

Đái tháo đường khởi phát ở tuổi trưởng thành của người trẻ do đột biến gen *HNF1a*: Trường hợp lâm sàng

Maturity onset diabetes of the young due to *HNF1A* mutations (MODY3): A case report

Lưu Thuý Quỳnh*, Lưu Thị Thảo**,
Hoàng Thị Bình***, Lê Minh Thắng*,
Nguyễn Quang Bảy**,

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Bệnh viện Bạch Mai,
***Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương

Tóm tắt

Đái tháo đường khởi phát ở tuổi trưởng thành của người trẻ (Đái tháo đường thể MODY) là một dạng trong bệnh đái tháo đường đơn gen được đặc trưng bởi: Tuổi khởi phát trước 25 tuổi, không có tự kháng thể kháng tế bào beta đảo tụy, chức năng tế bào beta tụy được bảo tồn và gây ra do đột biến trên nhiễm sắc thể thường. *HNF1a*-MODY (MODY3) là dạng phổ biến nhất trong MODY và gây ra do đột biến di hợp tử gen *HNF1a*. Chúng tôi báo cáo một trường hợp lâm sàng bệnh nhân nữ 18 tuổi đã được chẩn đoán xác định MODY3 bằng xét nghiệm gen. Ngay tại thời điểm chẩn đoán, bệnh nhân đã có các biến chứng về mắt nặng nề bao gồm bong võng mạc cả hai bên. Các biện pháp điều trị bằng insulin, sulfonylurea, gliptin cũng như các can thiệp về mắt đối với bệnh nhân đã mang lại hiệu quả rõ rệt.

Từ khóa: Đái tháo đường khởi phát ở tuổi trưởng thành của người trẻ, *HNF1a*-MODY, xét nghiệm gen.

Summary

MODY diabetes, for maturity onset diabetes of the Young, is a form of monogenic diabetes characterized by a typical onset before the age of 25 years, the lack of autoimmunity against the β cells of the pancreas, a preserved β cells function, and an autosomal dominant mode of inheritance. *HNF1a*-MODY (MODY3) is the most common form of MODY caused by a heterozygous pathogenic variant in *HNF1a*. We reported a clinical case of an 18-year-old female patient with a definitive diagnosis of MODY3 by genetic testing. At the time of diagnosis, the patient had severe ocular complications, including bilateral retinal detachments. Insulin, sulfonylurea, DPP4-inhibitors treatments, and eye interventions were effective.

Keywords: Maturity-onset diabetes of the young, *HNF1a*-MODY, genetic testing.

1. Đặt vấn đề

Bệnh đái tháo đường đơn gen được mô tả là một nhóm không đồng nhất các thể di truyền của bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) bao gồm (1) bệnh đái tháo đường khởi phát ở tuổi trưởng thành của người

trẻ (Maturity-onset diabetes of the young - MODY), (2) Đái tháo đường sơ sinh và (3) bệnh Đái tháo đường thuộc các hội chứng. Tỷ lệ hiện mắc bệnh ĐTĐ đơn gen vào khoảng 1-2% trong số tất cả các trường hợp ĐTĐ trên toàn thế giới [1].

Bệnh đái tháo đường khởi phát ở tuổi trưởng thành của người trẻ tuổi (MODY) là thể phổ biến nhất của bệnh đái tháo đường đơn gen và gồm 4 phân nhóm chính là *HNF4A*-MODY (MODY 1), *GCK*-MODY (còn gọi là MODY 2), *HNF1A*-MODY (MODY3)

Ngày nhận bài: 06/10/2023, ngày chấp nhận đăng: 07/11/2023

Người phản hồi: Lưu Thuý Quỳnh,

Email: quynhluuthuy@gmail.com - Bệnh viện TƯQĐ 108

và *HNF1B-MODY* (MODY5) [2]. Đái tháo đường MODY thường bị bỏ qua chẩn đoán hoặc bị chẩn đoán nhầm là ĐTĐ type 1 hoặc type 2 do có các biểu hiện bệnh học chồng lấp với 2 type này. Tiêu chuẩn chẩn đoán cổ điển bao gồm các tiêu chí sau: (1) Tăng đường huyết dai dẳng ở tuổi vị thành niên (trước 25 tuổi), (2) các đặc điểm lâm sàng không tương thích với ĐTĐ type 1 hoặc type 2; (3) có ít nhất một người thân trực hệ mắc ĐTĐ; và (4) không có kháng thể kháng beta đảo tụy [3]. MODY gây ra do đột biến đơn gen, trong đó 70% là gen *HNF1-alpha*, số còn lại là gen *HNF4-alpha*, *HNF1-beta* và *Glucokinase* [3]. Hiện nay, xét nghiệm di truyền là công cụ để chẩn đoán MODY cũng như xác định phân nhóm. Việc xác định chính xác các phân nhóm có giá trị rất lớn trong việc thiết lập phương pháp điều trị thích hợp, ngăn ngừa biến chứng cho bệnh nhân cũng như đánh giá các tác động tiềm ẩn đối với các thành viên trong gia đình. Tại Việt Nam, chưa có nhiều báo cáo về đái tháo đường MODY. Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo một trường hợp lâm sàng được chẩn đoán là MODY 3, xác định bằng đột biến gen *HNF1a*. Ở thời điểm mới phát hiện đái tháo đường, bệnh nhân phải điều trị insulin phác đồ 4 mũi với liều 0,7UI/kg nhưng sau 6 tháng tình trạng đường huyết kiểm soát rất tốt hoàn toàn chỉ bằng thuốc viên hạ đường huyết.

2. Trường hợp lâm sàng

2.1. Bệnh cảnh lâm sàng

Bệnh nhân nữ 18 tuổi, học sinh, nhập viện tại Khoa Nội tiết - Bệnh viện Bạch Mai do bị giảm thị lực

mắt trái và phát hiện đường huyết tăng cao lần đầu. Tiền sử gia đình của bệnh nhân khá phức tạp, cụ thể là: Mẹ được chẩn đoán ĐTĐ vào năm 29 tuổi, bố được chẩn đoán ĐTĐ vào năm 45 tuổi, và đều đang được kiểm soát tốt đường huyết bằng thuốc uống. Ngoài ra, ông nội và bà nội của bệnh nhân cũng có tiền sử mắc ĐTĐ, và ông vẫn đang được điều trị bằng thuốc uống hạ đường huyết, còn bà bệnh nhân đã mất do đột quỵ. Bệnh nhân được sinh thường ở tuần thai thứ 39 với cân nặng lúc sinh là 3400g. Sau sinh không ghi nhận bất cứ biến cố nào về hô hấp và đường huyết, ngoại trừ bị cận thì thi phát triển thể chất và tâm thần của bệnh nhân hoàn toàn bình thường.

Khám lâm sàng bệnh nhân lúc nhập viện không thấy rối loạn phân bố mỡ, không có gai đen, BMI 22kg/m², tần số tim 90 chu kỳ/phút, huyết áp 130/85mmHg, không có biến chứng thần kinh ngoại vi. Tuyến giáp của bệnh nhân không to. Bệnh nhân có giảm thị lực cả vùng trung tâm và ngoại vi, than phiền luôn có cảm giác như một tấm màn che trước mắt. Thị lực mắt phải: Đếm ngón tay 2m, mắt trái: Bóng bàn tay 0,3m.

Xét nghiệm glucose máu lúc đói là 12mmol/l và HbA1C là 11,7% khẳng định chẩn đoán đái tháo đường. Các xét nghiệm khác ghi nhận bệnh nhân có rối loạn lipid máu nhưng không có nhiễm toan keton (Bảng 1).

Bảng 1. Các xét nghiệm máu và nước tiểu

Chỉ số	Kết quả	Giới hạn bình thường	Đơn vị
C-peptide	0,76	0,37-1,47	ng/ml
Creatinin	56	58-96	mcmol/l
GOT	15	< 35	u/l
GPT	13	< 35	u/l
Cholesterol TF	6,59	< 5,2	mmol/l
Triglycerid	1,8	< 1,7	mmol/l
HDL-C	1,25	< 1,03	mmol/l

Chỉ số	Kết quả	Giới hạn bình thường	Đơn vị
LDL-C	4,52	< 2,6	mmol/l
Acid uric	246	143-399	mmol/l
Na ⁺	136	136-146	mmol/l
K ⁺	4,3	3,4-4,5	mmol/l
TSH	1,34	0,34-5,6	UI/ml
MAU	54,8	< 30	mg/24h
Cetone niệu	Âm tính	Âm tính	

Soi đáy mắt phát hiện bệnh nhân bị bong võng mạc co kéo cả hai mắt do bệnh đái tháo đường tăng sinh. Kết quả siêu âm mắt: Mắt phải dịch kính có những dải tăng sinh bám võng mạc phía dưới trong, bong võng mạc tại vị trí bám do co kéo. Mắt trái dịch kính có những dải tăng sinh bám gai thị, hậu cực và võng mạc chu biên; bong võng mạc vùng hậu cực và phía trên do co kéo.

2.2. Chẩn đoán, điều trị ban đầu đái tháo đường và biến chứng mắt

Dựa trên các kết quả này chúng tôi chẩn đoán bệnh nhân là: Đái tháo đường mới phát hiện có biến chứng bong võng mạc hai mắt. Bệnh nhân được điều trị insulin theo phác đồ 4 mũi (basal-bolus) và lên kế hoạch can thiệp các tổn thương về mắt. Trong quá trình nằm viện, đường huyết của bệnh nhân được kiểm soát tốt dần ở mức liều insulin khoảng 38UI/ngày, tương ứng 0,7UI/kg/ngày, hoàn toàn không có hạ đường huyết nội viện. Sau đó bệnh nhân được phẫu thuật cắt dịch kính mắt phải, đặt đai Silicon củng mạc mắt trái và cắt dịch kính bóc màng tăng sinh trước võng mạc.

2.3. Chẩn đoán type bệnh đái tháo đường

Do bệnh nhân có diễn biến bệnh khá bất thường như trẻ tuổi, không có béo phì, diễn biến không rõ ràng, không có nhiễm toan ceton, tiền sử gia đình có nhiều người mắc ĐTD, các biến chứng mắt nặng nên khó phân định là ĐTD type 1 hay type 2. Theo các khuyến cáo về chẩn đoán ĐTD ở người

trẻ tuổi, chúng tôi chỉ định làm các xét nghiệm kháng thể ĐTD gồm anti-GAD (glutamic acid decarboxylase antibodies), anti-IAA (Insulin autoantibodies- kháng thể kháng insulin), và anti-ZnT8 (zinc transporter 8 antibodies), xét nghiệm được thực hiện tại Bệnh viện Nhi trung ương và thu được kết quả như trong Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm các tự kháng thể

Test	Giá trị	Khoảng tham chiếu
Anti GAD	5,88UI/ml	< 17UI/ml
Anti IAA	2,5U/ml	< 28U/ml
Anti ZnT8	10,17UI/ml	< 15UI/ml

Vì các kháng thể đều âm tính, nên chúng tôi định hướng bệnh nhân có thể là đái tháo đường thể MODY do có: Tiền sử gia đình đều có bố mẹ mắc ĐTD, khởi phát sớm dưới 25 tuổi, các kháng thể kháng tiểu đảo tụy âm tính. Bệnh nhân được làm xét nghiệm gen tại Trung tâm Gen solution. Xét nghiệm giải trình tự gen được thực hiện bằng hệ thống NextSeq (Illumina-Hoa Kỳ), khảo sát nhóm 30 gen liên quan bệnh đái tháo đường đơn gen. Các biến thể di truyền được khảo sát bao gồm: Đột biến điểm mất đoạn và chèn đoạn ngắn trong vùng mã hoá và vùng lân cận của những gen khảo sát. Kết quả phát hiện có đột biến gen *HNF1A*. Với kết quả này, bệnh nhân được chẩn đoán xác định đái tháo đường thể MODY 3.

<

Hình 1. Kết quả phân tích đột biến gen

Sau khi có chẩn đoán, bệnh nhân được chuyển dần từ phác đồ insulin 4 mũi thành phác đồ insulin 1 mũi phối hợp thuốc viên hạ đường huyết nhóm sulfonylurea, và ức chế DPP4. Kết quả sau 2 tháng, HbA1C giảm từ 11,7% xuống 8,2%, và hiện sau 6 tháng, đường huyết kiểm soát tốt chỉ bằng các thuốc viên hạ đường huyết với mức HbA1C hiện tại là 5,9%.

3. Bàn luận

Bệnh đái tháo đường khởi phát ở tuổi trưởng thành của người trẻ tuổi (MODY) được Fajan mô tả lần đầu vào năm 1975 và được đánh giá là một bệnh tương đối hiếm. Trong các nghiên cứu thuần tập tại châu Âu, tỷ lệ mắc bệnh là 1/10.000 người lớn và 1/23.000 trẻ em [3]. Các bệnh nhân ĐTD này được đặc trưng bởi tình trạng cân nặng dưới ngưỡng hoặc bình thường, tuy nhiên một vài thử nghiệm lâm sàng nhận thấy có khoảng 4,5% bệnh nhân MODY có thừa cân hoặc béo phì và thời gian đầu bị chẩn đoán nhầm thành ĐTD type 2 [4]. Ngược lại, bệnh nhân MODY thiếu cân lại dễ bị chẩn đoán nhầm với ĐTD type 1. Vì vậy, ADA khuyến cáo rằng: Trẻ em hoặc người trẻ tuổi được chẩn đoán ĐTD mà có các đặc điểm không phù hợp với ĐTD type 1 và type 2 thì nên được xét nghiệm di truyền để loại trừ ĐTD đơn gen [5]. Chẩn đoán sớm và thay đổi

phương pháp điều trị có thể giúp cải thiện tiên lượng. Bên cạnh xét nghiệm đường huyết lúc đói và HbA1C thì cần làm thêm xét nghiệm C-peptide và 3 kháng thể GADA, IA2A, ZnT8, tốt nhất là gần thời điểm chẩn đoán. Việc làm các xét nghiệm kháng thể luôn được khuyến cáo để loại trừ ĐTD type 1 [1].

Do bệnh nhân của chúng tôi khởi phát ĐTD ở tuổi trẻ (18 tuổi), BMI bình thường, các kháng thể kháng tế bào beta đảo tuy đều âm tính, gia đình có cả bố và mẹ mắc ĐTD, xét nghiệm di truyền xác nhận đột biến gen *HNF1A* nên chẩn đoán ĐTD đơn gen (MODY3) là phù hợp. Nghiên cứu của Isoma tại Phần Lan, đánh giá các biến chứng mạn tính trên 57 bệnh nhân MODY 3 thấy có đến 13% bệnh nhân có bệnh võng mạc (tăng sinh và không tăng sinh), và 19% bệnh nhân có microalbumin niệu [6]. Bệnh nhân của chúng tôi có biến chứng mắt khá nặng (bong võng mạc cả 2 mắt) có lẽ do được chẩn đoán muộn khi HbA1C tăng tới 11,2%. Lý giải điều này, có thể do triệu chứng ĐTD không rõ, cộng thêm bệnh nhân lại bị cận cả hai mắt nên khi thị lực giảm lại nghĩ là do tăng độ cận. Dù được can thiệp tích cực nhưng tiên lượng lâu dài cũng rất kém, bệnh nhân vẫn có nguy cơ bị mù hoàn toàn hai mắt về sau.

Trong số các dưới nhóm MODY, thì MODY3 (*HNF1A*), là phổ biến nhất. Những bệnh nhân này có sự thay đổi gen mã hóa hepatic nuclear factor 1α,

đóng vai trò quan trọng trong việc chuyển dạng của gen liên quan đến sự phát triển của tế bào β và tiết insulin. Hiện người ta đã phát hiện hơn 400 biến thể *HNF1a* trong gia đình MODY, có trong các cơ quan có nguồn gốc nội bì như gan, thận, tụy, ruột, dạ dày, lách, tuyến ức, tinh hoàn, tế bào sừng và tế bào hắc tố trên da người nhưng *HNF1a* dường như phổ biến trong gan và tụy [7]. *HNF1a* có liên kết với không dưới 222 gen mục tiêu ở gan và 106 gen mục tiêu trong đảo tụy người [8]. *HNF1a* là một yếu tố phiên mã cần thiết cho quá trình tiết Insulin bình thường và duy trì số lượng tế bào beta trong tuyến tụy.

Về sinh lý bệnh, đột biến *HNF1a* sẽ gây giảm tăng sinh tế bào beta, giảm khả năng cảm nhận glucose của tế bào beta và làm suy giảm một số protein vận chuyển glucose (GLUT2 và SGLT2 trong tế bào beta tuyến tụy [9]. GLUT (Glucose transporter) là những phân tử protein giúp vận chuyển glucose từ máu vào trong tế bào, GLUT 2 có ở màng tế bào gan, tụy và ruột. Đột biến *HNF1a* gây giảm GLUT 2 nên gây giảm hấp thu glucose [9]. Khi *HNF1a* bị đột biến, biểu hiện gen đối với SGLT2 (Sodium Glucose cotransporter 2) sẽ bị suy giảm, nên các bệnh nhân MODY 3 sẽ thường có biểu hiện đường niệu trước khi đường huyết tăng cao nhiều. *HNF1a* còn thúc đẩy quá trình phiên mã một số protein liên quan đến ĐTD như dipeptidyl peptidase-IV (DPP4) [10].

Về điều trị, do chủ yếu tác động đến protein vận chuyển và chức năng tế bào beta phần nào vẫn được bảo tồn, các tế bào beta bị giảm khả năng cảm nhận glucose nên nhóm thuốc sulfonylurea (SU) được khuyến cáo vì có tác dụng kích thích tiết Insulin từ tế bào đảo tụy thông qua làm tăng độ nhạy cảm của các tế bào beta tụy với glucose [11]. Thuốc gắn với thụ thể SUR1 (sulfonylurea receptor) trên màng tế bào, gây ức chế dòng kali ra khỏi tế bào bằng cách đóng kênh kali phụ thuộc ATP, nồng độ kali nội bào cao gây mở kênh canxi dẫn đến bài xuất các bọc dự trữ insulin ra màng bào tương. Thuốc chỉ làm tăng tiết insulin do làm tăng giải phóng insulin đã được tổng hợp trước đó mà không làm tăng tổng hợp insulin, vì vậy có hiệu quả trên nhóm bệnh nhân này khi mà chức năng tụy còn bảo

tồn [12]. Hiệu quả của sulfonylurea (SU) trong điều trị được ghi nhận ở nhiều báo cáo lâm sàng. Đặc biệt nhóm bệnh nhân MODY 3 rất nhạy cảm và có đáp ứng rất tốt với SU, nhiều người ngừng được insulin và chuyển hoàn toàn sang SU sau vài tháng [13]. Các khuyến cáo nên bắt đầu điều trị cho bệnh nhân MODY bằng sulfonylurea liều thấp, sẽ tăng liều sulfonylurea khi đường huyết chưa đạt mục tiêu. Tuy nhiên cần lưu ý, MODY không là yếu tố chống lại thừa cân, béo phì nên insulin và SU cho bệnh nhân MODY có thể khiến họ bị tăng cân.

Một số nghiên cứu cho thấy hiệu quả các thuốc ức chế DPP-4 hoặc GLP-1 RA, đặc biệt ở những bệnh nhân bị nhiều đợt hạ đường huyết do dùng SU [14]. Một vài báo cáo lâm sàng cũng ghi nhận thuốc ức chế SGLT-2 có tác dụng trong điều trị MODY 3 nhờ các cơ chế như cải thiện chức năng tế bào beta, tăng độ nhạy insulin [15].

Xét nghiệm gen *HNF1a* ở bệnh nhân của chúng tôi đã phát hiện đột biến dị hợp tử c.317_318insT (p.Leu107ProfsTer81). Gen *HNF1a* nằm trên nhiễm sắc thể số 12, theo phân loại GRCh38 (Genome Reference Consortium Human Build 38 Organism - 2013), ở vị trí 120979085-120979086. Đột biến c.317_318insT (p.Leu107ProfsTer81) này là một dạng đột biến dịch khung, dị hợp. Vị trí codon giữa 317 và 318 chèn thêm nucleotid T, dẫn đến sự thay đổi khung đọc axit amin, làm cho acid amin số 107 từ prolin biến thành mã kết thúc. Đây là đột biến hiếm gặp, làm giảm nghiêm trọng chất lượng của chuỗi acid amin. Sử dụng công cụ tin sinh học VARSOME, chúng tôi thấy rằng đây là PVS1 đa hình có khả năng gây bệnh rất cao (Pathogen Very Strong 1), theo Hiệp hội Di truyền Y khoa Hoa Kỳ (ACMG) đã khuyến nghị [16].

Trường hợp bệnh này được điều trị insulin theo phác đồ basal-bolus trong tháng đầu, sau đó được giảm liều và chuyển về phác đồ tiêm insulin 1 mũi kết hợp với thuốc viên hạ đường huyết và hiện tại thời điểm 6 tháng sau chẩn đoán, bệnh nhân chỉ còn duy trì thuốc viên hạ đường huyết nhóm SU và ức chế DPP4 với HbA1C đạt mục tiêu ở mức 5,9%. Hiện tại bệnh nhân chỉ còn điều trị duy nhất bằng thuốc gliclazide, và đường huyết đạt mục tiêu.

4. Kết luận

Với những bệnh nhân đái tháo đường là trẻ em hoặc người trẻ tuổi, mà có các đặc điểm không phù hợp với ĐTĐ type 1 và type 2, nhất là khi có người thân trong gia đình cũng bị ĐTĐ thì nên làm các xét nghiệm di truyền để xem có phải bị đái tháo đường đơn gen (MODY) hay không. Tuy nhiên, trước đó cần định lượng kháng thể, theo khuyến cáo của ADA, để loại trừ ĐTĐ type 1.

Khi đã có chẩn đoán xác định MODY, cần thiết lập hoặc chuyển đổi phương pháp điều trị thích hợp dựa vào kết quả dưới nhóm. Điều trị đầu tay cho MODY là sulfonylurea liều thấp, đơn trị liệu. Có thể cân nhắc phối hợp với các thuốc ức chế DPP-4 hoặc ức chế SGLT-2 trong một số trường hợp trường hợp cụ thể.

Tài liệu tham khảo

- Naylor R, Philipson LH (2011) *Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young?* Clin Endocrinol (Oxf) 75(4): 422-426. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04049.x
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S (2010) *Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing?* Diabetologia 53(12): 2504-2508. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4.
- Nkongne KM, Nkongne DK, Nkongne TN (2020) *The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY).* Clin Diabetes Endocrinol 6(1): 20. doi: 10.1186/s40842-020-00112-5.
- Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, et al (2018) *Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: The TODAY clinical trial.* Genet Med Off J Am Coll Med Genet 20(6): 583-590. doi: 10.1038/gim.2017.150.
- American Diabetes Association (2019) *Classification and diagnosis of Diabetes: Standards of medical care in diabetes-2020.* Diabetes Care 43(1): S14-S31. doi:10.2337/dc20-S002.
- Isomaa B, Henricsson M, Lehto M et al (1998) *Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes.* Diabetologia 41: 467-473. <https://doi.org/10.1007/s001250050931>.
- Real Hernandez LM, Fan J, Johnson MH, Gonzalez de Mejia E (2015) *Berry phenolic compounds increase expression of hepatocyte nuclear factor-1α (HNF-1α) in caco-2 and normal colon cells due to high affinities with transcription and dimerization domains of HNF-1α.* PLoS ONE 10(9): 0138768. doi:10.1371/journal.pone.0138768.
- Valkovicova T, Skopkova M, Stanik J, Gasperikova D (2019) *Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY.* Endocr Regul 53(2): 110-134. doi: 10.2478/enr-2019-0013.
- Low BSJ, Lim CS, Ding SSL et al (2021) *Decreased GLUT2 and glucose uptake contribute to insulin secretion defects in MODY3/HNF1A hiPSC-derived mutant β cells.* Nat Commun 12(1): 3133. doi: 10.1038/s41467-021-22843-4.
- HNF1A. In: Wikipedia 2023. Accessed February 16, 2023. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=HNF1A&oldid=1132417566>.
- Pearson ER, Velho G, Clark P et al (2001) *beta-cell genes and diabetes: Quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1α and glucokinase mutations.* Diabetes 50(1): 101-107. doi: 10.2337/diabetes. 50.2007. s101.
- Sử dụng hợp lý các sulfamid hạ đường huyết. Accessed April 11, 2023. <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/143>.
- Gordon K, Yao M, Siegel R, Stackpole K (2019) *A Case of a 13-Year-Old Female With Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Identified by School-Based Cardiovascular Screening.* Glob Pediatr Health. 6: 2333794X19874215. doi:10.1177/2333794X19874215.
- Tosur M, Philipson LH (2022) *Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY).* J Diabetes Investig 13(9): 1465-1471. doi:10.1111/jdi.13860.
- Sriravindrarajah A, Fernandes A, Wu T, Hocking S (2021) *The use of SGLT2 inhibitors in achieving glycaemic control in maturity-onset diabetes of the young type 3.* Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. doi:10.1530/EDM-21-0102.
- hnf1a c.317_318insT Insertion (1bp) | hg38. Accessed March 10, 2023. https://varsome.com/variant/hg38/hnf1a%20c.317_318insT?annotation-mode=germline.