

青少年起病的成人型糖尿病研究进展

耿荟云¹ 综述 汪治华² 审校

(1. 西安医学院, 陕西西安 710021; 2. 西安交通大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科, 陕西西安 710003)

[摘要] 青少年起病的成人型糖尿病 (maturity-onset diabetes of the young, MODY) 是一类特殊类型糖尿病, 临床特征包括糖尿病发病年龄早 (30岁以前)、常染色体显性遗传、葡萄糖诱导的胰岛素分泌受损和高血糖。迄今已报道有14种MODY类型, 占糖尿病患者人数的1%~5%。MODY发病常常较为隐匿, 尽管已经确定了14种亚型, 但由于临床特征的重叠、基因检测的高成本和有限性, MODY经常被误诊为1型或2型糖尿病。该综述的主要目的是研究MODY亚型的临床特征, 以提高MODY诊疗的准确率。 [中国当代儿科杂志, 2025, 27 (1): 121-126]

[关键词] 青少年起病的成人型糖尿病; 基因突变; 临床表现; 治疗

Research advances in maturity-onset diabetes of the young

GENG Hui-Yun, WANG Zhi-Hua. Department of Endocrine, Genetics and Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710003, China (Wang Z-H, Email: xasetyy@126.com)

Abstract: Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a special type of diabetes characterized by clinical features including early onset of diabetes (before 30 years of age), autosomal dominant inheritance, impaired glucose-induced insulin secretion, and hyperglycemia. So far, 14 types of MODY have been reported, accounting for about 1%-5% of the patients with diabetes. MODY often presents with an insidious onset, and although 14 subtypes have been identified for MODY, it is frequently misdiagnosed as type 1 or type 2 diabetes due to overlapping clinical features and high costs and limitations of genetic testing. This article reviews the clinical features of MODY subtypes in order to improve the accuracy of the diagnosis and treatment of MODY.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(1): 121-126]

Key words: Maturity-onset diabetes of the young; Gene mutation; Clinical manifestation; Treatment

全球糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 的发病率和患病率在过去40年均呈现增长趋势, 2015年约有4.15亿成年人被诊断为DM, 而1980年仅有1.08亿人^[1]。DM是一组异质性代谢紊乱疾病, 是由于胰岛素分泌和作用缺陷导致的持续性高血糖, 最终导致糖代谢异常, 并因长期高血糖而引发终身微血管和大血管并发症。它是造成社会、心理和经济负担的重要原因, 同时也增加了过早死亡的总体风险^[1]。青少年起病的成人型DM (maturity-onset diabetes of the young, MODY) 是一类特殊类型DM, 于1975年首次报道^[2], 是一种单基因疾病, 其特征是至少两代人的常染色体显性遗传, 胰岛β细胞功能障碍以及青少年或青年期早发性DM, 无

肥胖和/或黑棘皮症等胰岛素抵抗的证据^[3]。本综述主要研究MODY亚型的临床特征, 以提高MODY诊疗的准确率。

1 MODY的流行病学

据估计, MODY占有所有DM的1%~5%^[4-7], 占儿童DM的1%~6%^[5, 8], 欧洲地区MODY的患病率基本接近, 为68/100万~108/100万, 美国MODY患病率约为21/100万, 然而, 亚洲人群患病率目前尚不明确^[9]。目前, 在线人类孟德尔遗传数据库将MODY分为14个亚型, 每个亚型由不同的基因突变引起, 未检测到明确基因突变的非典型MODY

[收稿日期] 2024-08-14; [接受日期] 2024-11-20

[作者简介] 耿荟云, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 汪治华, 男, 主任医师。Email: xasetyy@126.com。

被称为 MODY-X。最常报道的 MODY 亚型，即 MODY3、MODY2、MODY1 和 MODY5，共占 MODY 病例总数的 80% 以上^[1-2, 10-12]。在不同种族中，MODY 致病基因谱亦有明显差异：*HNF1A* 及 *GCK* 基因突变比率为 70%~80%，而中国及日本人的 *HNF1A* 及 *GCK* 基因突变比率仅为 5%~10%^[9]。我国一项对 MODY 患者各亚型进行构成分析的研究显示，占比排在前三位的是 MODY2 (50.89%)、MODY3 (16.03%)、MODYX (8.91%)^[13]。受致病基因的影响，可观察到不同的异质性临床特征，如发病年龄、对治疗的反应和胰腺外表现等^[1]。

2 MODY 的分型

MODY 是一种单基因、常染色体显性遗传 DM，发生突变的 MODY 基因通常是由单个核苷酸置换引起，所涉及的基因对胰岛 β 细胞的正常发育和功能至关重要^[10]，以下将叙述各种类型 MODY 的特点。

2.1 MODY1

MODY1 与 20 号染色体上的 *HNF4A* 基因相对应^[10, 14]。其在胆固醇、脂肪酸、氨基酸和葡萄糖的代谢中发挥作用^[8]。MODY1 患者存在 β 细胞功能障碍，胰岛素敏感性正常。除 β 细胞相关表型外，MODY1 患者还存在高密度脂蛋白、脂蛋白 A1 和 A2 以及甘油三酯水平降低，低密度脂蛋白水平升高，以及与胰岛素分泌受损相关的进行性高血糖^[1]。

MODY1 通常表现出与 MODY3 相似的临床表现，对磺脲类药物敏感，15% 的病例存在新生儿低血糖病史，继而出现 DM 表现^[1, 15]。

2.2 MODY2

GCK 基因突变可导致 MODY2 的发生，其控制葡萄糖介导的胰岛素分泌^[16-17]。迄今为止，已有报告超过 1 400 例 MODY2 患者共超过 620 个 *GCK* 基因突变^[1, 16]。

MODY2 患者的葡萄糖感应功能存在缺陷，因此葡萄糖稳态维持在较高的设定点，导致了从出生开始就存在的轻度、无症状空腹高血糖^[8, 15, 18]。在口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 中，空腹血糖与 2 h 血糖之间的增量相对较小，通常小于 3.6 mmol/L (65 mg/dL)^[19]。对 MODY2 患者的纵向研究显示，尽管轻度高血糖持续时间长，但 DM 微血管并发症的发病率却相对较低^[2, 8, 15, 19]。

2.3 MODY3

MODY3 由 *HNF1A* 基因突变导致^[8, 14]。其控制

成熟 β 细胞中胰岛素基因的表达。此外，*HNF1A* 被视为可控制葡萄糖的转运基因^[10]。

MODY3 占欧洲 MODY 病例的 30%~50%，是 MODY 最常见的形式，可导致家族性无症状 DM^[15]，其特点是血糖控制欠佳， β 细胞功能进行性受损，OGTT 中空腹血糖和 2 h 血糖之间存在较大差异，通常超过 5 mmol/L (即 90 mg/dL)^[19]。MODY3 患者通常在青春期或青年期发病，病初表现为餐后高血糖，继而出现空腹高血糖^[15]，由于葡萄糖重吸收的肾阈值降低而出现糖尿^[5, 7]，并常会发生微血管和大血管并发症^[19-20]，其中视网膜病变是最常见的并发症^[8]。目前未检索到与血管并发症发病年龄相关的文献，但有一项日本动物实验提示，在出生后 1 年内，除视网膜血管微动脉瘤形成外，MODY3 猪表现出 DM 的所有典型早期视网膜血管病变^[21]。

2.4 MODY4

PDX1 基因突变可导致 MODY4^[1, 14, 22]。*PDX1* 基因可调控胰岛素基因的表达，是胰腺 β 细胞正常发育、功能以及调控编码胰高血糖素、葡萄糖转运体 2 和其他葡萄糖激酶的基因不可或缺的因素^[10]。

PDX1 基因突变可导致胰岛素和葡萄糖转运体 2 表达受损、永久性新生儿 DM 和胰腺外分泌功能不全^[10]。饮食控制或口服降糖药治疗后，无 DM 酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 或其他严重胰岛素缺乏的迹象^[1]。

2.5 MODY5

MODY5 也被称为肾囊肿与 DM 综合征^[15]，是由 *HNF1B* 基因突变引起^[8, 23-24]。50% 的 MODY5 患者 *HNF1B* 基因全部缺失，这与严重的病理、糖化血红蛋白升高、高血糖、胰岛素分泌减少以及进行性胰岛 β 细胞功能障碍相关^[10]。

在 MODY5 患者中，肾囊肿、胰腺异常和肝功能转氨酶升高较为常见，可作为 *HNF1B* 突变的预测因子。年轻 DM 患者出现肾脏/胰腺异常也提示应进行 *HNF1B* 基因检测^[25]。其主要的并发症与肾脏有关，据报道，约 44% 的 MODY5 患者伴有慢性肾病^[8]，肾功能障碍通常发生在 45 岁，约 50% 的患者进展为肾功能衰竭，需要肾脏替代治疗，但无 DM 肾病表现^[16]。

2.6 MODY6

MODY6 由 *NEUROD1* 基因的杂合突变引起^[10, 19, 26]。据报道，有 16 个家族发现 *NEUROD1* 基因突变，这些家族主要来自中国、印度、日本

和泰国等亚洲地区，以及冰岛、捷克共和国和波兰等其他国家，确诊年龄在 10~33 岁（平均 21.5 岁），女性比男性突变率高^[2]。

除永久性新生儿 DM 外，MODY6 患者还存在一系列神经系统异常表现，其中包括小脑发育不全等生理改变，以及与学习困难有关的认知障碍和感音神经性耳聋、视力障碍^[1, 26]。日本 MODY6 患者不足 15 岁时罹患 DM，并出现 DKA，伴有早期胰岛素分泌缺陷，但无胰岛素依赖^[1]，这与欧洲患者不同，欧洲患者大多无糖耐量受损表现，这反映了种族之间潜在的遗传差异^[26]。

2.7 MODY7

KLF11 在 MODY7 中发生突变^[27]，*KLF11* 基因编码的转录因子可调节胰岛 β 细胞功能^[28]。其编码的蛋白是胰腺的外分泌细胞生长负调控因子^[1]。MODY7 基因突变具有不同的外显性，即使是基因突变完全一致的家族成员，其表现型也可能截然不同；如先证者多尿、多饮、体重减轻，糖化血红蛋白升高（9.5%），而其亲属是隐性携带者，或者是无症状的糖耐量受损患者^[19]。

2.8 MODY8

MODY8 与 *CEL* 基因的突变有关，羧基酯脂肪酶可在十二指肠中水解脂溶性维生素、食物脂肪和胆固醇酯^[14, 29]。

除外胰腺表型，如幼年时期的胰腺外分泌功能障碍、DM 和胰腺囊肿，MODY8 患者还会显现营养吸收不足以及胰腺脂肪组织堆积等症状^[1, 19]。

2.9 MODY9

MODY9 由 *PAX4* 的突变引起，*PAX4* 对胰岛素产生和胰岛 β 细胞分化至关重要^[30]。*PAX4* 的表达与调节胰岛 β 细胞存活有关，也与增强抵抗细胞因子诱导的细胞凋亡有关^[7, 10, 30]。

由于临床表现相似，表现为多饮、多食和多尿，部分患者会出现 DKA，MODY9 患者易被误诊为 1 型 DM（type 1 DM, T1DM）^[19, 31]。

2.10 MODY10

MODY10 由 *INS* 基因突变引起，*INS* 基因编码前胰岛素^[1, 32]。*INS* 基因突变的临床表现包括 β 细胞数量减少、胰岛素分泌逐渐丧失以及包括新生儿 DM 在内的多发性 DM^[10]。MODY10 患者中无肥胖、高血压和高脂血症的报道^[19]。

2.11 MODY11

MODY11 与 *BLK* 基因的杂合突变有关，其编码一种酪氨酸受体蛋白，可刺激胰岛 β 细胞产生和

分泌胰岛素^[10]。

MODY11 患者通常在 30~40 岁罹患 DM，常存在超重或肥胖，MODY11 并发症尚未见报道^[19]。

2.12 MODY12

MODY12 由 *ABCC8* 基因的杂合突变引起，其编码磺酰脲受体 1，与胰岛素的分泌和血糖水平的调节高度相关^[10, 14, 33]。

ABCC8 突变与先天性高胰岛素血症有关，早期高胰岛素血症患者可逐渐进展为 DM^[10, 34]，其易被误诊为患有 T1DM，并被错误地使用胰岛素治疗，导致血糖控制欠佳和低血糖发作^[19]。据文献报道，MODY12 患者易发生肾脏损害和视网膜病变，患病率分别达到 30% 和 50%^[35]。

2.13 MODY13

MODY13 由 *KCNJ11* 基因的杂合突变引起^[36]，该基因在胰岛素分泌中起着关键作用^[1, 30]。

有研究表明，MODY13 发病年龄略晚于其他类型的 MODY^[36]，临床特征为肾性 DM、高胰岛素性低血糖和新生儿 DM^[10]。

2.14 MODY 14

MODY14 由 *APPL1* 基因突变引起^[1]。*APPL1* 负责调节脂联素和胰岛素信号通路之间的相互作用^[37]，其通过激活 AKT 蛋白激酶增强胰岛素对肝脏糖异生的抑制作用^[10]。

MODY14 患者的临床特征是 Wolfram 综合征^[10]，其特征是青少年发病的 DM、尿崩症、视神经萎缩、听力丧失和神经退行性病变^[19]。

3 MODY 的诊断

MODY 的诊断较为复杂，由于其症状与 T1DM 和 2 型 DM（type 2 DM, T2DM）存在显著相似性，如多饮、多食、多尿、DKA 等，临床上易误诊^[10, 15, 17, 38-39]。我国一项多中心横断面研究显示，在表型为 T2DM 的年轻 DM 患者中，MODY 的患病率为 0.72%^[40]。考虑到基因检测的时间及费用，在临床中高度怀疑 MODY 的病例需进一步筛查^[41]。对于 T1DM 患者，存在以下情况时，建议完善基因检测：（1）有 DM 家族史（小于 35 岁的 DM 患者）；（2）出生后 6 个月内的早发 DM；（3）无 β 细胞抗体；（4）低胰岛素日剂量需求；（5）随访中可持续检测到 C 肽基本正常，有低血糖或高血糖发作；（6）伴或不伴肾功能异常的孤立性肾性糖尿；（7）无 DKA 的持续性高血糖。对于 T2DM 患者，

出现以下情况时，建议完善基因检测：(1) 有高血糖但无肥胖、黑棘皮症、胰岛素抵抗；(2) 正常的甘油三酯、低密度脂蛋白或正常/升高的高密度脂蛋白。相关研究表明，与健康对照组相比，MODY 患者的白介素 (interleukin, IL) -1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α 和可溶性 CD40 配体血清水平较低，IL-17A、IL-23 水平较高以及高敏 C 反应蛋白水平低或可作为区分 MODY3 与其他 MODY 亚型的潜在标志物^[42]。Liu 等^[43] 的一项代谢组学研究结果显示，甘油磷酸胆碱、溶血磷脂酰胆碱 [18 : 2 (9Z, 12Z)]、鞘氨醇和 L-苯丙氨酸是区分 T1DM、MODY2、MODY3 的潜在生物标志物。MODY 通常是常染色体显性遗传病，50% 的后代会受到影响^[6]，因此明确诊断有助于遗传咨询。若患者具有特定亚型特征，例如典型的胰腺外特征，可以进行单基因检测或系列单基因检测。若患者的表型不能与其他亚型区分，可选择进行 MODY 多基因检测，检测与 MODY 相关的 14 个已知基因。

4 MODY 的治疗

明确 MODY 的亚型有助于选择适当的治疗方案 (表 1)。MODY3 和 MODY1 患者在疾病初期可仅凭饮食控制血糖^[6]，然而，随着病情进展，多数患者会经历 β 细胞功能恶化，需采用药物治疗^[5, 19, 44]。由于 *HNF4A* 和 *HNF1A* 都能调节肝脏对

磺脲类药物的代谢，因此 MODY1 和 MODY3 患者低剂量磺脲类药物治疗效果较好^[5-6, 19, 43]。研究显示，胰高血糖素样肽 1 受体激动剂和二肽激肽酶 4 抑制剂对 MODY3 患者有效^[15]。由于 *GCK* 基因突变导致对葡萄糖的识别能力不足，因此对 MODY2 使用口服降糖药或胰岛素治疗可能无效^[1]，因此 MODY2 患者几乎不需要药物治疗 (怀孕期间除外)，且很少出现 DM 并发症^[4, 45]，通常建议进行饮食干预^[5, 7, 19]。多数 MODY4 患者通过调节饮食和二甲双胍控制血糖^[10, 14]，磺脲类药物或可通过诱导 β 细胞凋亡而使 MODY4 患者的血糖控制恶化，严重高血糖时胰岛素治疗是适当的选择^[19]。在 MODY5 患者中，由于肝脏胰岛素抵抗，磺脲类药物治疗效果不佳，还可能由于诱导细胞凋亡而对剩余的 β 细胞造成损害，这些患者建议使用胰岛素治疗^[5, 19-20]。对于 MODY6、MODY7、MODY8、MODY9、MODY10、MODY11 的有效治疗是通过将饮食干预、口服降糖药以及胰岛素治疗相结合^[10, 14, 19, 46]。磺脲类药物是治疗 MODY12 和 MODY13 的标准疗法^[14, 35-36]，体重增加会增加磺脲类药物治疗的失败率，应通过健康的饮食方案和增加体力活动来防止体重增加^[19]。多数 MODY14 患者接受胰岛素治疗，但其中少数患者仅通过磺脲类药物和饮食干预就能实现理想的血糖控制效果^[14, 19]。

表 1 MODY 各亚型的临床特点和治疗

MODY 亚型	致病基因	临床表现	治疗
MODY1	<i>HNF4A</i>	一过性新生儿低血糖常见，约一半出生时为巨大儿，对磺脲类药物敏感	磺脲类药物、二肽激肽酶 4 抑制剂
MODY2	<i>GCK</i>	空腹血糖和 HbA1c 轻度升高，通常无症状，易在妊娠期发现	饮食干预，仅妊娠期需要胰岛素治疗
MODY3	<i>HNF1A</i>	肾糖阈降低，对磺脲类药物敏感，超敏 C 反应蛋白水平偏低	磺脲类药物、胰高血糖素样肽 1 受体激动剂和二肽激肽酶 4 抑制剂
MODY4	<i>PDX1</i>	纯合子表现为胰腺不发育	饮食干预、二甲双胍、二肽激肽酶 4 抑制剂、胰岛素
MODY5	<i>HNF1B</i>	高血糖呈进展性，表现为多系统疾病，如肾脏、肝脏、胰腺、生殖器官异常	胰岛素
MODY6	<i>NEUROD1</i>	胰岛素、C 肽水平低，并发症多见，多伴随神经系统表现	饮食干预、口服降糖药、胰岛素
MODY7	<i>KLF11</i>	胰岛素和血糖波动范围较大，胰腺外分泌功能障碍	饮食干预、口服降糖药、胰岛素
MODY8	<i>CEL</i>	同时存在胰腺内外分泌功能缺陷	饮食干预、口服降糖药、胰岛素
MODY9	<i>PAX4</i>	常以糖尿病酮症酸中毒起病就诊	饮食干预、口服降糖药、胰岛素
MODY10	<i>INS</i>	部分患者 C 肽和胰岛素水平极低	饮食干预、口服降糖药、胰岛素
MODY11	<i>BLK</i>	常伴有肥胖	饮食干预、口服降糖药、胰岛素
MODY12	<i>ABCC8</i>	体重过轻并伴有低血糖	磺脲类药物
MODY13	<i>KCNJ11</i>	肾性 DM、高胰岛素性低血糖和新生儿 DM	磺脲类药物
MODY14	<i>APPL1</i>	Wolfram 综合征	饮食干预、口服降糖药、胰岛素

5 总结

综上, MODY 是一类特殊类型 DM, 临床评估和基因检测可用于诊断和分类。MODY 的治疗有亚型特异性, 对于不同亚型应制定个体化治疗方案。临床医生应全面了解 MODY 的流行病学特点和发病机制, 以便准确诊断患者, 需对患者进行个体化管理和随访, 并对患者家庭成员进行 DM 筛查。

作者贡献声明: 耿荟云负责文献检索及撰写; 汪治华负责文章修改及审定。

利益冲突声明: 所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Sousa M, Rego T, Armas JB. Insights into the genetics and signaling pathways in maturity-onset diabetes of the young[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12910. PMID: 36361703. PMCID: PMC9658959. DOI: 10.3390/ijms232112910.
- [2] Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY): a review[J]. *J Diabetes Complications*, 2021, 35(1): 107640. PMID: 32763092. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107640.
- [3] Aydogan HY, Gul N, Demirci DK, et al. Precision diagnosis of maturity-onset diabetes of the young with next-generation sequencing: findings from the MODY-IST study in adult patients[J]. *OMICS*, 2022, 26(4): 218-235. PMID: 35333605. DOI: 10.1089/omi.2022.0006.
- [4] 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. PMID: 33991656. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.05.002.
- [5] Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1047-1056. PMID: 31360071. PMCID: PMC6625604. DOI: 10.2147/DMSO.S179793.
- [6] Kant R, Davis A, Verma V. Maturity-onset diabetes of the young: rapid evidence review[J]. *Am Fam Physician*, 2022, 105(2): 162-167. PMID: 35166506.
- [7] Oliveira SC, Neves JS, Pérez A, et al. Maturity-onset diabetes of the young: from a molecular basis perspective toward the clinical phenotype and proper management[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 2020, 67(2): 137-147. PMID: 31718996. DOI: 10.1016/j.endinu.2019.07.012.
- [8] Skoczek D, Dulak J, Kachamakova-Trojanowska N. Maturity onset diabetes of the young: new approaches for disease modelling[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7553. PMID: 34299172. PMCID: PMC8303136. DOI: 10.3390/ijms22147553.
- [9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220211-00073.
- [10] Younis H, Ha SE, Jorgensen BG, et al. Maturity-onset diabetes of the young: mutations, physiological consequences, and treatment options[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(11): 1762. PMID: 36573710. PMCID: PMC9697644. DOI: 10.3390/jpm12111762.
- [11] Menon S, Refaey A, Guffey D, et al. Optimizing maturity-onset diabetes of the young detection in a pediatric diabetes population[J]. *Pediatr Diabetes*, 2022, 23(4): 447-456. PMID: 35218126. DOI: 10.1111/peidi.13329.
- [12] Liang H, Zhang Y, Li M, et al. Recognition of maturity-onset diabetes of the young in China[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(4): 501-509. PMID: 32741144. PMCID: PMC8015824. DOI: 10.1111/jdi.13378.
- [13] 章钟允, 张娟, 李丹洁, 等. 2011—2021 年基于文献的中国特殊类型糖尿病分布特征分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(4): 336-344. DOI: 10.3760/cma.j.cn11282-20220723-00444.
- [14] Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY) [J]. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2020, 6(1): 20. PMID: 33292863. PMCID: PMC7640483. DOI: 10.1186/s40842-020-00112-5.
- [15] Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY) [J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13(9): 1465-1471. PMID: 35638342. PMCID: PMC9434589. DOI: 10.1111/jdi.13860.
- [16] Jang KM. Maturity-onset diabetes of the young: update and perspectives on diagnosis and treatment[J]. *Yeungnam Univ J Med*, 2020, 37(1): 13-21. PMID: 31914718. PMCID: PMC6986955. DOI: 10.12701/yujm.2019.00409.
- [17] Hulín J, Škopková M, Valkovičová T, et al. Clinical implications of the glucokinase impaired function: GCK MODY today[J]. *Physiol Res*, 2020, 69(6): 995-1011. PMID: 33129248. PMCID: PMC8549873. DOI: 10.33549/physiolres.934487.
- [18] 周知子, 李秀珍, 徐爱晶, 等. 青少年发病的成人型糖尿病 2 型的临床与分子遗传学研究[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(14): 1725-1730. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.14.003.
- [19] Zečević K, Volčanšek Š, Katsiki N, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): in search of ideal diagnostic criteria and precise treatment[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2024, 85: 14-25. PMID: 38513726. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.03.004.
- [20] Majewska A, Stanirowski P, Wielgoś M, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) in pregnancy: a review[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2023, 19(1): e280122200657. PMID: 35088675. DOI: 10.2174/1573399818666220128124043.
- [21] Takase K, Yokota H, Ohno A, et al. A pilot study of diabetic retinopathy in a porcine model of maturity onset diabetes of the young type 3 (MODY3)[J]. *Exp Eye Res*, 2023, 227: 109379. PMID: 36608813. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109379.
- [22] Ebrahim N, Shakirova K, Dashinimaev E. *PDX1* is the cornerstone of pancreatic β -cell functions and identity[J]. *Front*

- Mol Biosci, 2022, 9: 1091757. PMID: 36589234. PMCID: PMC9798421. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1091757.
- [23] Quilichini E, Fabre M, Nord C, et al. Insights into the etiology and physiopathology of MODY5/HNF1B pancreatic phenotype with a mouse model of the human disease[J]. J Pathol, 2021, 254(1): 31-45. PMID: 33527355. PMCID: PMC8251562. DOI: 10.1002/path.5629.
- [24] Amaral S, Palha A, Bogalho P, et al. Maturity-onset diabetes of the young secondary to HNF1B variants (HNF1B-MODY): a series of 10 patients from a single diabetes center[J]. Diabetol Metab Syndr, 2023, 15(1): 21. PMID: 36793123. PMCID: PMC9930356. DOI: 10.1186/s13098-022-00964-0.
- [25] Sztromwasser P, Michalak A, Małachowska B, et al. A cross-sectional study of patients referred for HNF1B-MODY genetic testing due to cystic kidneys and diabetes[J]. Pediatr Diabetes, 2020, 21(3): 422-430. PMID: 31825128. PMCID: PMC7217165. DOI: 10.1111/pedi.12959.
- [26] Horikawa Y, Enya M. Genetic dissection and clinical features of MODY6 (NEUROD1-MODY)[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(3): 12. PMID: 30793219. DOI: 10.1007/s11892-019-1130-9.
- [27] Guan G, Qin T, Zhao LL, et al. Genetic and functional analyses of the novel KLF11 Pro193Thr variant in a three-generation family with MODY7[J]. Horm Metab Res, 2023, 55(2): 136-141. PMID: 36241199. DOI: 10.1055/a-1961-6281.
- [28] Mancera-Rincón P, Luna-España MC, Rincon O, et al. Maturity-onset diabetes of the young type 7 (MODY7) and the Krüppellike factor 11 mutation (KLF11). A review[J]. Curr Diabetes Rev, 2024, 20(1): e210323214817. PMID: 36944622. DOI: 10.2174/1573399819666230321114456.
- [29] Johansson BB, Fjeld K, El Jellas K, et al. The role of the carboxyl ester lipase (CEL) gene in pancreatic disease[J]. Pancreatol, 2018, 18(1): 12-19. PMID: 29233499. DOI: 10.1016/j.pan.2017.12.001.
- [30] Ko J, Fonseca VA, Wu H. Pax4 in health and diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 8283. PMID: 37175989. PMCID: PMC10179455. DOI: 10.3390/ijms24098283.
- [31] Zhang D, Chen C, Yang W, et al. C.487C>T mutation in PAX4 gene causes MODY9: a case report and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(51): e32461. PMID: 36595822. PMCID: PMC9794226. DOI: 10.1097/MD.00000000000032461.
- [32] Pérez López P, Bahillo Curieses P, Fernández P, et al. Clinical, glycometric features and treatment in a family with monogenic diabetes due to a new mutation in the insulin gene[J]. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed), 2024, 71(2): 77-82. PMID: 38553172. DOI: 10.1016/j.endien.2024.03.006.
- [33] Marassi M, Morieri ML, Sanga V, et al. The elusive nature of ABCC8-related maturity-onset diabetes of the young (ABCC8-MODY). A review of the literature and case discussion[J]. Curr Diab Rep, 2024, 24(9): 197-206. PMID: 38980630. PMCID: PMC11303576. DOI: 10.1007/s11892-024-01547-1.
- [34] 刘笑孝, 马士凤, 褚亚男, 等. ABCC8 突变致年轻的成年发病型糖尿病 12 亚型二例报道[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(6): 451-455. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2023.06.009.
- [35] Reilly F, Sanchez-Lechuga B, Clinton S, et al. Phenotype, genotype and glycaemic variability in people with activating mutations in the ABCC8 gene: response to appropriate therapy [J]. Diabet Med, 2020, 37(5): 876-884. PMID: 31562829. DOI: 10.1111/dme.14145.
- [36] Chen Y, Hu X, Zhao M. Clinical and genetic characteristics of maturity-onset diabetes of the young type 13: a systematic review of the literature[J]. J Diabetes, 2024, 16(3): e13520. PMID: 38095268. PMCID: PMC10925878. DOI: 10.1111/1753-0407.13520.
- [37] Ivanoshchuk DE, Shakhshneider EV, Rymar OD, et al. Analysis of APPL1 gene polymorphisms in patients with a phenotype of maturity onset diabetes of the young[J]. J Pers Med, 2020, 10(3): 100. PMID: 32854233. PMCID: PMC7565648. DOI: 10.3390/jpm10030100.
- [38] 刘丽芳, 张芬. 以酮症酸中毒起病的青少年成年型糖尿病 6 型 1 例[J]. 中国医药科学, 2024, 14(12): 195-198. DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2024.12.47.
- [39] 李雅洁, 王知笑, 陈诗颖, 等. KCNJ11 基因突变所致青少年起病的成人型糖尿病 13 型一例[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(8): 572-573. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.019.
- [40] Chen Y, Zhao J, Li X, et al. Prevalence of maturity-onset diabetes of the young in phenotypic type 2 diabetes in young adults: a nationwide, multi-center, cross-sectional survey in China[J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136(1): 56-64. PMID: 36723869. PMCID: PMC10106210. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002321.
- [41] Karaoglan M, Nacarkahya G. Clinical and laboratory clues of maturity-onset diabetes of the young and determination of association with molecular diagnosis[J]. J Diabetes, 2021, 13(2): 154-163. PMID: 32710514. DOI: 10.1111/1753-0407.13097.
- [42] Diren A, Demirci DK, Gul N, et al. Cytokine profile in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)[J]. In Vivo, 2022, 36(5): 2490-2504. PMID: 36099138. PMCID: PMC9463932. DOI: 10.21873/invivo.12985.
- [43] Liu J, Fu J, Xie Z, et al. Serum metabolomics identified metabolite biomarkers and distinguished maturity-onset diabetes of the young from type 1 diabetes in the Chinese population[J]. Clin Chim Acta, 2023, 539: 250-258. PMID: 36584766. DOI: 10.1016/j.cca.2022.12.019.
- [44] 吴浩雯, 顾天伟, 毕艳. 青少年起病的成人型糖尿病的治疗进展[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(8): 515-518. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.003.
- [45] Bonnefond A, Unnikrishnan R, Doria A, et al. Monogenic diabetes[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 12. PMID: 36894549. DOI: 10.1038/s41572-023-00421-w.
- [46] Auble B, Dey J. Monogenetic etiologies of diabetes[J]. Med Clin North Am, 2024, 108(1): 15-26. PMID: 37951647. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.05.013.

(本文编辑: 张辉)

(版权所有©2025 中国当代儿科杂志)