

MODY3 Hastalarında *HNF1A* Geni *rs1169288* (A>C) Mutasyonunun Etkilerinin Araştırılması

Deniz KANCA DEMİRCİ^{1,2}, Nurdan GÜL³, Yıldız TÜTÜNCÜ³,
Oğuz ÖZTÜRK², İlhan SATMAN³, Hülya YILMAZ AYDOĞAN^{2*}

¹ Haliç Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi: 05.06.2018

***Sorumlu Yazar e mail:** yilmazh@istanbul.edu.tr

Kabul Tarihi: 24.07.2018

Özet

Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti (MODY) erken başlangıç yaşı, otozomal dominant kalıtım ve pankreatik beta hücre disfonksiyonu ile karakterize monogenik bir diyabet formudur. MODY gelişimi ve klinik profilinden sorumlu tanımlanmış mutasyonlar ve etkileri oldukça heterojendir. Bu amaçla, çalışmamızda *HNF1A* gen mutasyonları ile gelişen MODY3'te etken *HNF1A rs1169288* (c.79A>C, p.I27L) yanlış anlamlı mutasyonunun hastalığın klinik ve biyokimyasal parametreleri üzerine etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışmamızda 79 sağlıklı kontrol ve 75 MODY ön tanılı hastada *HNF1A rs1169288* mutasyonu yeni nesil dizileme ile incelenmiş ve mutasyonun klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisi SPSS (20.0) istatistik programıyla araştırılmıştır. *HNF1A rs1169288* (A>C) mutasyonu genotiplerinin kontrol grubundaki etkileri incelendiğinde mutant-CC genotipi taşıyan bireylerde A alleli taşıyanlara kıyasla Gama glutamil transferaz (GGT) ve hemoglobin düzeylerinin (p=0,014; p=0,027) yüksek; hasta grubunda ise CC genotipi taşıyanlarda normal A alleli taşıyanlara kıyasla başvuru kan şekerinin (BKŞ) yüksek (p=0,016) ve üre düzeyinin düşük (p=0,022) olduğu gözlenmiştir (307,86±28,11 karşı 175,65±25,59). Ancak bu genotipin diğer klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir (p>0.05). Literatür çalışmaları yaygın MODY formlarından biri olan MODY3 için hastalığın klinik tanısını kolaylaştıracak yeterli ayırt edici parametre olmadığı yönündedir. Bu anlamda çalışmamız hastalığın klinik ve biyokimyasal bulgularının anlamlandırılmasına katkı sağlamak ve MODY kliniğinde *HNF1A rs1169288* mutasyonunun serum GGT, hemoglobin, BKŞ ve üre düzeylerinde etkili olabileceğine dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: MODY, HNF1A, rs1169288 (c.79A>C; p.I27L)

Effects of rs1169288 (A>C) Mutation of HNF1A Gene in Patients with MODY3

Abstract

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a monogenic diabetes form that is characterized by early onset age, autosomal dominant inheritance and pancreatic beta cell dysfunction. The identified mutations that are responsible for the development and clinical profile of MODY and the effects of these mutations are highly heterogeneous. For this purpose, we aimed to investigate the effect of *HNF1A* rs1169288 (c.79A>C, p.I27L) missense mutation on the clinical and biochemical parameters of MODY3 which develops with HNF1A gene mutations. In our study, *HNF1A* rs1169288 mutation has been analyzed with next generation sequencing in 79 healthy controls and 75 patients with MODY prediagnosed. The association of the mutation and clinical and laboratory parameters was investigated by SPSS (20.0) statistical program. When the effects of the *HNF1A* rs1169288 (A>C) mutation genotypes are examined in the control group, individuals with mutant CC genotype have higher Gamma Glutamyl Transferase (GGT) and hemoglobin levels ($p=0.014$; $p=0.027$) in comparison with A allele carriers and in the patient group, individuals with CC genotype have higher initial blood glucose (IBG) ($p=0.016$) and lower urine levels ($p=0.022$) in comparison with A allele carriers (307.86 ± 28.11 vs 175.65 ± 25.59). However, no significant effect of this genotype was observed on other clinical and biochemical parameters ($p>0.05$). The literature studies suggest that there are not enough differential parameters to facilitate the clinical diagnosis of MODY3 which is one of the most common forms of MODY. In this context, our study contributes to the understanding of the clinical and biochemical findings of the disease and points out that *HNF1A* rs1169288 mutation can be effective on serum GGT, hemoglobin, IBG and urea levels in MODY clinics.

Keywords: MODY, HNF1A, rs1169288 (c.79A>C; p.I27L)

1. Giriş

Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY) ilk kez Tattersall (1974) tarafından adlandırılan ve ailesel, erken başlangıçlı, insüline bağımlı olmayan, genellikle 25 yaş altı zayıf bireylerde gözlenen, otozomal dominant kalıtmı monogenik bir diyabet formudur [1]. MODY; beta hücre gelişimi, fonksiyonu veya ikisini de etkileyen genlerdeki fonksiyon

kaybı mutasyonları ve buna bağlı olarak gelişen haployetersizlik sonucu ortaya çıkmakta [2], klinik ve genetik olarak heterojen bir karakter sergilemektedir [3]. Tip 1 ve tip 2 diyabet ile örtüşen klinik özellikleri nedeniyle sıklıkla yanlış tanı alan MODY tipi diyabet tüm diyabet vakalarının %1-2'sini oluşturmaktadır [4]. Ancak artan tip 2 diyabet prevalansı ile birlikte MODY prevalansı da artış göstermektedir [1].

MODY genleri, glukoz metabolizmasında, insülin veya glukoz transportunda ve fetal pankreas gelişiminde görev alan diğer genlerin düzenlenmesinde önemli roller üstlenirler [5]. Klinik olarak tanı almış MODY vakalarından MODY1'in görülme sıklığı %2-5, MODY2'nin %7-41 ve MODY3'ün %11-63 olarak belirlenmiştir [6]. MODY vakalarının görülme sıklığı populasyonlar arasında değişiklik göstermekte olup bu durumun genetik ve çevresel etkenlere ek olarak hastaların yanlış tanı alması ve hastalığın tanısına yönelik yaklaşımların yetersiz olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir [7].

MODY'nin beta hücre fonksiyonlarını etkileyen, çoğu transkripsiyon faktörlerini kodlayan, geri kalanı ise glukokinaz ve insülin gibi glukoz metabolizmasında başrol oynayan şu ana kadar tanımlanmış 14 farklı gendeki çok sayıda heterozigot mutasyonun sebep olduğu farklı alt tipleri vardır [8, 9, 10]. Ancak MODY1, MODY2 ve MODY3 diğer MODY alt tiplerine göre daha yaygın olup MODY vakalarının %90'ını oluşturmaktadır [11].

MODY sınıflandırması başlangıç yaşı, tedaviye yanıt durumu, pankreas dışı özellikler, hiperglisemi şiddeti, komplikasyonlar ve tanıya göre gelişen fenotipik çeşitliliğe göre yapılmaktadır. İnfeksiyon, puberte, gebelik ve obezite gibi insülin duyarlılığını etkileyen faktörler MODY'nin başlamasını tetikleyebilir veya MODY hastalarında hiperglisemi şiddetini artırabilir [5].

MODY vakalarının büyük bölümü *GCK*, *HNF4A* ve *HNF1A* genlerindeki yanlış anlamlı ve anlamsız mutasyonlar, promotor, çerçeve kayması ve kırılma noktası mutasyonları ile insersiyon, delesyon ve duplikasyonlardan kaynaklanmaktadır [12]. Glukokinaz pankreatik beta hücrelerinde glukoz sensörü gibi davranarak kan glukoz

düzeyinin düzenlenmesinden ve glukozun glukoz-6-fosfata dönüşümünü katalizleyerek glikolize girmesinden sorumludur [13]. Glukokinaz enziminin gen mutasyonlarıyla gelişen MODY asemptomatik, ılımlı ve ilerleyici olmayan açlık hiperglisemisi ile karakterize olup genelde farmakolojik tedavi gerektirmezken, *HNF1A* ve *HNF4A*'daki mutasyonlarla gelişen MODY alt tipleri ilerleyici insülin salgılama bozuklukları, hiperglisemi ve bu glisemik duruma bağlı gelişen vasküler komplikasyonlarla tanımlanmaktadır [14, 15]. Bu bireylerde geç yaşlarda insülin tedavisine gerek duyulsa bile genelde sülfonilüre tedavisi ile diyabet kontrol altına alınabilmektedir [15].

MODY vakalarının popülasyonlar arasında görülme sıklığı farklı olup [16, 17] *HNF1A* mutasyonları Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'da MODY vakalarının başlıca sebebidir [9]. MODY vakalarının tanımlanabilmesi hem hastaya doğru tedavi protokolünün önerilmesi hem de asemptomatik akrabaların erken teşhisinin sağlanması açısından önemlidir. MODY'de aynı ailede birden fazla farklı gen veya aynı genin farklı mutasyonları ile farklı diyabetik profiller ortaya çıkabilmektedir [18, 19, 20]. Bu sebeple MODY alt tipinin belirlenmesi hasta ve yakınlarında ileride ortaya çıkabilecek diyabetik komplikasyonların riskini azaltmaya da yardımcı olacaktır. Kliniği oldukça heterojen bu diyabet tipinin klinik tanısını kolaylaştırmak üzere hastaların klinik ve biyokimyasal parametreleri incelenerek hastalığa dair klinik bir patern oluşturulması önemlidir. Bu amaçla çalışmamızda MODY genetiğinde etken rol oynadığı düşünülen *HNF1A rs1169288* mutasyonunun MODY3 hastalarındaki klinik ve biyokimyasal bulguları sağlıklı kontrol bireylerle karşılaştırılarak incelenmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Çalışma Grubu

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim

Dalı polikliniklerine veya acil ünitesine başvurmuş vakalardan MODY klinik ön-tanısı yapılmış 75 hasta ve 79 sağlıklı kontrol bireyin dahil edildiği iki örnek grubu kullanılmıştır. Hasta grubu klinik olarak 25 yaş öncesi tanı, aile öyküsü varlığı, soy ağacında iki-üç nesil otozomal dominant kalıtım, bozulmuş insülin sekresyonu, negatif otoimmünite ve ketoasidoz yokluğu parametreleri değerlendirilerek ve sağlıklı kontrol grubu kendisinde ve ailesinde metabolik hastalığı bulunmayan bireylerin arasından seçilerek oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, geçirdiği hastalıklar, kullandığı ilaçlar, cerrahi operasyonlar ve klinik bulguları kapsayan bilgileri başvuru sırasında doldurulan hasta bilgi formu ile elde edilmiştir. 12 saat açlığı takiben gönüllülerin venöz kan örnekleri alınarak ticari kit ile DNA izolasyonu yapılmıştır. Saflığı ve konsantrasyonu uygun olan DNA örneklerinin genetik analizi yeni nesil dizileme yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan onay (20/06/2014 tarihli ve 2014/922 no'lu) ile gerçekleştirilmiştir.

2.2. DNA Dizileme

Kodlayıcı bölgeler ile ekzon-intron sınırını içeren primerler tasarlanarak HNF1A geni long PCR yöntemi ile amplifiye edilmiş, indeksleme primerleri takılarak DNA kütüphanesi hazırlanmış ve Illumina MiSeq yeni nesil dizileme platform flow-cell üzerine hibridize edilerek dizilenmesi sağlanmıştır. Hazırlanan kütüphane MiSeq yeni nesil dizileme platformuna yüklenerek dizileme işlemi gerçekleştirilmiştir.

2.3. İstatistiksel Analiz

Genetik test sonuçları öncelikle biyoinformatik analiz ile doğrulanmış, ardından katılımcıların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularıyla

birlikte SPSS 20.0 paket programında uygun istatistik metotlarla analiz edilmiştir.

Kan basınçları, serum lipid düzeyleri ile vücut kitle indeksi gibi tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında student's t testi; Genotip ve allel karşılaştırmaları, Hardy-Weinberg dengesine uyum gibi niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki kare (χ^2) testi kullanılmıştır. Klinik ve klinik olmayan parametrelerin allellerle karşılaştırılmasında Kikare metodu ve Student's t-testi ikiden fazla değişkenin olduğu genotip karşılaştırmalarında ANOVA testi kullanılmıştır. Gruplar arası risk etkeninin belirlenmesi için güvenlik oranı (OR) ve % 95 güven aralığı (% 95 GA) verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

3. Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen MODY hasta ve kontrol grubuna ait klinik ve biyokimyasal özellikler Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre, gruplar arası yapılan karşılaştırmada hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla aile diyabet hikayesi ($p < 0,001$), bel çevresi ($p < 0,001$), kalça çevresi ($p < 0,001$), bel/kalça oranı ($p < 0,05$), açlık kan şekeri ($p < 0,001$), başvuru kan şekeri ($p < 0,001$), HbA1c ($p < 0,001$), serum TG ($p < 0,05$), ALT ($p < 0,05$), CRP ($p < 0,001$) ve serbest T4 hormon düzeyleri ($p < 0,001$) yüksek iken; kreatinin seviyesi anlamlı ($p = 0,005$) ve serum HDL-kolesterol düzeyi anlamlılığa yakın seviyede düşük ($p = 0,058$) gözlenmiştir (Tablo 1). Serum Total-kolesterol, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik (SKB) ve diastolik (DKB) kan basıncı değerleri, sigara kullanımı ve diğer biyokimyasal değerler ise hasta ve kontrol grupları arasında benzerdir (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma Gruplarının Karakteristik Özellikleri

	Gruplar		P değeri
	Kontrol (n=79)	Hasta (n=75)	
Yaş (yıl)	36,59 ± 1,74	32,13 ± 1,86	0,081
Diyabet Başlama Yaşı (yıl)	-	22,03 ± 1,28	
Cinsiyet (K/E)	41/38	49/26	0,091
Sigara kullanımı (%)	31,0	35,7	0,741
Aile diyabet hikayesi varlığı (%)	31,4	94,3	<0,001
VKİ (kg/m ²)	24,44 ± 0,56	25,77 ± 0,89	0,210
Bel çevresi (cm)	81,29 ± 3,55	97,90 ± 2,11	<0,001
Kalça çevresi (cm)	99,50 ± 1,52	111,65 ± 1,88	<0,001
Bel çevresi / Kalça çevresi	0,82 ± 0,03	0,88±0,01	0,037
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	115,77 ± 1,86	116,35 ± 1,63	0,814
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	74,75 ± 1,43	74,18 ± 1,35	0,771
Glukoz (mg/dl)	89,20 ± 1,18	163,07 ± 8,94	<0,001
Başyuru kan şekeri (mg/dL)	76,50 ± 0,50	205,70 ± 23,78	<0,001
HbA1c (%)	5,51 ± 0,04	7,64 ± 0,24	<0,001
İnsülin (uU/mL)	8,51 ± 2,61	14,32 ± 2,63	0,231
C peptid (ng/mL)	-	2,17 ± 0,17	-
Lipid Profili			
Total-Kolesterol (mg/dL)	198,65 ± 5,60	186,96 ± 5,98	0,156
Trigliserid (mg/dL)	113,55 ± 8,14	153,48 ± 14,62	0,019
HDL-Kolesterol (mg/dL)	51,85 ± 1,69	47,13 ± 1,80	0,058
LDL-Kolesterol (mg/dL)	118,38 ± 4,61	113,73 ± 4,77	0,477
VLDL-Kolesterol (mg/dL)	23,62 ± 1,77	24,86 ± 1,47	0,591
Total kolesterol/ HDL-kolesterol	4,08 ± 0,17	4,40 ± 0,26	0,303
ALT (U/L)	18,23 ± 1,45	24,78 ± 2,20	0,014
AST (U/L)	17,40 ± 0,60	19,37 ± 1,23	0,153
Gama GT (U/L)	16,50 ± 4,03	28,56 ± 5,25	0,236
CRP (mg/dL)	0,43 ± 0,16	5,96 ± 1,07	<0,001
TSH (mIU/L)	2,47 ± 0,48	2,23 ± 0,15	0,635
Serum T3 (pg/mL)	4,17 ± 0,69	3,95 ± 0,54	0,813
Serbest T4 (ng/dL)	11,12 ± 1,20	15,91 ± 0,43	0,001
Ürik asit (mg/dL)	4,73 ± 0,25	4,17 ± 0,29	0,222
Üre (mg/dL)	26,35 ± 1,09	24,34 ± 1,36	0,252
Kreatinin (mg/dL)	0,75 ± 0,02	0,65 ± 0,03	0,005
C peptid/Kreatinin**	-	3,51 ± 0,31	0,140
Mikroalbuminüri	-	86,11 ± 52,20	-
Mikroalbuminüri ≥ 30 mg/gün (%)	-	30,0	1,000
Hemoglobin (g/dL)	13,06 ± 0,25	13,02 ± 0,20	0,969
Hematokrit (%)	38,14 ± 1,20	39,24 ± 0,58	0,353

Gruplar arası önemlilik derecesi student's t testi ile incelenmiştir. Tablodaki değerler X+SEM olarak verilmektedir. n: örnek sayısı.

*Koyu yazılan değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

**C peptid ve Kreatinin değerlerinin kanda ölçülmüştür.

Çalışmamızda incelediğimiz ve varyant genotip gözlenen *HNFI A rs1169288 (A>C)* mutasyonuna ait genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg Eşitliği'ne (HWE) uyduğu belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. *HNFI A* Mutasyon Genotiplerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

<i>HNFI A</i> mutasyonları	Genotip	Kontrol (n=79)	Hasta (n=75)
rs1169288 A>C	AA	22,8 (18)	30,7 (23)
	CC	16,5 (13)	21,3 (16)
	AC	60,8 (48)	48,0 (36)
Genotip %(n)	A	53,2 (84)	54,7 (82)
	C	46,8 (74)	45,3 (68)
Alleller %(n)	A	53,2 (84)	54,7 (82)
	C	46,8 (74)	45,3 (68)
HWE		0,051	0,784

Gruplar arası önemlilik derecesi Kikare testi ile incelenmiştir. Tablodaki değerler örnek sayısı ve yüzde olarak verilmiştir. n: örnek sayısı, HWE: Hardy-Weinberg eşitliği.

HNFI A geni ekzon 1'de yer alan *rs1169288 (A>C)* varyasyonunun gruplar arası dağılımı incelendiğinde kontrol grubunda normal A allel frekansı %53,2 ve mutant C allel frekansı %46,8 iken, hasta grubunda bu dağılımların sırasıyla %54,7 ve %45,3 olduğu tespit edilmiştir. *HNFI A rs1169288 (A>C)* allel dağılımları hasta ve kontrol gruplarında benzerdir ($p>0,05$).

3.1. *HNFI A rs1169288 (c.79A>C, p.Ile27Leu)* Genotiplerinin Kontrol ve Hasta Gruplarında Biyokimyasal ve Klinik Parametreler Üzerine Etkisi

HNFI A rs1169288 (A>C) genotiplerinin kontrol ve hasta gruplarında biyokimyasal ve klinik parametreler üzerine etkisi incelendiğinde kontrol grubunda mutant CC genotipini taşıyan bireylerde A allel taşıyıcılarına kıyasla GGT enzim düzeyi ($p=0,014$) ile hemoglobin ($p=0,027$) düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede **yüksek** olduğu gözlenmiştir (GGT: $27,67 \pm 6,94$ karşı $9,80 \pm 1,02$ ve Hb: $14,18 \pm 0,56$ karşı $12,79 \pm 0,25$) (Tablo 3).

Tablo 3. HNF1A *rs1169288* (A>C) Genotiplerinin Kontrol Grubunda Biyokimyasal ve Klinik Parametreler Üzerine Etkisi

Kontrol	Rs1169288					P1	P2
	AA n=18	CC n=13	AC n=48	CC/AC n=74	AA/AC n=84		
VKİ (kg/m ²)	24,85 ± 1,10	25,51 ± 1,55	24,02 ± 0,71	24,33 ± 0,65	24,24 ± 0,60	0,695	0,408
Bel çevresi (cm)	85,67 ± 14,35	84,00 ± 8,02	80,44 ± 3,30	81,33 ± 3,01	81,75 ± 3,96	0,793	0,804
Kalça çevresi (cm)	103,00 ± 4,16	100,00 ± 2,00	98,78 ± 1,97	99,08 ± 1,53	99,83 ± 1,79	0,300	0,966
Bel/Kalça çevresi	0,83 ± 0,11	0,84 ± 0,07	0,81 ± 0,02	0,82 ± 0,02	0,82 ± 0,03	0,961	0,728
SKB (mmHg)	115,00 ± 2,09	120,00 ± 7,56	115,00 ± 2,35	116,03 ± 2,39	115,00 ± 1,75	0,814	0,337
DKB (mmHg)	77,54 ± 1,58	73,13 ± 5,42	74,00 ± 1,87	73,82 ± 1,82	75,05 ± 1,41	0,130	0,632
Glikoz (mg/dL)	89,93 ± 2,34	89,40 ± 2,89	88,88 ± 1,57	88,98 ± 1,37	89,16 ± 1,30	0,737	0,943
HbA1c (%)	5,54 ± 0,58	5,51 ± 1,00	5,50 ± 0,06	5,50 ± 0,05	5,51 ± 0,04	0,610	0,996
BKŞ (mg/dL)	76,00	-	77,00	77,00	76,50 ± 0,50	-	-
İnsülin (µU/mL)	0,00	4,68	10,27 ± 3,01	9,58 ± 2,70	8,99 ± 2,91	-	-
Lipid Profili							
Total-K (mg/dL)	194,80 ± 7,64	200,56 ± 12,58	199,57 ± 8,19	199,78 ± 6,92	198,27 ± 6,28	0,712	0,880
TG (mg/dL)	103,65 ± 16,08	125,27 ± 19,63	114,28 ± 10,90	116,65 ± 9,47	111,24 ± 8,98	0,500	0,527
HDL-K (mg/dL)	54,73 ± 3,16	49,91 ± 5,97	51,21 ± 1,96	50,92 ± 1,98	52,23 ± 1,67	0,338	0,612
LDL -K (mg/dL)	113,43 ± 6,71	125,36 ± 10,94	118,43 ± 6,28	119,96 ± 5,42	116,98 ± 4,84	0,530	0,482
VLDL -K (mg/dL)	21,60 ± 3,30	23,78 ± 3,58	24,35 ± 2,49	24,22 ± 2,08	23,59 ± 2,01	0,536	0,967
TK/HDL	3,92 ± 0,41	4,34 ± 0,35	4,07 ± 0,21	4,13 ± 0,18	4,03 ± 0,19	0,605	0,482
ALT (U/L)	17,42 ± 3,45	21,57 ± 2,18	17,81 ± 1,84	18,52 ± 1,56	17,69 ± 1,63	0,743	0,357
AST (U/L)	16,31 ± 1,15	18,14 ± 0,01	17,70 ± 0,84	17,78 ± 0,70	17,28 ± 0,68	0,283	0,621
GGT (U/L)	-	27,67 ± 6,94	9,80 ± 1,02	16,50 ± 4,03	9,80 ± 1,02	-	0,014
CRP (mg/dL)	0,08 ± 0,07	0,30 ± 0,21	0,52 ± 0,22	0,48 ± 0,18	0,46 ± 0,20	0,454	0,722
TSH (µIU/mL)	1,84 ± 0,41	4,08 ± 2,45	2,21 ± 0,33	2,63 ± 0,59	2,12 ± 0,27	0,515	0,451
sT3 (pg/mL)	2,62	5,31 ± 0,84	3,80 ± 1,19	4,56 ± 0,74	3,41 ± 0,79	-	0,210
sT4 (ng/dL)	8,49 ± 3,61	13,92 ± 1,57	10,80 ± 1,59	11,61 ± 1,26	10,33 ± 1,44	0,353	0,110
Ürik asit (mg/dL)	5,03 ± 0,56	5,20 ± 0,72	4,43 ± 0,31	4,63 ± 0,29	4,62 ± 0,27	0,507	0,390
Üre (mg/dL)	24,69 ± 1,37	26,00 ± 2,92	27,25 ± 1,63	27,03 ± 1,43	26,40 ± 1,19	0,244	0,905
Kreatinin (mg/dL)	0,76 ± 0,05	0,84 ± 0,05	0,73 ± 0,03	0,75 ± 0,02	0,74 ± 0,02	0,876	0,127
Hb (g/dL)	12,85 ± 0,52	14,18 ± 0,56	12,77 ± 0,29	13,07 ± 0,28	12,79 ± 0,25	0,764	0,027
Hct (%)	33,04 ± 5,70	42,98 ± 1,78	38,21 ± 0,87	39,16 ± 0,86	37,17 ± 1,32	0,346	0,070

Tablodaki değerler X±SEM olarak verilmiştir. 3 değişkenli genotip ve biyokimyasal/metabolik karşılaştırmalar ANOVA testi ile, 2 değişkenli allel ve biyokimyasal/metabolik karşılaştırmalar ise student's t testi ile yapılmıştır. P1: AA karşı C, P2: CC karşı A

*Koyu yazılan değerler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

n: örnek sayısı, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, HbA1c: Glikozile Hemoglobün, BKŞ: Başvuru kan şekeri, Total-K: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K: HDL-kolesterol, LDL-K: LDL-kolesterol, VLDL-K: VLDL-kolesterol, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Transaminaz, GGT: Gama glutamil transferaz, CRP: C reaktif protein, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT3: Serum T3, sT4: Serbest T4, Hb: Hemoglobün, Hct: Hematokrit

HNF1A rs1169288 (A>C) genotiplerinin hasta grubundaki etkileri incelendiğinde ise mutant CC genotipine sahip bireylerde normal A alleli taşıyanlara kıyasla başvuru kan şekeri istatistiksel olarak anlamlı seviyede **yüksek** (p=0,016) iken, üre seviyeleri **düşük** (p=0,022) gözlenmiştir (BKŞ: 307,86 ± 28,11 karşı 175,65 ± 25,59 ve üre: 18,02 ± 2,46

karşı $25,86 \pm 1,52$). Ancak bu genotipin diğer klinik ve biyokimyasal parametreler üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. *HNFI*Ars1169288 (A>C) Genotiplerinin Hasta Grubunda Biyokimyasal ve Klinik Parametreler Üzerine Etkisi

MODY Hasta	Rs1169288					P1	P2
	AA n=23	CC n=16	AC n=36	CC/AC n=68	AA/AC n=82		
Yaş	35,63 ± 3,25	31,94 ± 3,09	29,99 ± 2,97	30,59 ± 2,25	32,19 ± 2,22	0,213	0,948
DBY	22,78 ± 2,26	24,81 ± 2,40	20,31 ± 1,98	21,69 ± 1,57	21,27 ± 1,49	0,698	0,261
VKİ (kg/m ²)	27,92 ± 1,73	27,38 ± 2,06	23,94 ± 1,15	24,87 ± 1,02	25,39 ± 0,99	0,120	0,384
Bel çevresi (cm)	99,33 ± 3,85	95,86 ± 4,78	98,00 ± 3,13	97,32 ± 2,57	98,50 ± 2,39	0,672	0,609
Kalça çevresi (cm)	112,78 ± 4,07	113,00 ± 4,09	110,33 ± 2,52	111,18 ± 2,12	111,25 ± 2,16	0,707	0,704
Bel/Kalça çevresi	0,88 ± 0,03	0,85 ± 0,02	0,89 ± 0,02	0,88 ± 0,02	0,89 ± 0,02	0,761	0,227
SKB (mmHg)	121,00 ± 3,88	118,23 ± 3,63	113,10 ± 1,81	114,69 ± 1,70	115,80 ± 1,85	0,090	0,538
DKB (mmHg)	77,67 ± 2,58	74,46 ± 2,67	72,24 ± 1,93	72,93 ± 1,56	74,09 ± 1,58	0,124	0,910
Glikoz (mg/dL)	177,95 ± 17,42	173,67 ± 22,41	148,34 ± 10,91	156,43 ± 10,31	160,08 ± 9,65	0,269	0,533
HbA1c (%)	7,92 ± 0,41	8,38 ± 0,72	7,12 ± 0,26	7,51 ± 0,29	7,44 ± 0,23	0,420	0,233
BKŞ (mg/dL)	289,25 ± 72,42	307,86 ± 28,11	140,69 ± 17,47	187,13 ± 23,17	175,65 ± 25,59	0,098	0,016
İnsülin (µU/mL)	9,63 ± 6,33	21,23 ± 6,27	11,87 ± 2,44	15,43 ± 2,91	11,24 ± 2,39	0,396	0,170
C peptid (ng/mL)	2,11 ± 0,20	2,82 ± 0,66	1,95 ± 1,17	2,21 ± 0,24	2,02 ± 0,13	0,786	0,262
Lipid Profili							
Total-K (mg/dL)	185,05 ± 10,74	200,31 ± 16,47	182,86 ± 7,76	187,90 ± 7,28	183,75 ± 6,29	0,825	0,277
TG (mg/dL)	169,24 ± 22,86	183,29 ± 50,16	129,91 ± 14,38	146,59 ± 18,55	145,20 ± 12,65	0,480	0,472
HDL-K (mg/dL)	46,73 ± 2,60	46,65 ± 4,62	47,63 ± 2,82	47,34 ± 2,38	47,25 ± 1,95	0,875	0,894
LDL -K (mg/dL)	110,23 ± 8,31	127,73 ± 11,11	109,70 ± 6,78	115,33 ± 5,87	109,91 ± 5,20	0,623	0,126
VLDL -K (mg/dL)	28,93 ± 3,14	22,48 ± 3,43	23,28 ± 1,71	23,05 ± 1,55	25,45 ± 1,63	0,064	0,423
TK/HDL	4,36 ± 0,32	4,26 ± 0,36	4,48 ± 0,49	4,42 ± 0,36	4,43 ± 0,31	0,925	0,795
ALT (U/L)	25,65 ± 3,22	24,75 ± 6,33	24,10 ± 2,85	24,33 ± 2,87	24,79 ± 2,11	0,778	0,995
AST (U/L)	19,29 ± 2,05	17,69 ± 2,72	20,58 ± 1,81	19,41 ± 5,54	20,03 ± 1,34	0,964	0,396
GGT (U/L)	42,71 ± 16,33	21,00 ± 7,16	25,33 ± 5,02	23,60 ± 4,07	31,74 ± 6,81	0,112	0,361
CRP (mg/dL)	4,95 ± 0,87	4,81 ± 1,69	7,64 ± 2,44	6,59 ± 1,66	6,30 ± 1,30	0,461	0,565
TSH (uIU/mL)	2,28 ± 0,35	2,46 ± 0,24	2,08 ± 0,18	2,21 ± 0,15	2,17 ± 0,18	0,812	0,403
sT3 (pg/mL)	4,74 ± 0,39	3,60	3,30 ± 1,16	3,38 ± 0,83	4,02 ± 0,64	0,242	-
sT4 (ng/dL)	16,72 ± 0,67	15,54 ± 0,74	15,49 ± 0,75	15,50 ± 0,54	16,02 ± 0,52	0,185	0,643
Ürik asit (mg/dL)	4,54 ± 0,42	3,34 ± 0,57	4,37 ± 0,53	3,94 ± 0,38	4,46 ± 0,33	0,325	0,095
Üre (mg/dL)	24,03 ± 2,73	18,02 ± 2,46	27,03 ± 1,79	24,49 ± 1,57	25,86 ± 1,52	0,878	0,022
Kreatinin (mg/dL)	0,73 ± 0,05	0,58 ± 0,04	0,64 ± 0,04	0,62 ± 0,03	0,67 ± 0,03	0,063	0,159
Albüminüri (mg/dL)	186,96 ± 147,03	15,37 ± 5,90	45,90 ± 21,78	31,81 ± 12,21	116,43 ± 74,18	0,312	0,382
Hb (g/dL)	13,37 ± 0,28	12,87 ± 0,48	12,87 ± 0,30	12,87 ± 0,25	13,06 ± 0,21	0,236	0,686
Hct (%)	39,86 ± 0,82	39,52 ± 1,27	38,72 ± 0,93	38,95 ± 0,75	39,17 ± 0,65	0,468	0,807

Tablodaki değerler X±SEM olarak verilmiştir, 3 değişkenli genotip ve biyokimyasal/metabolik karşılaştırmalar ANOVA testi ile, 2 değişkenli allel ve biyokimyasal/metabolik karşılaştırmalar ise student's t testi ile yapılmıştır. P1: AA karşı C, P2: CC karşı A

*Koyu yazılan değerler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

n: örnek sayısı, DBY: Diyabet başlama yaşı, VKİ : Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, HbA1c: Glikozile Hemoglobin, BKŞ: Başvuru kan şekeri, Total-K: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K: HDL-kolesterol, LDL-K: LDL-kolesterol, VLDL-K: VLDL-kolesterol, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Transaminaz, GGT: Gama glutamil transferaz, CRP: C reaktif protein, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, sT3: Serum T3, sT4: Serbest T4, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit

4. Tartışma

Hepatosit nükleer faktör 1-alfa geninde (*HNF1A*) lokalize ***rs1169288*** (*c.79A>C, p.Ile27Leu*) mutasyonu daha önce İspanya, İngiltere, İtalya, İsveç, Almanya, Avusturya, Finlandiya, Çek Cumhuriyeti, Japonya, Brezilya, Norveç, Amerika, Portekiz, Çin, Hindistan gibi çok sayıdaki popülasyon çalışmasında incelenerek MODY hastalarında tespit edilmiştir [21-34]. Çalışmamızda *HNF1A rs1169288 (A>C)* nadir alleli çalışma gruplarında gözlenmiş, ancak dağılımları arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0,05$).

Ülkemizde ise Köse (2015) tarafından TEKHARF çalışma grubuna dahil olmuş bireylerde yapılan çalışmada, projemizde incelenen ***rs1169288*** (*p.Ile27Leu*) mutasyonunun kardiyovasküler hastalarda risk parametreleri ile ilişkisi incelenmiş, ***rs1169288*** (*p.Ile27Leu*) varyantı tüm grupta ($p=0,04$) ve kadınlarda ($p=0.025$) dislipidemi ve erkeklerde koroner kalp hastalığı ($p=0,05$) ile ilişkili bulunmuştur. *HNF1A rs1169288 (A>C)* varyantının, gerek TEKHARF tüm grup gerekse alt gruplarda kardiyovasküler risk parametresi olarak kabul edilen birçok parametre ile ilişkili olduğu görülmüştür [35].

1420 MODY ailesinde tanımlanan 517 *HNF4A* ve *HNF1A* mutasyonundan *HNF1A* mutasyonlarının daha yaygın (1247 ailede 414 *HNF1A*'ya karşı 173 ailede 103 *HNF4A* mutasyonu) olduğu görülmüştür [12]. İngiltere'de MODY 1-5 alt tiplerinden sorumlu gen varyasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada ise 116 MODY ailesinde en yaygın etkenin *HNF1A* mutasyonları olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar MODY hastalarında bizim projemizde de incelenen ***rs1169288*** (*p.Ile27Leu*) mutasyonunu tespit etmiştir. Ancak ***rs1169288*** (*p.Ile27Leu*) varyasyonunda hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir [22].

HNF1A rs1169288 yanlış anlamlı mutasyonu genin dimerizasyon domaininde yer almakta olup fonksiyon kaybına ve buna bağlı olarak insülin sekresyonunda ve hedef genlerin anlatımında azalmaya yol açmaktadır [22, 36].

HNFI1A mutasyonları ailesel erken başlangıçlı diyabet vakalarının en yaygın nedeni olarak gösterilmektedir. Alman-Avusturya veri bankasından (DPV database) sağlanan ve pediatrik tip 2 diyabet olarak tanı alan hastalarda yapılan bir çalışmada *HNFI1A rs1169288* (*p.Ile27Leu*) mutasyonu tespit edilmiştir [33]. *HNFI1A rs1169288* (*p.Ile27Leu*) mutasyonu Batı Hint popülasyonunda geç başlangıçlı diyabet ve Güney Brezilya popülasyonunda Ranade ve ark.'nın (2010) çalışmasında olduğu gibi aşırı kilolu ve obez diyabet ile ilişkili bulunmuştur [37, 38]. *HNFI1A rs1169288* mutasyonu Çin'de ve İran'da ise erken başlangıçlı tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur [39-40].

HNFI1A rs1169288 (*p.Ile27Leu*), *rs1800574* (*p.Ala98Val*) ve *rs2464196* (*p.S487N*) varyantlarının bozulmuş glukoz toleransı ve artmış tip 2 diyabet riski ile ilişkisi tutarsız olup varyant taşıyan disglisemik bireylerde VKI değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Japon tip 2 diyabet hastalarında yapılan bir çalışmada bu durumun kilo ile ilişkisi incelenmiş ve *HNFI1A rs1169288* (*p.Ile27Leu*) varyantının 27L allelini taşımanın normal kilolu bireylerde tip 2 diyabet risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiş ancak VKI ile ilişkili bulunamamıştır [28].

MODY kliniğinde kullanılan biyobelirteçler arasında yer alan CRP düzeylerinin (CRP<3 mg/dL karşı CRP≥3 mg/dL) incelenen gen bölgeleri ile ilişkisi incelendiğinde *HNFI1A rs1169288* mutasyonu için CRP düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı (p=0,044) ve düşük bulunmuştur. Yüksek CRP düzeylerinde ise homozigot mutasyon sıklığının düşük olduğu gözlenmektedir. Projemizin bulguları literatürde önerilen parametreler arasından düşük CRP düzeylerinin MODY3 için ayırt edici olduğunu doğrular niteliktedir. Bununla birlikte, MODY hasta sayısı artırılarak, MODY kesin tanısı tüm gen MODY sorumlu genlerin dizi analiziyle doğrulanarak ve çalışma grubuna tip 1 ve tip 2 diyabet vakaları da eklenerek CRP ve biyokimyasal parametrelerin hastalığın tanısında kullanılabilecek biyobelirteç değeri kazanmasını sağlayacak araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, **kontrol** grubunda *HNF1A rs1169288 (A>C)* homozigot mutant CC genotipli bireylerde yüksek GGT ve Hb düzeyleri ile ilişkilidir. **MODY hasta** grubunda ise *HNF1A rs1169288 (A>C, p.I27L)* mutant CC genotipine sahip bireylerde normal A alleli taşıyanlara kıyasla başvuru kan şekeri istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek iken ($p=0,016$), üre seviyeleri düşük ($p=0,022$) gözlenmiştir. Bu nedenle bulgularımızın, *HNF1A rs1169288 (p.I27L)* mutasyonunun yüksek kan glukoz düzeyleri ile ilişkisi göz önüne alındığında literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

5. Sonuçlar

MODY3 (HNF1A-MODY) yaygın MODY formlarından biri olmasına rağmen, literatür çalışmaları hastalığın klinik tanısını kolaylaştıracak yeterli ayırt edici parametre olmadığı yönündedir. Bu anlamda çalışmamız hastalığın klinik ve biyokimyasal bulgularının anlamlandırılmasına katkı sağlamak ve MODY kliniğinde *HNF1A* geni *rs1169288 (A>C)* mutasyonunun serum gama glutamil transferaz, hemoglobin, başvuru kan şekeri, üre ve CRP düzeylerinde etkili olabileceğine dikkat çekmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 44381

Kaynaklar

- [1] McDonald, T.J. ve Ellard, S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Annals of Clinical Biochemistry*, 50(5), (2013), 403–415.
- [2] Nakhla, M. ve Polychronakos, C. Monogenic and Other Unusual Causes of Diabetes Mellitus. [Pediatric Clinics of North America](#), 52, (2005), 1637– 1650.

- [3] Velho, G. ve Froguel, P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *European Journal of Endocrinology*, 138, (1998), 233-239.
- [4] Yılmaz-Ağladıoğlu, S., Aycan, Z., Çetinkaya, S., Baş, V.N., Önder, A., Peltek-Kendirici, H.N. ve ark. Maturity onset diabetes of youth (MODY) in Turkish children: sequence analysis of 11 causative genes by next generation sequencing. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 29(4), (2016), 487-496.
- [5] Atabek, M.E. ve Kurtoglu, S. Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diabeti. *Turkish Journal Of Medical Sciences*, 24, (2004), 167-172.
- [6] Javadi, M., Rafatpanah, H., Taghavi, S. M., Tavakolafshari, J., Ganjali, R., Valizadeh, N. ve ark. Analysis of the glucokinase gene in Iranian families with maturity onset diabetes of the young. *Journal of Diabetes Mellitus*, 03(04), (2013), 192-198. doi:10.4236/jdm.2013.34029
- [7] Covantev, S., Chiriac, A., Perciuleac, L. ve Zozina, V. Maturity onset diabetes of the young: Diagnosis and treatment options, 5(4), (2016), e0402 doi: 10.15275/rusomj.2016.0402
- [8] Kahn, C.R., Weir, G.C., King, G.L., Moses, A.C., Smith, R.J. ve Jacobson, A.M. *Joslin's Diabetes mellitus*. 14. Baskı. (2005). Chapter 22: Genetics of Type 2 Diabetes Lippincott Williams and Wilkins, sf 371-392.
- [9] Kim, S.H. Maturity-onset diabetes of the young: what do clinicians need to know? *Diabetes Metab J.*, 39, (2015), 468-77.
- [10] Prudente, S., Jungtrakoon, P., Marucci, A., Ludovico, O., Buranasupkajorn, P., Mazza, T. ve ark. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus. *Am J Hum Genet*, 97(1), (2015), 177-185. doi:10.1016/j.ajhg.2015.05.011
- [11] Ovsyannikova, A.K., Rymar, O.D., Shakhtshneider, E.V., Klimontov, V.V., Korableva, E.A., Myakina, N.E. ve Voevoda, M.I. ABCC8-Related Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY12): Clinical Features and Treatment Perspective. *Diabetes Ther*, 7(3), (2016), 591-600. doi:10.1007/s13300-016-0192-9
- [12] Colclough, K., Bellanne-Chantelot, C., Saint-Martin, C., Flanagan, S.E., ve Ellard, S. Mutations in the Genes Encoding the Transcription Factors Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha and 4 Alpha in Maturity-Onset Diabetes of the Young and Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Hum Mutat*, 34, (2013), 669-685.
- [13] Negahdar, M., Aukrust, I., Molnes, J., Solheim, M.H., Johansson, B.B., Sagen, J.V. ve ark. GCK-MODY diabetes as a protein misfolding disease: The mutation R275C promotes protein misfolding, self-association and cellular degradation. *Biochim Biophys Acta*, Nov; 1822(11), (2012), 1705-15. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.07.005.
- [14] Hattersley, A.T ve Patel, K.A. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*, 60, (2017), 769-777. doi 10.1007/s00125-017-4226-2

- [15] Gardner, D.S. ve Tai, E.S. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes*, 5, (2012), 101-108. doi:10.2147/DMSO.S23353
- [16] Juszcak, A. ve Owen, K. Identifying subtypes of monogenic diabetes. *Diabetes Manage*, 4(1), (2014), 49–61.
- [17] Kleinberger, J.W. ve Pollin, T.I. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep*, 15(12), (2015), 110. doi:10.1007/s11892-015-0681-7
- [18] Beijers, H. J., Losekoot, M., Odink, R. J. ve Bravenboer, B. Hepatocyte nuclear factor (HNF)1A and HNF4A substitution occurring simultaneously in a family with maturity-onset diabetes of the young. *Diabet Med*, 26(11), (2009), 1172-1174. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02855.x
- [19] Forlani, G., Zucchini, S., Di Rocco, A., Di Luzio, R., Scipione, M., Marasco, E. ve ark. Double heterozygous mutations involving both HNF1A/MODY3 and HNF4A/MODY1 genes: a case report. *Diabetes Care*, 33(11), (2010), 2336-2338. doi:10.2337/dc10-0561
- [20] Lopez-Garrido, M.P., Herranz-Antolin, S., Alija-Merillas, M.J., Giralt, P. ve Escribano, J. Co-inheritance of HNF1a and GCK mutations in a family with maturity-onset diabetes of the young (MODY): implications for genetic testing. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 79(3), (2013), 342-347. doi:10.1111/cen.12050
- [21] Estalella, I., Rica, I., Perez de Nanclares, G., Bilbao, J.R., Vazquez, J.A., San Pedro, J.I. ve ark. Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 67(4), (2007), 538-546. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02921.x
- [22] Ellard, S. Hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF-1-alpha) mutations in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat*, 16, (2000), 377-385.
- [23] Gragnoli, C., Lindner, T., Cockburn, B.N., Kaisaki, P.J., Gragnoli, F. ve Marozzi, G. ve ark. Maturity-Onset Diabetes of the Young Due to a Mutation in the Hepatocyte Nuclear Factor-4a Binding Site in the Promoter of the Hepatocyte Nuclear Factor-1a Gene. *Diabetes*, 46, (1997), 1648-1651.
- [24] Bonnycastle, L.L., Willer, C.J., Conneely, K.N., Jackson, A.U. Burrell, C.P., Watanabe, R.M., ve ark. Common Variants in Maturity-Onset Diabetes of the Young Genes Contribute to Risk of Type 2 Diabetes in Finns. *Diabetes*, 55, (2006), 2534–2540.
- [25] Holmkvist, J., Almgren, P., Lyssenko, V., Lindgren, C.M., Eriksson, K.F., Iso-maa, B. ve ark. Common Variants in Maturity-Onset Diabetes of the Young Genes and Future Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 7, (2008), 1738–1744.
- [26] Pruhova, S., Ek, J., Lebl, J., Sumnik, Z., Saudek, F., Andel, M., ve ark. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4alpha, GCK and HNF-1alpha. *Diabetologia*, 46(2), (2003), 291-295. doi:10.1007/s00125-002-1010-7

- [27] Ryffel, G.U. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *Journal of Molecular Endocrinology*, 27, (2001), 11–29.
- [28] Morita, K., Saruwatari, T., Tanaka, T., Oniki, K., Kajiwara, A., Otakeb, K.K., Ogatab, Y. ve ark. Associations between the common HNF1A gene variant p.I27L (rs1169288) and risk of type 2 diabetes mellitus are influenced by weight. *Diabetes & Metabolism*, (2014), 4 pages.
- [29] Giuffrida, F.M.A., Furuzawa, G.K., Kasamatsu, T.S., Oliveira, M.M., Reis, A.F. ve Dib S.A. HNF1A gene polymorphisms and cardiovascular risk factors in individuals with late-onset autosomal dominant diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology*, 8(28), (2009), 9 pages. doi:10.1186/1475-2840-8-28
- [30] Eide, S.A., Raeder, H., Johansson, S., Midthjell, K., Sovik, O., Njolstad, P.R. ve ark. Prevalence of HNF1A (MODY3) mutations in a Norwegian population (the HUNT2 Study). *Diabet. Med.*, 25, (2008), 775–781. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02459.x
- [31] Reiner, A.P., Barber, M.J., Guan, Y., Ridker, P.M., Lange, L.A., Chasman, D.I., ve ark. Polymorphisms of the HNF1A gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha are associated with C-reactive protein. *Am J Hum Genet.*, 82(5), (2012), 1193-201. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.03.017.
- [32] Najmi, L.A., Aukrust, I., Flannick, J., Molnes, J., Burt, N., Molven, A. ve ark. Functional Investigations of HNF1A Identify Rare Variants as Risk Factors for Type 2 Diabetes in the General Population. *Diabetes*, 66, (2017), 335–346. doi: 10.2337/db16-0460
- [33] Radha, V., Ek, J., Anuradha, S., Hansen, T., Pedersen, O. ve Mohan, V. Identification of Novel Variants in the Hepatocyte Nuclear Factor-1 Gene in South Indian Patients with Maturity Onset Diabetes of Young. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, (2009), 1959–1965.
- [34] Zhang, M., Zhou, J.J., Cui, W., Li, Y., Yang, P., Chen, X. ve ark. Molecular and phenotypic characteristics of maturity-onset diabetes of the young compared with early onset type 2 diabetes in China. *Journal of Diabetes*, 7, (2015), 858–863.
- [35] Köse, T. Türk Popülasyonunda HNF1A Gen Mutasyonlarının Araştırılması. DETAE Genç Araştırmacılar Toplantısı. Kongre kitapçığı, (2015), sf 27.
- [36] Rowley, C.W., Stolach, L.J., Divine, J.K., McCaul, S.P. and Simon, T.C. Mechanisms of mutual functional interactions between HNF-4a and HNF-1a revealed by mutations that cause maturity onset diabetes of the young. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290, (2006), G466-G475. doi: 10.1152/ajpgi.00431.2005

- [37] Ranade S.S., Deobagkar, D.N. ve Deobagkar, D. D. Identification of I27L polymorphism in the HNF1A gene in Western Indian population with late onset of diabetes. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 30(4), (2010), 226-229.
- [38] Bonatto, N., Nogaroto, V., Svidnicki, P.V., Milléo, F.Q., Grassioli, S., Almeida, M.C., ve ark. Variants of the HNF1A gene: A molecular approach concerning diabetic patients from southern Brazil. *Genetics and Molecular Biology*, 35(4), (2012), 737-740.
- [39] Moghbeli, M., Naghibzadeh, B., Ghahraman, M., Fatemi, S., Taghavi, M., Vakil, R. ve ark. Mutations in HNF1A Gene are not a Common Cause of Familial Young-Onset Diabetes in Iran. *Ind J Clin Biochem*, 33(1), (2018), 91-95.
- [40] Yang, Y., Zhou, T.C., Liu, Y.Y., Li, X., Wang, W.X., Irwin, D.M. ve Zhang, Y.P. Identification of HNF4A Mutation p.T130I and HNF1A Mutations p.I27L and p.S487N in a Han Chinese Family with Early-Onset Maternally Inherited Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*, (2016), Article ID: 3582616. doi:10.1155/2016/3582616

