.026>
- [44] El-Khairi, R. and Vallier, L. (2016) The Role of Hepatocyte Nuclear Factor 1 β in Disease and Development. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **18**, 23-32. <https://doi.org/10.1111/dom.12715>
- [45] Mateus, J.C., Rivera, C., O'Meara, M., Valenzuela, A. and Lizcano, F. (2020) Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 5 a Multisystemic Disease: A Case Report of a Novel Mutation in the HNF1B Gene and Literature Review. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, **6**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00103-6>
- [46] Decramer, S., Parant, O., Beaufils, S., Clauin, S., Guillou, C., Kessler, S., *et al.* (2007) Anomalies of the TCF2 Gene Are the Main Cause of Fetal Bilateral Hyperechogenic Kidneys. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 923-933. <https://doi.org/10.1681/asn.2006091057>
- [47] Verhave, J.C., Bech, A.P., Wetzels, J.F.M. and Nijenhuis, T. (2016) Hepatocyte Nuclear Factor 1 β -Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 345-353.

- <https://doi.org/10.1681/asn.2015050544>
- [48] Ferrè, S., Bongers, E.M.H.F., Sonneveld, R., Cornelissen, E.A.M., van der Vlag, J., van Boekel, G.A.J., *et al.* (2013) Early Development of Hyperparathyroidism Due to Loss of *PTH* Transcriptional Repression in Patients with *HNF1 β* Mutations? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 4089-4096. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3453>
 - [49] Urakami, T. (2019) Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Current Perspectives on Diagnosis and Treatment. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **12**, 1047-1056. <https://doi.org/10.2147/dmso.s179793>
 - [50] Carrillo, E., Lomas, A., Pinés, P.J. and Lamas, C. (2017) Long-Lasting Response to Oral Therapy in a Young Male with Monogenic Diabetes as Part of *HNF1B*-Related Disease. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, **2017**, Article ID: 17-0052. <https://doi.org/10.1530/edm-17-0052>
 - [51] Brunerova, L., Rahelić, D., Ceriello, A. and Broz, J. (2017) Use of Oral Antidiabetic Drugs in the Treatment of Maturity-onset Diabetes of the Young: A Mini Review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **34**, e2940. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2940>
 - [52] Raile, K., Schober, E., Konrad, K., Thon, A., Grulich-Henn, J., Meissner, T., *et al.* (2014) Treatment of Young Patients with *HNF1A* Mutations (*HNF1A*-MODY). *Diabetic Medicine*, **32**, 526-530. <https://doi.org/10.1111/dme.12662>
 - [53] Terakawa, A., Chujo, D., Yasuda, K., Ueno, K., Nakamura, T., Hamano, S., *et al.* (2020) Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 5 Treated with the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist: A Case Report. *Medicine*, **99**, e21939. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021939>
 - [54] Li, Y., Zheng, J., Shen, Y., Li, W., Liu, M., Wang, J., *et al.* (2018) Comparative Study of Liraglutide and Insulin Glargine on Glycemic Control and Pancreatic β -Cell Function in db/db Mice. *Medical Science Monitor*, **24**, 3293-3300. <https://doi.org/10.12659/msm.907227>
 - [55] Ayoub, B.M., Ramadan, E., Ashoush, N., Tadros, M.M., Hendy, M.S., Elmazar, M.M., *et al.*, (2020) Avoiding COVID-19 Complications with Diabetic Patients Could Be Achieved by Multi-Dose Bacillus Calmette-Guérin Vaccine: A Case Study of β Cells Regeneration. *Pharmazie*, **75**, 375-380.
 - [56] Kühtreiber, W.M., Tran, L., Kim, T., Dybala, M., Nguyen, B., Plager, S., *et al.* (2018) Long-Term Reduction in Hyperglycemia in Advanced Type 1 Diabetes: The Value of Induced Aerobic Glycolysis with BCG Vaccinations. *npj Vaccines*, **3**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1038/s41541-018-0062-8>
 - [57] Kodama, S., Kühtreiber, W., Fujimura, S., Dale, E.A. and Faustman, D.L. (2003) Islet Regeneration during the Reversal of Autoimmune Diabetes in NOD Mice. *Science*, **302**, 1223-1227. <https://doi.org/10.1126/science.1088949>
 - [58] Christiadi, D. and Singer, R.F. (2017) Calciphylaxis in a Dialysis Patient Successfully Treated with High-Dose Vitamin K Supplementation. *Clinical Kidney Journal*, **11**, 528-529. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx126>
 - [59] Li, H.J., Groden, C., Hoenig, M.P., Ray, E.C., Ferreira, C.R., Gahl, W., *et al.* (2019) Case Report: Extreme Coronary Calcifications and Hypomagnesemia in a Patient with a 17q12 Deletion Involving *HNF1B*. *BMC Nephrology*, **20**, Article No. 353. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1533-5>
 - [60] Wang, Q., Tan, W.F. and Wang, Q. (2017) A Case of Renal Cysts and Diabetes Syndrome Presenting with Gout as Initial Symptom. *Chinese Journal of Internal Medicine*, **56**, 302-303.
 - [61] Zhang, M., Zhou, J.J., Cui, W., Li, Y., Yang, P., Chen, X., *et al.* (2015) Molecular and Phenotypic Characteristics of Maturity-Onset Diabetes of the Young Compared with Early Onset Type 2 Diabetes in China. *Journal of Diabetes*, **7**, 858-863. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12253>