

Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diabeti

MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG

Dr.M. Emre ATABEK,^a Dr.Selim KURTOĞLU^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Endokrinolojisi ve Metabolizma Hastalıkları BD, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAYSERİ

Özet

Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabetinde (MODY) primer defekt pankreasın beta hücre fonksiyonundadır. Genellikle 25 yaşın altında ve sıklıkla çocukluk çağı veya adölesan döneminde görülür. Kalıtım şekli otozomal dominanttır. Klinik olarak non ketotik diabetes mellitus ile karakterizedir. MODY en az 6 farklı genin herhangi birindeki mutasyonundan sonuçlanır. Tip 2 diabet mellitus (T2DM)'u fenotipik olarak alt gruplara ayırmak güç olmaktadır. Çoğu toplumlarda tek gen defektleri T2DM'lu hastaların yalnızca % 5'inde bulunmaktadır. En sık görülen tek gen bozukluğu ailevi, erken başlangıçlı insülin bağımsız diabet olarak tanımlanan MODY'dir. Bununla birlikte şimdilerde bu terim beta hücre orjinli diabetin monogenik formlarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Son 10 yıldan bu yana genler ve fenotipleri tanımlamada oldukça ilerleme kaydedilmiştir. T2DM genlerinin aksine, erken başlaması ve tipik olarak 25 yaşın altında görülmesi yüzünden ailelerden birçok neslin incelenmesine olanak sağlayan MODY genlerini tanımlamak nispeten daha kolaydır. Bu çalışmada MODY sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: MODY, tip 2 diabet

T Klin Tıp Bilimleri 2004, 24:167-172

Abstract

Maturity-onset diabetes of the young, (MODY) is a clinically heterogeneous group of disorders characterized by nonketotic diabetes mellitus, an autosomal dominant mode of inheritance, an onset usually before the age of 25 and frequently in childhood or adolescence, and a primary defect in the function of the beta cells of the pancreas. Separating typical type 2 diabetes mellitus (T2DM) into phenotypic subgroups has proved difficult. Single gene defects account for only around 5% of T2DM in most populations. The most common single gene disorder is MODY, which was originally described as familial, young onset non-insulin dependent diabetes. However, the term is now used to describe monogenic forms of diabetes of β -cell origin. Considerable progress has been made over the last 10 years in defining the genes and phenotypes involved. In contrast to T2DM genes, MODY genes were relatively simple to identify because of the young age of onset, which enabled the collection and close study of multigenerational families. In this study, a review of MODY is presented.

Key Words: MODY, type 2 diabetes

T Klin J Med Sci 2004, 24:167-172

Tip 2 diabetlilerin ortalama %10'unun yavaş gelişen Tip 1 diabet formunda olduğu bildirilmektedir.¹ Bu hastalarda immün göstergelerin saptanması (ICA, GAD 65, vb) önem kazanmaktadır. MODY'de mutlak insülin eksikliği, hepatik glukoz yapımında artma ve periferik insülin duyarlılığında bozukluk söz konusudur. Bu durum glukoz metabolizmasının bozulması ile sonuçlanmaktadır.¹ MODY tipleri için bugüne kadar 6 farklı gende mutasyon tespit edilmiştir. Bu genlerden biri glikolitik bir enzim

olan glikokinazı kodlayan gen olup, bu gendeki mutasyon sonucu MODY-2 ortaya çıkmaktadır.² Diğerleri transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerdir ve bunlardaki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan MODY tipleri sırasıyla; HNF-4 α -MODY-1, HNF-1 α -MODY-3, insülin promoter faktör-1 (IPF-1)-MODY-4, HNF-1 β -MODY-5, nörojenik diferensiyasyon faktör-1 (neuro DI) diğer adı beta cell E-boks transaktivatör 2 (BETA 2)-MODY-6 şeklindedir.² Tüm bu genler beta hücrelerinde eksprese edilir ve herhangi birindeki bir mutasyon beta hücre disfonksiyonuna ve diabetes mellitusa yol açar. Bu genler karaciğer ve böbrek gibi dokularda da eksprese edildikleri için bazı MODY formlarında karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları da görülebilir. Enfeksiyon, puberte,

Geliş Tarihi/Received: 19.11.2002 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.04.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. M. Emre ATABEK
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 38090, KAYSERİ
me@atabekhotmail.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

T Klin J Med Sci 2004, 24

Tablo 1. MODY ile ilgili genler ve klinik özellikler

MODY tip	Gen	Klinik özellikler (heterozigot durum)	Tedavi	Moleküler temel	Klinik özellikler (homozigot durum)
MODY-1	HNF-4 α	Diabet, serum TG, apolipoprotein AII, CIII ve Lp(a) da azalma	Oral hipoglisemik ajanlar ve İnsülin	Beta hücrelerinde anormal gen transkripsiyonu	
MODY-2	Glukokinaz	Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, diabet, normal proinsülin/insülin oranı	Diyet ve egzersiz	Azalmış glukoz fosforilasyonu sebebiyle glukozu beta hücrelerinin duyarlılığında defekt	İnsülin tedavisi gerektiren sürekli diabet
MODY-3	HNF-1 α (TCF1)	Diabet, mikrovasküler komplikasyon, renal glukozüri, sülfanilürelelere artmış duyarlılık, artmış proinsülin/insülin oranı	Oral hipoglisemik ajanlar ve insülin	Beta hücrelerinde anormal gen transkripsiyonu	
MODY-4	IPF-1	Diabet	Oral hipoglisemik ajan, insülin	Beta hücre gelişimi ve fonksiyonunun anormal transkripsiyonal regülasyonu	Pankreatik agenezi, neonatal diabet, insülin tedavisi
MODY-5	HNF-1 β (TCF2)	Diabet, renal kist ve diğer renal anomaliler, ilerleyici nondiyabetik renal disfonksiyon, kız taşıyıcılarda internal genital anormallikler.	İnsülin	Beta hücrelerinde anormal gen transkripsiyonu	
MODY-6	Neuro-D1 veya BETA2	Diabet	İnsülin	Beta hücre gelişim ve fonksiyonunda anormal transkripsiyonal regülasyonu	

Tablo 2. MODY ve tip 2 diabetesin ayırıcı özellikleri

Özellikler	MODY	Tip 2 Diabet
Kalıtım	Monogenik, otozomal dominant	Poligenik (gen-gen ve gen çevre etkileşimi)
Başlangıç yaşı	Çocukluk çağı adölesan veya genç erişkin yaş (genellikle < 25yıl)	Yetişkin dönem (Genellikle 40-60 yaş), eğer birey obez ise nadiren adölesan çağı.
Aile ağacı	Genellikle her kuşakta ortaya çıkar	Nadiren her kuşakta ortaya çıkar
Penetrans	% 80-95	%10-40
Metabolik sendrom	Yok	Genellikle var

gebelik ve obezite gibi insülin duyarlılığını etkileyen faktörler MODY'nin başlamasını tetikleyebilir ya da MODY'li hastalarda hipergliseminin şiddetini arttırabilirler.^{1,2} MODY ile ilgili genler ve klinik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.²

Klinik

MODY'nin genetik geçişi otozomal dominanttır. MODY'nin en yaygın klinik perzentasyonu birbirini takip eden nesillerde diabet ve nonobez çocuklarda

asemptomatik hiperglisemi ileidir. Özellikle sanayileşmiş ülkelerde MODY'nin tüm diabet vakalarının 1/5 ini oluşturduğu tahmin edilmektedir.³

MODY-Tip II DM Ayrımında

- 3 veya daha fazla nesilde diabet hikayesi
- Genç yaşta prezente olması
- Obezitenin olmaması MODY lehine yorumlanır.

Tip 2 DM son yıllarda obez adölesanlarda artan sıklıkta tanımlanmaktadır.⁴ MODY ve tip 2

DM ayırıcı özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.⁴

MODY İle İlişkili Olduğu Gösterilen Gen Mutasyonları

Glukokinaz

Bu enzim pankreas β hücrelerinde ve Karaciğerde (KC) yüksek konsantrasyonda eksprese edilir. ATP’den fosfatı glukozu transfer ederek glukoz-6-P ortaya çıkar. Bu reaksiyon glukoz metabolizmasında hız sınırlayıcı basamaktır. Glukokinaz glikolitik yol içine glukozun girme oranını kontrol eder ve β hücrelerinde glukoz sensörü gibi fonksiyon yapar. KC’de eksprese edilen glukokinaz özellikle postprandial durumda KC’in glukozu glikojen olarak depolamasında anahtar bir rol oynar. Glukokinaz enzimini kodlayan gende heterozigot mutasyonlar parsiyel enzim eksikliğine ve MODY-2’ye yol açarken, homozigot mutasyonlar komplet enzim eksikliğine ve sürekli neonatal diabetes mellitusa yol açmaktadır.⁵⁻⁷

HNF-1 α , HNF-1 β , HNF-4 α , IPF-1 ve NeuroD1

Bu transkripsiyon faktörlerini kodlayan genler pankreas β hücrelerinde glukoz transportu, glukoz metabolizması, mitokondrial metabolizma ve insülin ekspresyonunu regüle ederler. KC’de bu proteinler lipoprotein sentezini düzenlerler. IPF-1, somatostatin ve insülin genlerinin düzenleyicisi olarak izole edilen bir transkripsiyon faktörüdür. IPF-1 pankreasın gelişiminde ve glukoz transporter 2, ısılet amyloid polypeptide ve glukokinazı kodlayan genlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde de rol oynar. NeuroD1 (BETA2) pankreas adacıklarının normal gelişimi için gereklidir.⁸⁻¹¹

MODY Subtiplerinin Klinik Özellikleri

MODY-2

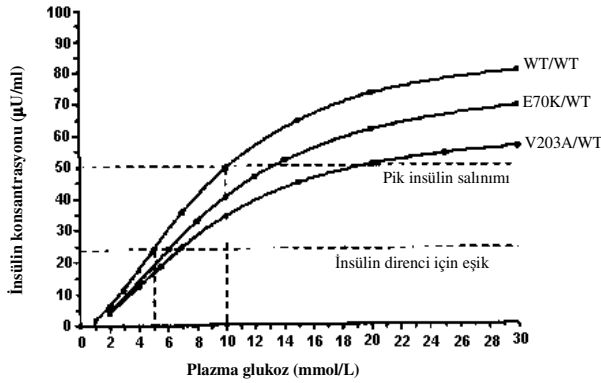
Glukokinazı kodlayan gendeki mutasyonla ilişkili olan MODY-2 diabetik aile hikayesi, gestasyonel diabeti ve hafif hiperglisemisi olan bireylerde yaygın bir şekilde görülmektedir. Glukokinaz geninde 130’dan fazla mutasyon bulunmuştur. Çoğu taşıyıcıda hafif açlık hiperglisemisi (110-145 mg/dl) ve bozulmuş

glukoz toleransı biyokimyasal testlerle tanımlanmıştır. Taşıyıcı kadınların yaklaşık %50’si gestasyonel diabet olabilir. Taşıyıcıların %50’den azında aşikar diabet vardır. Bunların çoğu yaşlı ve obezdirler. Taşıyıcıların %2’si insülin tedavisi gerektirir. Diabetle birlikte olan komplikasyonlar MODY’nin bu formunda nadirdir. MODY-2’de hiperglisemi ya KC’de postprandial glikojen sentezindeki defekten ya da glukozu karşı β hücrelerinin duyarlılığındaki bir azalmadan ortaya çıkmaktadır. Glukokinazı kodlayan gende heterozigot mutasyon MODY (gestasyonel diabet) şeklinde görülmektedir. Bu hastalarda fetal insülin sekresyonu etkilendiği için doğum ağırlığında 500 gr veya daha fazla bir azalma tespit edilir. Homozigot mutasyon varsa hayatın ilk birkaç gününde insülin tedavisi gerektiren, düşük doğum ağırlığı ile karakterize olan, sürekli neonatal DM görülür.^{12,13}

MODY-2’li hastalarda, pankreas β hücrelerinde glukokinaz aktivitesindeki azalma, sırasıyla β hücrelerinde glukoz fosforilasyonunda bir azalmaya, β hücrelerinin glukoz duyarlılığında bir azalmaya ve plazma glukoz konsantrasyonu ile insülin sekresyonu arasındaki doz cevap ilişkisinde sağa doğru yer değiştirmeye yol açar. İnsülin sekresyonunu uyarmak için gerekli glukoz konsantrasyon eşiğinde yukarı doğru değişikliğin sonucu olarak MODY-2’li hastalar hafifçe artmış bazal ve postprandial glukoz konsantrasyonuna sahiptirler. Hiperglisemi bu hastalarda genellikle hafiftir ve uzun yıllar boyunca da artmaz. MODY-2’li hastalarda pankreas β hücrelerinde fizyolojik adaptasyon sonucu hipergliseminin şiddeti azalmaktadır.¹⁴ Glukokinazı kodlayan gendeki mutasyonun glukozun uyardığı insülin salgılanma eşiği üzerine etkisi Şekil 1’de gösterildi.¹⁴

MODY-1 ve MODY-3

HNF-4 α , HNF-1 α ’nın ekspresyonunu regüle ettiği için HNF-4 α ve HNF-1 α mutasyonlarında klinik tablo birbirine çok benzerdir. MODY tip 1 ve tip 3’te açlık kan şekeri MODY tip 2’ye benzer şekilde hafifçe yüksektir, oysa glukoz verilmesinden 2 saat sonra kan şekeri MODY tip



Şekil 1. Glukozla uyarılmış insülin salınımı eşiği üzerine glukokinazi kodlayan gendeki mutasyonların etkisi.

2'li hastalara nazaran çok daha yüksek bulunur. Bu hastaların hiperglisemileri ilerleyen zamanla oral hipoglisemik ilaçlar ve insülin tedavisi (%30-40) gereksinimi ile sonuçlanmaktadır. MODY'nin bu formları insülin sekresyonunda ilerleyici bir azalma ile birlikte. Örneğin HNF-4α ile ilişkili MODY olan geniş bir ailede yapılan prospektif bir çalışmada glukozla uyarılmış insülin sekresyonunun her yıl %1-4 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu artış β hücrelerinin HNF-4α'nın eksikliğini kompanse edemediğini göstermektedir.¹⁵

Çoğu toplumlarda HNF-1α geninde mutasyonlar MODY'nin en yaygın sebebidir. Bugüne kadar tüm ırk ve etnik gruplarda bu gende 120 den fazla mutasyon tespit edilmiştir. HNF-1α genindeki mutasyonlar diabet kliniklerinde görülen adultlar arasındaki MODY'nin en yaygın sebebi gibi görünmektedir. Bunun aksine HNF-4α geninde mutasyonlar nispeten nadirdir ve bugüne kadar sadece dünya genelinde 13 ailede tespit edilmiştir. HNF-1α ve HNF-4α ilişkili MODY'li hastalar tip 1 veya tip 2 diabetli hastalardaki kadar yaygın diabet komplikasyonlarına sahip olabilirler. Bu iki tip MODY'li hastalarda insülin aktivitesindeki bir bozukluktan ziyade bozulmuş β hücre fonksiyonu diabetin primer sebebi olarak görünmektedir. Gece açlıktan sonra insülin sekresyonu normaldir ancak plazma glukoz konsantrasyonu 125-145 mg/dl ye yükseldiği

zaman insülin sekresyonu artmaya devam etmez. HNF-1α ve HNF-4α mutasyonu olan hastaları ikinci bir glukoz uyarısının insülin sekresyonu cevabı gücüne göre ayırmak mümkündür. Prediabetik durumda insülin sekresyonu üzerine hafif hipergliseminin normal priming etkisi korunurken, HNF-4α mutasyonlularda kaybolmuştur.^{16,17}

MODY-4

IPF-1'i kodlayan gendeki mutasyonlar MODY'nin nadir bir sebebidir. Aslında MODY'nin bu formunun bugünkü bilgileri tek bir ailedeki çalışmalar üzerine dayanmaktadır. İndeks olgu pankreasın konjenital agenenzisinden sonuçlanan ekzokrin pankreas yetmezliği ve kalıcı neonatal diabeti olan bir infanttır. Moleküler genetik çalışmalar bu infantin IPF-1 geninde bir homozigot frame shift mutasyon olduğunu ve ebeveynlerin bu mutasyon için heterozigot olduğunu göstermiştir. Genişletilmiş aile çalışmaları otozomal dominant kalıtımı olan diabetin hafif bir formunun yüksek prevalansını ortaya çıkarmıştır ve bunun IPF-1'de heterozigot mutasyon ile birlikte olduğu tespit edilmiştir: Bu aile ağacında diabetin ekspresyonu MODY'nin diğer tipleri olan ailelerdekinden daha geç yaşlarda ortaya çıkabilir. Mutasyon için heterozigot olan 6 diabetik aile üyesinde (AKŞ: 169mg/dl) hiperglisemik klemp çalışması boyunca şiddetli insülin sekresyonu bozukluğu tespit edilmiştir. Mutasyonu olmayan 5 aile üyesinde bu gibi bozukluk görülmemiştir.^{18,19}

MODY-5

HNF-1β'yı kodlayan gende mutasyonlar nadirdir. Fakat hem diabetes mellitus hem de renal kist (hipoplastik glomeruloksitik böbrek hastalığı) ile karakterize olan MODY'nin farklı bir formudur. Buna ilaveten bir ailede 4 kız taşıyıcının 2'sinde internal genital anormallikler (vajinal aplazi ve rudimenter uterus) olduğu ve diğer bir ailede de bir kız taşıyıcının bicornuat uterusu sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden HNF-1β genindeki mutasyonlarda spesifik mutasyona göre saptanabilen klinik özellikler spektrumu ile birlikte olabilir.²⁰

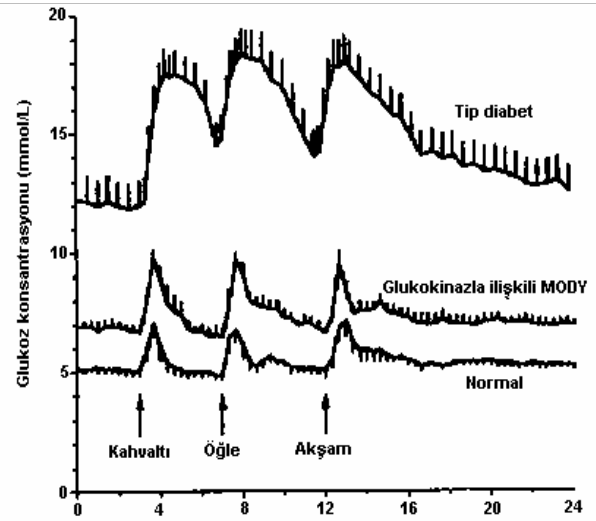
Diğer Genlerde Mutasyonlar İle Birlikte Olan MODY

IPF-1, HNF-1 β , HNF-1 α , HNF-4 α gibi transkripsiyon faktörleri ve glukokinazı kodlayan genlerdeki mutasyonların tanımlanması MODY'nin beta hücrelerinde anormal gen ekspresyonu, anormal glukoz metabolizması veya her ikisini içine alan bir hastalık olduğunu göstermektedir. NeuroD1 (BETA2) transkripsiyon faktörünü kodlayan gendeki mutasyonlar otozomal dominant tip 2 DM olan 2 ailede bulunmuştur. Bu ailelerin birinde otozomal dominant kalıtıma ilaveten üç taşıyıcı da 25 yaşından önce diabetes başlaması ve insülin tedavi gereksinimini içine alan MODY kriterlerine rastlanmıştır ve bu bulgu 5 taşıyıcıda β hücre disfonksiyonunun varlığı ile uyumlu bulunmuştur. Bu yüzden NeuroD1'deki mutasyonlar MODY-6'ya tahsis edilen MODY'nin bir diğer alt grubunun sebebi olabilir.^{21,22}

Nonsense mutasyon bir Japon ailede Islet-1 β hücre transkripsiyon faktörünü kodlayan gende bulunmuştur. Bu mutasyon bu transkripsiyon faktörünün azalmış aktivitesine yol açmış ve bu yüzden patojenik olduğu söylenmiştir. Bununla birlikte genetik ve klinik çalışmalar Islet-1'deki mutasyonların MODY'nin diğer bir alt grubunun sebebi olup olmadığını belirlemek için gereklidir. MODY tanısı ile uygun klinik hikayeye sahip olan ve MODY ile ilgili 6 genden herhangi birinde mutasyon olmayan aileler klinik olarak MODY olan Avrupalı kişilerin tahminen %15-20'sini, Japonların ise %80 kadarını oluşturur.^{23,24} Zamanla MODY ile ilgili yeni genlerin tanımlanacağını ve bu hastalarda diabetesin moleküler temelini açıklanacağını inanıyoruz. Tip 2 diabetesli, MODY-2'li ve normal bireylerde beslenme sırasında ortalama saatlik plazma glukoz konsantrasyonu Şekil 2'de gösterildi.²³

Tip 2 Diabetes Mellitus İle İlişkili Genlerde Mutasyonlar

Tip 2 DM'de mutasyonlar çok az sayıda hastada bulunmuş olmasına rağmen bu hastaların büyük çoğunluğunda MODY ile ilişkisi bilinen genlerdeki mutasyonların bulunmadığı



Şekil 2. Tip 2 diabetesli, MODY-2'li ve normal bireylerde beslenme sırasında ortalama saatlik plazma glukoz konsantrasyonu.

görülmektedir. Bununla birlikte MODY ile ilişkili mutasyonların hiperglisemiye yol açtığı mekanizma tip 2 DM'de beta hücre defektinin patofizyolojisi ile de ilgili olabilir. Pankreas β hücrelerinde glukozun metabolik yollarındaki defekt tip 2 DM'de insülin sekresyon bozukluğuna yol açan mekanizma olabilir. Böylece MODY çalışmalarında öğrenilen dersler tip 2 DM' ile birlikte olan insülin eksikliğini anlamamızı kolaylaştırabilir.²⁵

MODY İçin Gerekli Tarama

Eğer bir çocukta mutasyon tespit edilirse periyodik tetkiklerle karbonhidrat metabolizması değerlendirilir. MODY'den sorumlu genlerin tanımı ile mutasyonu olan bireylerin ailelerinde spesifik mutasyonu tanımlamak mümkündür. MODY ile ilişkili spesifik mutasyonun çocuklarda tanımlanması prognoz ve tedavi için önemli olabilir. Glukokinaz mutasyonunda diabetes benignedir ve ilerleyici değildir, fakat HNF-1 α ve HNF-4 α mutasyonunda tedaviye erken başlanması gerekebilir. Genetik tanı aynı zamanda aile hikayesi olan ve tip 1 DM olarak tanı konulan hastalar için tavsiye edilebilir. Bu hastaların anlamlı bir bölümü HNF-1 α mutasyonu taşıyıcısı bulunmuştur. Tip 1 DM'den ziyade HNF-1 α ilişkili MODY tanısı bu hastalardaki prognoz için

önemlidir.²⁶

KAYNAKLAR

- Pajans SS. MODY: a model for understanding the pathogenesis and natural history of type II diabetes. *Horm Metab Res* 1987; 19:591-9.
- Sowik O, Njlslead P, Folling I, et al. Hyperexibility to sulphonylurea in MODY3. *Diabetologia* 1998; 41:607-8.
- Ledermann HM. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed? *Diabetologia* 1995; 138:1482.
- Pajans SS, Bell GI, Bowden DW. MODY: a model for the study of the molecular genetics of NIDDM. *J Lab Clin Med* 1992; 1119:206-10.
- Froguel F, Zoua H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328:697-702.
- Njolstad PR, Sovik O, Cucsta-Mufioz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001; 1344: 1588-92.
- Duncan SA, Navas MA, Dufort D, et al. Regulation of a transcription factor network required for differentiation and metabolism. *Science* 1981; 281:692-5.
- Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, et al. Sensitivity to sulphonylurea in patients with hepatocyte nuclear factor-1 α gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17:543-5.
- Yagamata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODYI). *Nature* 1996; 384:458-60.
- Yamagata K, Oda N, Kaisaki FJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; 384:455-8.
- Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, et al. Early-onset type-2 diabetes mellitus (MODY4) linked to IPFI. *Nat Genet* 1997; 17:138-9.
- Pearson ER, Velho G, Dark P, et al. β -cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1 α : and glucokinase mutations. *Diabetes* 2001; 50:101-7.
- Ellard S, Beards P, Alien LI, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 2000; 143:250-3.
- Bell GI, Curesato-Munnor A, Mantchinsky FM. Glucokinase. In: Creighton T, ed. *Encyclopædia of molecular medicine*. 4th ed. New York: John Wiley&Sons; 2001; 120-35.
- Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, et al. Characterisation of the MODY3 phenotype: early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest* 1997;99:582-91.
- Herman WH, Pajans SS, Smith MJ, Polonsky KS, Bell GI, Halter B. Diminished insulin and glucagon secretory responses to arginine in nondiabetic subjects with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-4 α / MODYI gene. *Diabetes* 1997; 146:1749-54.
- Ilag LL, Tabaei BP, Herman WH, et al. Reduced pancreatic polypeptide response to hypoglycemia and amylin response to arginine in subjects with a mutation in the HNF-4 α /MODYI gene. *Diabetes* 2000; 49:9618.
- Clocquet AR, Egan JM, Stoffers DA, et al. Impaired insulin secretion and increased insulin sensitivity in familial maturity-onset diabetes of the young 4 (insulin promoter factor I gene). *Diabetes* 2000; 49:1856-64.
- Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-I gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999; 104:33-9.
- Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 β gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 117:384-5.
- Naya PJ, Huang HP, Qiu Y, et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/neuroD-deficient mice. *Genes Dev* 1997; 111:2323-34.
- Malecki MT, Jhali US, Antonem A, et al. Mutations in NEURO-DI are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999; 23:323-8.
- Polonsky KS. The β -cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes* 1995; 44:705-17.
- St-Onge L, Wchr R, Gruss P. Pancreas development and diabetes. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 19:295-300.
- Pajans SS, Bell GI. Maturity-onset diabetes of the young: a model for genetic studies of diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2000. p.691-705.
- Hathout EH, Cockburn BN, Mace JW, et al. A case of hepatocyte nuclear factor-1 α diabetics/MODY3 masquerading as type I diabetes in a Mexican-American adolescent and responsive to a low dose of sulphonylurea. *Diabetes Care* 1999; 22:867-8.