

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

糖尿病新知—

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

呂金盈 莊立民

國立台灣大學附設醫院 內科部新陳代謝科

聯絡人：呂金盈

通訊處：台北市中山南路七號國立台灣大學附設醫院 內科部新陳代謝科

電話號碼：(02) 23970800 轉 2673 或 3078

摘要

第二型糖尿病是目前已知最常見的代謝疾病，其成因相當的複雜，包括胰島素分泌缺陷，以及胰島素抗性等等。其中有一個很特殊的亞型— MODY (Maturity onset diabetes of the young)由於具有明顯的遺傳模式，即自體顯性遺傳，使基因學家得以經由基因篩檢及家族譜系之連鎖研究，去找到引起 MODY 的基因。到目前為止已有

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

五個基因被找到，並認為會引起 MODY。本篇文章即是針對目前已知的 MODY 基因作簡單的討論與複習。

關鍵詞： 第二型糖尿病

MODY (Maturity onset diabetes of the young)

HNF-1 α (Hepatocyte nuclear -1 α)

HNF-4 α (Hepatocyte nuclear factor-4 α)

Glucokinase

IPF-1 (Insulin promoter factor 1)

HNF-1 β (Hepatocyte nuclear factor-1 β)

前言

第二型糖尿病是目前已知最常見的代謝疾病，全世界約有百分之五的人口罹患第二型糖尿病。在已開發國家，糖尿病是引起失明、截肢及末期腎臟疾病最主要的原因，是大眾健康的一大威脅。故而科學家們一直在尋找其可能的原因，並嘗試找出第二型糖尿病的分子理論基礎。目前以 MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) 研究較為清楚，最為大家所廣泛討論^{3,24}。MODY 是第二型糖尿病中一個很特殊的例子，僅佔所有第二型糖尿病不到百分之五，擁有確定的表現型，病人相當年輕就發病 (通常小於二十五歲)，並有明顯的遺傳模式可循，即自體顯性遺傳模式，且遺傳外顯率 (penetrance) 很高^{12,28}。這些特徵使得人們可以由多世代的家族譜系中去尋找可能的致病基因。更進一步來說，

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

MODY 的這些特色，使其在每一個 MODY 家族極有可能是單一基因缺損所引起的疾病¹⁶。與其他第二型糖尿病要找出其遺傳基礎不同，已有超過百分之七十五的 MODY 家族目前已找到可能的基因缺損¹³。但仍有百分之二十五左右的還找到可能的致病基因，顯示未來仍有相當大的探索空間。下面就目前已知的 MODY 基因作簡單的介紹。

MODY 1

MODY 1 locus 最早是針對一個擁有三百六十個家族成員、上下共六代的 R-W 家族做全基因組調查，所最早找到的第一個第二型糖尿病 locus¹²。這個家族自一九五八年起即開始被做前瞻性 (prospective) 的研究。他們是當年由東普魯士移民到底特律密西根的一對夫婦的後裔。在經過系統性的研究後發現，MODY 1 與染色體 20q12-13.1 區的 DNA 標誌有密切的關連²，其 multipoint LOD score 大於十四²。發現 MODY 1 被定位在位於 D20S169 與 D20S176 之間的一個 3cM 的區段⁹。由於目前正在進行此區段所轉譯之基因的系統性篩檢，在 HNF-1 α (hepatic nuclear factor -1 α) 基因之被證實會造成 MODY 3 之後³⁶，在此區域會被轉譯之 HNF-4 α 也被列入篩檢，並證實為此家族之突變基因^{4,35}。緊接著一個 non-sense 突變—(Q268X)CAG (glu) \rightarrow TAG(AM)，被發現是此家族發生 MODY 的原因^{5,6}。在 R-W 家族中 Q268X 是高度(88%)但並非完全外顯的基因突變，在五十一個成員中，有六個帶有此突變但並無糖尿病。在這個家族中有一小部份的成員是屬於一般(garden-variety) 的糖尿病；他們並未帶有此基因突變。

與其他 MODY 病患相較，MODY 1 的病人是較為「胰島素缺乏」(insulinopenia) 的。他們的糖尿病腎病變以及視網膜病變的盛行率，均較一般糖尿病患者為高³⁵。HNF-4 α 是肝臟基因表現的關鍵調節者，同時也是 HNF-1 α 最主要的活化因子³¹。HNF-4 α 會表現於肝臟、腎臟以及胰臟小島、小腸中。Q268X 有一個完整的與 DNA 結合的範疇，此區域的缺乏與類固醇/甲狀腺荷爾蒙 superfamily 的其他成員之複合化與轉譯活化有關。因此會造成無法複合或結合到它的辨識區

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

域，而導致無法活化轉譯的功能。HNF-4 α 曾被證實調節糖份的傳送以及糖份分解上扮演很重要的角色，對於維持糖份在體內的平衡是相當重要的³¹。在日本以及英國均曾報告過 HNF-4 α 發生突變的 MODY 家族^{4,15}。

MODY 2

與 MODY 1 相反，MODY 2 是針對特定候選基因去找出來的一種亞型。Glucokinase (GCK) 是 hexokinase 一個特殊的亞型¹⁸，又稱為 hexokinase IV。它只表現在胰臟小島以及肝臟上。根據它的動力學特徵：低親和度以及高 Km 值，相稱地表示 GCK 可能是一個位於胰臟小島以及肝臟上的糖份感應器。利用一個老鼠的 GCK 探子，人類的胰臟小島以及肝臟上的 GCK 被各自翻版出來，而其基因組之結構的特色也被加以描述²⁴。胰臟小島以及肝臟上的 GCK 擁有相同的 exon 2 至 exon 10，但擁有特殊的 exon 1 及促進因子(promoters)。這兩個促進因子相距大約 75Kb，是位於第七對染色體之短臂(7p)上。在英國與法國，利用單股之重複多型性(single repeat polymorphism)在連鎖研究(linkage study)的進行，可以確認 GCK 與 MODY 家族有連鎖現象；其突變也已被加以確認³¹。GCK 是第二型糖尿病第一個被確認的基因。

GCK 的突變，其表現型 (phenotype) 為輕微上升之空腹血糖值，血糖通常在 120 到 140 mg/dl 之間。根據 1985 年 WHO 的診斷標準，這些人並不符合糖尿病的定義。然而大部份卻符合 1997 年 ADA 的糖尿病的診斷標準。有超過兩千以上的人被發現帶有突變的 GCK 基因，除了其中兩人以外，所有其他的人空腹血糖值均上升。其中百分之四十六的人符合舊有的 WHO 診斷標準。雖然這輕微的血糖上升在出生時並無法偵測到，在出生後的一個月以內即會發生。突變的 GCK 是以顯性的模式遺傳，其外顯率幾乎是百分之百。與一般的第二型糖尿病及 MODY 1 相較，GCK 突變(MODY 2)的病患其臨床過程是較為溫和的。絕大多數的病患飲食控制即可收效，胰島素只有在及少數的患者需要用到。他們的糖尿病會長期維持穩定狀態， β -細胞功能較不會快速低落，也較少有糖

尿病的併發症，如腎臟病變以及視網膜病變。

雖然 GCK 突變在很多典型第二型糖尿病的家庭，曾被報導過，在大部份的案例中，當重新去檢視病歷後，他們會被重新分類為 MODY。誤分的原因在於其表現型--空腹之高血糖，在年輕時是如此輕微，以致醫師們常會忽略其存在。新的 ADA 診斷標準以及對 GCK 的瞭解，使得及早診斷成為可能。

MODY 3

與 MODY 2 相反，MODY 3 與 MODY 1 一樣，是針對 MODY 家族所做的全基因組調查獲得的結果³²。對四個家族譜系做基因連鎖分析，進一步使得此病的 locus 被定位在染色體 12q 一個 5-cM 大小的區域，使我們得以由系統性搜查找出 MODY 3 的基因²⁷。而後經過確認 14 個可譯碼已知蛋白質之基因，12 個已知 expressed sequence tag(ESTs)以及在這個 5-cM 區域的九個 ESTs，HNF-1 α (hepatic nuclear factor-1 α) 終於被找到了與 MODY 的關係³⁶。他們是以以下方式綜合起來所發現的：1) 測試在染色體 12 之長臂上已知的基因，看何者符合此 contig；2) exon 之捕捉；3) 由於之前的研究顯示，在 MODY 3 的病人會有不正常的胰島素分泌^{7,8}，故而去作人類胰臟小島 cDNA 的篩選²⁶。從那時起，在 HNF 1- α 上有超過八十個以上的突變被發現並報導^{19,20,32,33,34,11,14}。大部份的突變都是在典型的 MODY 病人身上找到的；有一些則是在之前診斷為第一型糖尿病的病人身上找到³⁴。在不同的族群 hepatic nuclear factor 1- α 在 MODY 的盛行率也各不相同：在英國約百分之七十三¹⁴，在丹麥約百分之五十五²⁰，在日本族群約百分之八，在阿胥肯那及之猶太族群約百分之四。雖然臨床表現各不相同，他們當中有百分之六十是在二十五歲以前被診斷出來；百分之七十八在三十五歲以前診斷，百分之十在四十歲以前診斷²⁵。利用階段性葡萄糖灌注研究，非糖尿病之 MODY 人在血糖上升超過 8 mmol/L (144 mg/dl) 時，其反應能力較為低落；而此 β -細胞功能異常在明顯的高血糖發生之前即已發生⁸。在 MODY 3 之基因突變者中，都被證明有 β -細胞功能之異常，但幾乎沒有胰島素抗性的存

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

在⁸。在缺乏 HNF-1 α 的老鼠中，可發現到胰島素分泌的缺陷。在 MODY 3 的病人，對於 sulfonylurea 的刺激也有高度反應。對於 MODY 3 的病人而言，糖尿病併發症之發生率是相當低的^{22,25}。

MODY 4

MODY 4 是在一個一開始被認為是近親結婚所引起的胰臟缺失病人身上所確認的^{23,31}。由這個高加索嬰孩所延伸出去的家族譜系顯示有第二型糖尿病的高度盛行率；在五個世代中，有與年齡相關之體染色體顯性遺傳。Haplotype 之分析，與在這個家族譜系的兩個分支中分開的突變的對偶基因的遺傳是一致的。由於在這個近親封閉環中的人並不是糖尿病，而且帶有兩個正常的對偶基因，暗示糖尿病的配偶可能帶有此病的對偶基因，而且可能在基因上與這個人有相關性。由於這個缺少胰臟的病人是同型結合子(homozygous)，在人類 IPF1 (insulin promoter factor 1)基因的密碼 63 有「點缺失」(point deletion)；且其雙親均為此突變的異型結合子(heterozygote)，於是利用染色體顯性遺傳模式，以 2-point LOD score 3.43，在 $\theta=0$ 找出這個家族譜系中此突變與第二型糖尿病之間的關連。在這個家族譜系中，九個糖尿病人中有八個是此突變的異型結合子，平均診斷年齡是三十五歲³¹。他們絕大部份是以飲食或口服降血糖藥物來控制病情的。而不帶有這個突變的糖尿病患者，則是以典型的第二型糖尿病來表現。有三個非糖尿病卻帶有此突變的異型結合子者，其年齡均小於三十歲。三個非糖尿病者中，有一個在懷孕期間被發現有尿糖。此突變之外顯率約有百分之七十三到八十二。雖然此突變在第二型糖尿病及週產期糖尿病的角色仍然未明，在六十七個患有第二型糖尿病的日本人中，並未發現此突變或任何其他位於 IPF1 之 exon 2 的突變。

MODY 5

各種不同的轉錄因子特別是肝細胞轉錄因子(hepatocyte transcription factor)被發現與 MODY 的致病機轉有關；HNF -1 β (hepatocyte nuclear factor -1 β 或

TCF1)被用來篩檢五十七個無親屬關係之日本 MODY 患者。在其中一個患者身上發現了一個位於 HNF-1 β 上在密碼 177 (R177x)之 non-sense 突變—CGA (Arg) \rightarrow TGA (AM)²¹。這個基因之前曾被定位在染色體 17q22 上。這個指標患者 -- 一個三十五歲的日本女性，其雙親均有糖尿病之家族史。他的三個兄弟姊妹都在十五歲之前即發生糖尿病，而且是從他們母親的身上獲得這個突變的對偶基因。其中之一在十四歲第一次發病時即因為糖尿病酮酸中毒而過世。他們的父親並未帶有這個突變的對偶基因，僅用口服降血糖劑控制血糖，且並未有糖尿病之併發症發生。母親及兩個存活的兄弟姊妹則需要用胰島素來控制血糖，且他們都已有糖尿病增生性眼病變以及腎臟病變。他們的體型並不肥胖，雖然一開始減輕體重曾經使他們的血糖控制獲得改善。與一開始即死於糖尿病酮酸血症的家屬相比其他人都沒有酮酸血症的病史，且都曾短暫地以飲食或減重的方式控制過一段時間 (約二至三年)。 β -細胞在此過程中發生急速的功能衰退；兩位兄弟姊妹都可見到 β -細胞分泌功能的明顯降低。這個突變發病的平均年齡是二十歲 (從十到四十歲)，外顯率是將近百分之百。這個突變並未在五十三個非糖尿病之日本人身上發現。在其他墨西哥裔美國人或日本人身上，並未在這個基因附近找到任何與第二型糖尿病相關連的證據。

第二型糖尿病之基因研究上最大的進步在於對引起 MODY 的基因的確認。MODY 被認為是第二型糖尿病之基因研究的典範。然而，一般的第二型糖尿病與 MODY 是屬於兩個不同的領域。MODY 是單一基因疾病，而第二型糖尿病卻是多種原因形成之症候群，沒有一個明顯的遺傳模式^{9,10}。與 MODY 在年輕時即發病相較，一般的第二型糖尿病常在年齡較大時才發病。MODY 之病人幾乎都是胰臟 β -細胞功能失調所致，甚少有胰島素抗性的存在^{1,29}；但一般第二型糖尿病患卻是以胰島素抗性為主要表現，而 β -細胞功能失調出現在疾病較晚期。因此，MODY 並非第二型糖尿病一個很典型的代表。雖然關於 MODY 的基因發現令人驚喜，未來仍須從更多其他方面著手，才能更進一步找出常見一般的第二型糖尿病真正的原因，並對之加以治療。

參考文獻

1. A.T. Hattersley: Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998;15:15-24.
2. Bell GI, Xiang K-S, Newman MV, Wu S-H, Wright LG, Fajans SS, Spielman RS, Cox NJ. Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1484-1488.
3. Bowden DW, Akots G, Rothschild CB, et al: Linkage analysis of maturity-onset diabetes of the young (MODY): genetic heterogeneity and nonpenetrance. *Am J Hum Genet* 1992;50:607-618.
4. Bulman MP, Dronsfield MJ, Frayling T, Appleton M, Bain SC, Ellard S, Hattersley AT. A missense mutation in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha gene in a UK pedigree with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 1997;40:859-862.
5. Burns SP, Desai M, Cohen RD, Hales CN, Illes RA, Germain JP, Going TC, Bailey RA. Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 1997;100:1768-1774.
6. Buse JB, Yasuda K, Lay TP, et al: Human GLUT4/muscle-fat glucose-transporter gene. Characterization and genetic variation. *Diabetes* 1992;41:1436-1445
7. Byrne MM, Sturis J, Clement K, et al: Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to Glucokinase mutations. *J Clin Invest* 1994;93:1120-1130
8. Byrne MM, Sturis J, Menzel S, Yamagata K, Fajans SS, Dronsfield MJ, Bain SC, Hattersley AT, Velho G, Froguel P, Bell GI, and Polonsky KS: Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

- susceptibility gene MODY 3 on chromosome 12. *Diabetes* 1995;45:1503-1510.
9. Cox NJ, Xiang KS, Fajans SS, et al: Mapping diabetes-susceptibility genes. Lessons learned from search for DNA marker for maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes* 1992;41:401-407.
 10. C. Ronald Kahn, David Vicent, Alessandro Doria: Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1996;47:509-31.
 11. Elbein SC, Teng K, Yount P, and Scroggin E: MODY 3/ hepatocyte nuclear factor-1 α gene in typical familial type 2 diabetes: evidence for novel mutations in exons 8 and 10. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2059-2065.
 12. Fajans SS: Maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes-Metabolism Reviews* 1989;5:579-606.
 13. Fajans SS: Scope and heterogeneous nature of MODY. *Diabetes Care* 1990;13:49-64.
 14. Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Appleton M, Dronsfield MJ, Mackie AD, Baird JD, Kaisaki PJ, Yamagata K, Bell GI, Bain SC, and Hattersley AT: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K. *Diabetes* 1997;46:720-725
 15. Furuta H, Iwasaki N, Oda N, Hinokio Y, Horikawa Y, Yamagata K, Uano N, Sugahiro J, Ogata M, Ohagawara H, Omori Y, Iwamoto Y, Bell GI. Organization and partial sequence of the hepatocyte nuclear factor-4 α /MODY 1 gene and identification of a missense mutation, R127W, in a Japanese family with MODY. *Diabetes* 1997;46:1652-1657.
 16. Gilberto Velho and Philippe Froguel: Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Europ J Endocrinol* 1998;138:233-239.
 17. Gehn PS, Wasson J, Chayen S, Smolovitch I, Thomas J, Glaser B, and Permutt MA: Hepatocyte nuclear factor-1 α coding mutations are an uncommon contributor to early-onset type 2 diabetes in Ashkenazi Jews. *Diabetes* 1998; 47: 967-969.
 18. Gidh-Jain M, Takeda J, Xu LZ, et al: Glucokinase mutations associated with non-insulin-

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

dependent type 2 diabetes mellitus have decreased enzymatic activity: implications for structure/ function relationships. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:1932-1936.

19. Glucksmann MA, Lehto M, Tayber O, Scotti S, Berkeneier L, Pulido JC, Wu Y, Nir WJ, Fang L, Markel P, Munnely KD, Goranson J, Orho M, Young BM, Whitacre JL, McMenimen C, Wantman M, Tuomi T, Warram J, Forsblom CM, Carlsson M, Rosenzweig, Kennedy G, Duyk GM, Krolewski AS, Groop LC, and Thomas JD: Novel mutations and a mutational hotspot in the MODY 3 gene. Diabetes 1997;46:1081-1086.
20. Hansen T, Eiberg H, Rouard M, Vaxillaire M, Moller AM, Rasmussen SK, Fridberg M, Urhammer SA, Holst JJ, Almind K, Echwald SM, Hansen L, Bell GI, and Pedersen O: Novel MODY 3 mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene. Diabetes 1997;46:726-30.
21. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 α gene (TCF2) associated with MODY. Nature Genetics 1997;17:384-385.
22. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, Forsblom C, Karanko S, Sarelin L, Hagglom M, and Groop L: Chronic diabetic complications in patients with MODY 3 diabetes. Diabetologia 1998;41:467-473.
23. J.C.Chevre, E.H.Hani, P.Boutin, M.Vaxillaire, H.Blanche, N. Vionnet, V.C.Pardini, J.Timsit, E.Larger, G. Charpentier, D.Beckers, M.Maes, C.Bellanne-Chantelot, G.Velho, P.Froguel: Mutation screening in 18 Caucasian families suggest the existence of other MODY genes. Diabetologia 1998;41:1017-1023.
24. Ken C.Chiu and Lee-ming Chuang: Genetics of type 2 diabetes. J of genet and molec boil 1998; 9(3): 37-68.
25. Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, Widen E, Forsblom C, Sarelin L, Gullstrom M, Isomaa B, Lehtovirta M, Hyrkkö A, Kanninen T, Orho M, Manley S, Turner RC, Brettin T, Kirby A, Thomas J, Duyk G, Lander E, Taskinen M-R, and Groop L: Characterization of

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

- the MODY 3 phenotype. *J Clin Invest* 1997;99:582-591.
26. Lesage S, Hani EH, Philippi A, Vaxillaire M, Hager J, Passa P, Demenais F, Froguel P, and Vionnet N: Linkage analyses of the MODY 3 locus on chromosome 12q with late-onset NIDDM. *Diabetes* 1995;44:1243-1247.
27. Menzel S, Yamagata K, Trabb JB, Nerup J, Permutt MA, Fajans SS, Menzel R, Iwasaki N, Omori Y, Cox NJ, and Bell GI: Localization of MODY 3 to a 5-Cm region of human chromosome 12. *Diabetes* 1995;44:1408-1413.
28. R. Tattersall: Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med* 1998;15:11-14.
29. Sovik O, Njolstad P, Folling I, Sagen J, Cockburn BN, and Bell GI: Hyperexcitability to sulphonylurea in MODY 3. *Diabetologia* 1998;41:607-608.
30. S.S. Fajans, G.I. Bell, D.W. Bowden, J.B. Halter, K.S. Polonsky: Maturity onset diabetes of the young. *Diabet Med* 1996;13:S90-S95.
31. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type 2 diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1. *Nature Genetics* 1997;17:138-139.
32. Vaxillaire M, Boccio V, Philippi A, Vigouroux C, Terwillinger J, Passa P, Beckmann JS, Velho G, Lathrop GM, and Froguel P: A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. *Nature Genetics* 1995;9:418-423.
33. Vaxillaire M, Rouard M, Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Boriraj VV, Chevre JC, Boccio V, Cox RD, Lathrop GM, Dussoix P, Jacques P, Timsit J, Charpentier G, Velho G, Bell GI, and Froguel P: Identification of nine novel mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene associated with maturity-onset diabetes of the young (MODY 3). *Hum Mol Genet* 1997;6:583-586.
34. Yamada S, Nishigori H, Onda H, Utsugi T, Yanagawa T, Maruyama T, Onigata K, Nagashima K, Nagai R, Morikawa A, Takeuchi T, and Takeda J: Identification of mutations in the hepatocyte nuclear factor (HNF)- α gene in Japanese subjects with

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

IDDM. *Diabetes* 1997;46:1643-1647.

35. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, Fajans SS, Signorini S, Stoffel M, Bell GI. Mutations in hepatocyte nuclear factor- α gene maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996;384:458-460,
36. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, Southam L, Cox RD, Lathrop GM, Boriraj VV, Chen X, Cox NJ, Oda Y, Yano H, Le Beau MM, Yamada S, Nishigori H, Takeda J, Fajans SS, Hattersley AT, Iwasaki N, Hansen T, Pedersen O, Polonsky KS, Turner RC, Velho G, Chevre JC, Froguel P, and Bell GI: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996;384:455-460.

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

Jin-Ying, Lu/ Lee-Ming, Chuang

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal
Medicine, National Taiwan University Hospital.

Type 2 diabetes mellitus is the most common metabolic disorder now. The causes of type 2 diabetes mellitus are very complicated, at least including the insulin secretory defect, and insulin resistance. A very special subtype of type 2 diabetes mellitus—MODY (maturity onset diabetes of the young), due to its obvious hereditary mode, prompted the scientist to search of the genetic basis responsible for MODY via screening and linkage study of pedigrees. We would like to introduce the known genes of MODY at present time in this article.