

DİABETES MELLİTUS İLE İLİŞKİLİ GENETİK FAKTÖRLER GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS

Melikenur TÜRKOL¹, Türker BİLGİN²

Özet

Diabetes Mellitus (DM) pankreastaki beta hücrelerinden yeterince insülin salgılanamaması veya salgılanan insülinin yeterli derecede kullanılamaması sonucu oluşan kronik metabolizma bozukluğu hastalığı şeklinde tanımlanmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonunun sınıflandırılmasına göre diyabet; Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gestasyonel DM ve diğer özel DM şeklinde dört ayrı tipe ayrılmaktadır. Dördüncü grup; beta hücre işlevinde genetik kusurlar veya tek gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan, insülin salınımındaki bozukluk ile karakterize edilen heterojen hastalık grubu ‘monogenik diyabet’ şeklinde de tanımlanmaktadır. Monogenik diyabetler içerisinde en sık gözlenen ise MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) olarak bilinen Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet’tir. DM’nin doğru sınıflandırılması, doğru tanı ve bu sayede en uygun tedavi yöntemlerini mümkün kılmaktadır. DM ilişkili genetik etmenlerin aydınlatılmasında; ikiz çalışmaları, aile çalışmaları, toplum çalışmaları, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve aday genlerde mutasyon taramaları yapılarak ilişkili genler belirlenmektedir. DM ilişkili genetik ve genetik olmayan faktörlerin belirlenmesi yönetilmesi güç olan bu hastalık için yeni tedavi hedeflerinin tespit edilmesi açısından da önem arz etmektedir. Bu derleme çalışmasında bugüne kadar ki çalışmalarda tespit edilmiş olan DM ilişkili genetik faktörler üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Genetik, Mutasyon

1 İstanbul Esenyurt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü- İstanbul / ORCID IDs 0000-0001-7354-9529
2 Prof. Dr. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü- Tekirdağ/ ORCID IDs 0000-0002-3015-0929

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: melikenurturkol@esenyurt.edu.tr

E-posta / E-mail: yazarın mail adresi / Tel: (90) (545) 509 14 34

Telif Hakkı 2022 İstanbul Esenyurt Üniversitesi. Makale metnine <http://iesujhs.esenyurt.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by İstanbul Esenyurt University - Available on-line at web site <http://iesujhs.esenyurt.edu.tr>

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is defined as a chronic metabolic disorder resulting from the insufficient secretion of insulin from the pancreatic beta cells or the inadequate utilization of the secreted insulin. According to the classification of the International Diabetes Federation, diabetes is divided into four distinct types: Type 1 DM, Type 2 DM, Gestational DM, and other specific DM. This fourth group, categorized as monogenic diabetes, is characterized by defects in beta cell function or single gene mutations leading to disruptions in insulin release. Among monogenic diabetes, the most commonly observed is Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). Accurate classification of DM is essential for correct diagnosis and, consequently, the implementation of the appropriate treatment methods. In the exploration of genetic factors associated with DM, twin studies, population studies, genome-wide association studies (GWAS), and genome screenings are conducted to identify candidate genes. Determining both genetic and non-genetic factors related to DM is also important for identifying new treatment targets for this challenging disease. This review will focus on the genetic factors associated with DM that have been identified in previous studies.

Keywords: Diabetes Mellitus, Genetic, Mutation

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) şeklinde tıp diline kazandırılan ve halk arasında şeker hastalığı olarak da bilinen bu hastalık, yaştan ilerlemesiyle artış gösteren kronik bir rahatsızlıktır (Saeedi et al. 2019). Hiperglisemi ile karakterize edilen ve metabolik bir bozukluk olan DM, hastalığın seyrine göre ve taşıdığı özelliklere göre sınıflandırılmaktadır. Hastalığın ortaya çıkışında pankreastaki beta hücrelerinin rolü önemlidir. Özellikle son on yılda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde DM hastalığından etkilenen kişi sayısı artış göstermiş durumdadır. DM hastalığı kişinin hayat kalitesini etkilemekte, mortalite ve morbidite riskini arttırmaktadır. Hastalığın hızla artmasının nedenleri arasında diyet değişiklikleri ve fiziksel aktivitenin azalması gibi çevresel etkenler yer almaktadır (Shojima and Yamauchi 2023). DM hastalığının bazı belirtileri ağızda kuruluk hissi, ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, mantar ile idrar yolu enfeksiyonları, polifaji (oburluk) veya iştahsızlık durumu, poliüri (idrar çokluğu), polidipsi (aşırı susama hissi), görmede bulanıklık, vulvovajinit (vajinanın ve vulvanın iltihaplanması veya tahriş olması), kaşıntı, ciltte kuruluk ve yorgunluk şeklinde sıralanmaktadır (Türkiye Diyabet Vakfı 2019).

Bu çalışma, literatürde yer alan DM ilişkili genetik faktörleri sunmayı amaçlamaktadır. Bunu gerçekleştirmek için Tip 1 DM ve ilişkili genetik faktörler, Tip 2 DM ve ilişkili genetik faktörler, Gestasyonel DM ve ilişkili genetik faktörleri kapsayan anahtar kelimeler ile PubMed, Ulusal Tez Merkezi, Science Direct, Google Scholar ve Scopus gibi veri tabanlarından yararlanılmıştır.

2. Diabetes Mellitus ve İlişkili Genetik Faktörler

2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM)

Tip 1 DM, insülin üreten pankreatik beta hücrelerinin tahrip olmasına yol açan otoimmün bir hastalıktır. Tip 1 DM'nin metabolik, genetik ve immünogenetik özelliklerinde heterojenlik ve yaşa bağlı farklılıklar vardır ve her birey için kişiselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirmektedir (Ehrmann et al. 2020). Tip 1 DM tipik olarak pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinin T hücre aracılığı ile tahribinden kaynaklanan, insülin üretimindeki yetersizliğin neden olduğu bir otoimmün süreçten kaynaklanmaktadır (Gharravi et al. 2018). Her yaşta gelişebilen Tip 1 DM en sık çocuklarda ve genç erişkinlerde görülmekte; duygusal ve fiziksel bakımdan önemli sonuçlar doğurmaktadır (Svoren and Jospe 2015). Tüm DM vakalarının %5-10'unu oluşturan Tip 1 DM, Tip 1A ve Tip 1B olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip 1A DM immün aracılı oluşmaktadır ve otoantikor pozitifliği sonucu gelişmektedir (Günöz et al. 2010). Tip 1 DM hastalarının

%90'ını Tip 1A DM oluştururken kalanı ise Tip 1B DM oluşturmaktadır. Tip 1B DM, idiyopatik DM olarak da nitelendirilmektedir (Ercan 2016).

Tip 1 DM'ye özgü olarak pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımı, aylar veya yıllar süren bir süreç sonucunda gerçekleşmektedir. Bu durum insülinin tamamen eksikliğine yol açmaktadır. Tip 1 DM'nin kesin nedenleri tam olarak anlaşılamamış olsa da araştırmacılar spesifik HLA (DR ve DQ) alelleri ile güçlü bir genetik yatkınlık ilişkisi olduğunu düşünmektedir. Bu genetik yatkınlık ilişkisi, özellikle genç yaşta başlayan Tip 1 DM'ye sahip bireylerde erişkin yaşta başlayan Tip 1 DM'ye kıyasla daha belirgin şekilde gözlemlenmektedir (David Leslie et al. 2021).

Tip 1 DM, kronik hastalıklar arasında çocuklarda en sık görülen hastalıklardan birisidir ancak her yaşta da ortaya çıkabilmektedir. Özellikle yetişkinlerde yeni başlayan Tip 1 DM vakaları bazen yanlışlıkla Tip 2 DM olarak teşhis edilebilmektedir. Bu durum, genç yaşta başlayan Tip 1 DM'ye kıyasla yetişkinlerde daha sık görülmektedir (David Leslie et al. 2021; Holt et al. 2022). Tip 1 DM, diyabetli bireylerin yaklaşık %5 ile %10'unu oluşturmaktadır. Bu hastalığın insidansı ve prevalansı sürekli artış göstermektedir. Yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analiz, Tip 1 DM'nin dünya genelinde yaygınlığının tüm DM olgularının %9,5 olduğunu ve her 100.000 kişide 15 kişide görüldüğünü ortaya koymuştur (Mobasseri et al. 2020).

2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM)

Tip 2 DM, dünyadaki tüm diyabet hastalarının %90'ından fazlasını oluşturan ve en yaygın görülen diyabet çeşididir. Vücut hücreleri insüline tam olarak cevap verememekte ve hiperglisemi meydana gelmektedir. Bu tabloya 'insülin direnci' adı verilmektedir. İnsülin direnci oluştuğu zaman insülin hormonu daha az etkili hale gelmekte ve insülin üretiminde de artış olmaktadır. Zamanla pankreastaki beta hücrelerinin talebi karşılayamaması sonucu insülin üretimi yetersiz hale gelebilmektedir (International Diabetes Federation 2021). Tip 2 DM, insülin sekresyonunu ve insülin direncini etkileyen genetik faktörlerin obezite, aşırı yeme ve egzersiz eksikliği gibi yaşam tarzı ile ilişkili çevresel faktörlerin birleşmesi sonucunda oluşmaktadır. Hastalığın temelinde yer alan genetik faktörlerin ve moleküler mekanizmalarının aydınlatılması, hastalığı önleme ve tedavi etme sürecini optimize edebilmek açısından önem arz etmektedir (Shojima and Yamauchi 2023).

Tip 2 DM hastalığı, kişide Tip 1 DM hastalığına benzer semptomlar yaratabilmektedir. Ancak bu hastalıkta tablo daha az şiddetle seyredebilmekte veya bazı hastalarda semptomsuz olabilmektedir. Bu hastalığın başladığı zaman dilimini kesin olarak belirlemek daha zordur. Genellikle tanı süreci uzun olabilmekte ve tanı konulmasının ertelenmesi durumunda alt ekstremitelerdeki ülserleri, görme bozuklukları, kalp hastalıkları veya felç gibi komplikasyonlar hastalık tanısını koydurabilmektedir (Gregg et al. 2014; King, Peacock, and Donnelly 1999).

2.2.2. Tip 2 DM İlişkili Genetik Faktörler

Tip 2 DM hastalığı, çevresel faktörler ile genetik faktörlerin de etkili olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastalığın seyrini etkileyen çevresel faktörler arasında obezite, hareketsiz yaşam tarzı, stres, doğum ağırlığının az veya fazla olması, beslenme faktörleri ve toksinlerin yer aldığı yapılan çalışmalarla ulaşılan sonuçlar arasındadır (Adeghate, Schattner, and Dunn 2006). Bu çevresel faktörler Tip 2 DM hastalığının gelişmesinde rol alsa da bu faktörler her bireyi aynı şekilde etkilememektedir. Aynı çevresel etkenlere maruz kalan insanların bu hastalığa yakalanma riskleri aynı olmamaktadır. Bazı kişilerde risk daha fazla iken bazı kişilerde daha azdır. Bu noktada kalıtsal faktörlerin de hastalığın gelişmesinde rol oynayabileceği akla gelmektedir ve yapılan çalışmalar ile ilişkili olabilecek çeşitli lokuslar tespit edilmiştir (Ali 2013).

Tip 2 DM hastalığının kalıtılabilirliğinin %20-80 arasında değiştiğine dair fikirler mevcuttur. Bu sayısal değerler ile ilgili kanıt toplumsal, aile ve ikiz çalışmalarından gelmektedir (Meigs, Cupples, and Wilson 2000; Poulsen et al. 1999). Bir ebeveyni Tip 2 DM hastası olan kişilerin hastalığa yakalanma riskinin %40 ve her iki ebeveyni de Tip 2 DM hastası olan kişilerin ise hastalığa yakalanma riskinin %70 olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Tillil and Kobberling 1987). Ayrıca Tip 2 DM hastası çiftlerin birinci derece akrabalarında hastalığın gelişme riskinin ailesinde hastalık öyküsü olmayan kişilere kıyasla 3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Florez, Hirschhorn, and Altshuler 2003).

Yapılan ikiz çalışmalarının sonucuna göre monozigotik ikizlerde Tip 2 DM hastalığının uyum oranının %70 olduğu, dizigotik ikizlerde ise uyum oranının %20-30 olduğu gözlenmiştir (Kaprio et al. 1992). Çalışmalar, 35-60 yaş aralığındaki ebeveynler için sınırlandırıldığında ailesel katkının daha yüksek olmasının çevresel faktörlerin yaşamın ileri dönemlerinde diyabet gelişenlerde daha büyük rol oynadığına işaret ettiğini bildirmiştir. Tip 2 DM hastalığının gelişmesi ve ilerlemesinde yaşa bağlı olarak artan obezite ile bağlantılı olduğu sonucuna ulaşmak mümkündür (Almgren et al. 2011).

Tip 2 DM hastalığının birden fazla gen ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşime bağlı olarak gelişen multifaktoriyel bir bozukluk olduğu yapılan çalışmalar neticesinde varılan bir sonuçtur. Hastalığın genetik alt yapısının tek bir bölgede yoğunlaşmadığı, genomun her tarafına dağılmış birden fazla genin etkileşimi sonucu oluştuğu ve daha çok HLA bölgelerinde yoğunlaştığı bildirilmiştir (Gibson 2012; Queitsch, Carlson, and Girirajan 2012; Stranger, Stahl, and Raj 2011). Diyabetin monogenik formlarında yer alan genlerdeki polimorfizmler aynı zamanda Tip 2 DM’de de rol oynamaktadır (Vaxillaire, Bonnefond, and Froguel 2012).

Bağlantı çalışmaları, genlerin ve genetik belirteçlerin aynı kromozom üzerinde birbirine yakın konumlanmaları nedeniyle birlikte kalıtılma eğiliminde olmasından yola çıkılarak gerçekleştirilmektedir. Genom boyunca bağlantı analizi çalışmalarının klasik tek gen bozuklukları gibi varyantları tespit etmede başarılı olduğu bilinmektedir. Bu çalışmaların neticesinde; Kalpain 10 (CAPN10) ve transkripsiyon faktörü 7-benzeri 2 (T-hücreye özgü, FLMG-box) (TCF7L2) genlerinin Tip 2 DM hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ali 2013). CAPN10 geni; Kalpain ailesinin bir parçası olan bir Sistein proteazı kodlamaktadır. Bu gen hücre içi yeniden yapılandırma, post-reseptör sinyalleşmesi, diğer hücre içi işlevlerde birden fazla rol oynayan geniş bir ailenin üyesidir. Bu gen, 1996 yılında kromozom 2 üzerindeki bir lokusun Tip 2 DM ile ilişkilendirilmesi sonucu bağlantı analizi ile keşfedilen ilk Tip 2 DM geni olmuştur (Hanis et al. 1996). TCF7L2 geni; Meksikalı-Amerikalı toplumunda 10q ile ilişkili bir bağlantı sinyalinin haritalanmasından sonra Tip 2 DM duyarlılık geni olarak keşfedilmiştir ve Mısır toplumunda TCF7L2 ve siklin bağımlı kinaz 5 düzenleyici alt birim ilişkili protein 1 benzeri 1 (CDKAL1) genlerindeki ortak varyantların Tip 2 DM ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (El-Lebedy and Ashmawy 2016). Aynı zamanda bu bölge, daha sonra İzlanda toplumunda da hassas bir şekilde haritalanmıştır ve risk lokusunun TCF7L2 geninin intron 3’ünde bulunduğu Amerika Birleşik Devletleri ve Danimarka kohortlarında doğrulanmıştır (Tong et al. 2009). Tip 2 DM hastalığı ile TCF7L2 genindeki bir dizi tek nükleotid polimorfizmi (SNPs) arasındaki ilişki, farklı etnik gruplar üzerinde çok sayıda genom çapında ilişkilendirme çalışmasında (GWAS) güçlü bir şekilde doğrulanmıştır (Gaulton et al. 2008). Aday gen çalışmalarında Tip 2 DM hastalığının patogeneğinde rol aldığından şüphelenilen genler, odaklanmış dizileme çalışmalarıyla incelenmiştir. Glukoz metabolizması, insülin salgılanması, insülin reseptörleri, post-reseptör sinyalleşmesi ve lipid metabolizmasında rol aldığı bilinen genlere odaklanılmıştır. Tip 2 DM ile ilişkili olduğu tespit edilen aday genler; peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama (PPARG), insülin reseptör ara ürünü IRS1 ve IRS2, KCNJ11, WFS1 geni Wolfram sendromu 1 (Wolframin), HNF1A, HNF1B ve HNF4A olarak bildirilmiştir (Gaulton et al. 2008). PPARG geni; Tip 2 DM hastaları tarafından yaygın olarak kullanılan bir antidiyabetik ilaç sınıfına giren tiazolidendionların moleküler hedefini kodladığı için bu

hastalık adına çekici bir aday gen olarak nitelendirilmiştir. PPAR γ geninde 12. pozisyonunda Arjinin değişikliğine neden olan bir genomik değişimin diyabet riskini %20 oranında arttırdığı bulunmuştur (Ruchat et al. 2009). İnsülin reseptör ara ürünü IRS-1 ve IRS-2 genleri; insülin sinyal iletiminde önemli rol oynayan peptitleri kodlamaktadır. Bu genlerde meydana gelen genomik değişimlerin bazı toplumlarda azalmış insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu, diyabetin küresel yükünde ve Polikistik Over Sendromu gibi insülin direnci ile ilişkili hastalıklarda rol oynadığı belirtilmiştir (Clausen et al. 1995; Le Fur, Le Stunff, and Bougnères 2002). KCNJ11 geni; beta hücreleri tarafından insülin sekresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan Kir 6.2 ATP 'ye duyarlı potasyum kanalını kodlamaktadır. Bu gende aktive edici mutasyonların meydana gelmesi özellikle yeni doğanda diyabetin oluşmasına neden olmaktadır (Unoki et al. 2008). Yapılan çalışmalarda KCNJ11 geninde meydana gelen bazı polimorfizmlerin Tip 2 DM ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve sonraki çalışmalar ile de bu durum doğrulanmıştır (Gloyn et al. 2003). WFS1 geni; şeker hastalığı olarak bilinen diyabet insipidus, juvenil (gençlik) diyabet, optik atrofi ve sağırlık ile karakterize olan Wolfram sendromlu kişilerde kusurlu olan bir protein olan Wolframin'i kodlamaktadır. WFS 1 geni, beta hücre fonksiyonunda önemli bir yer tutmaktadır. Yaklaşık 24000 örneği içeren geniş bir vaka kontrol çalışmasıyla WFS1 geninde yer alan 2 SNP'nin Tip 2 DM ile önemli bir ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır (Sandhu et al. 2007). Daha sonraki yıllarda farklı toplumlar üzerinde yapılan çalışmalar bu bilgiyi doğrular niteliktedir (Franks et al. 2008).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) sayesinde Tip 2 DM hastalığı ile bağlantı kurulan risk genleri tanımlanmıştır. Yüksek verimli SNP genotipleme teknolojisinin gelişmesi ve Hapmap verilerinin kullanılabilirliği ile yüzbinlerce SNP'nin genom genelinde taranması mümkün hale gelmiştir. Bağlantı analizleri yoluyla tanımlanmış olan TCF7L2, GWAS çalışmalarında bulunan en önemli ve en çok tekrarlanan sinyal olarak bildirilmiştir (Pal and McCarthy 2013). Obezite Tip 2 DM riskini arttırdığı için GWAS sonuçlarında obezite riskini arttıran genler de yer almaktadır. FTO ve MC4R gibi bazı genlerin ise öncelikle obezite riskini etkilediği ve Tip 2 DM riskini çoğunlukla obezite üzerindeki etkileri aracılığıyla oluşturduğu gözlenmektedir. Yapılan GWAS çalışmalarının sonucuna göre obeziteden bağımsız olarak Tip 2 DM hastalık riskini artıran genleri; TCF7L2, HHEX, SLC30A8, CDKN2A/B, IGF2BP2 şeklinde sıralamak mümkündür (Ali 2013).

2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (Gestasyonel DM)

İnsülin direnci, gebelik esnasında oluşan fizyolojik bir değişikliktir. Bu fizyolojik olayda oluşan dirence pankreatik beta hücre yetmezliği de eşlik ettiği takdirde Gestasyonel DM gelişebilmektedir (Löbner et al. 2006). Gestasyonel DM ilk olarak gebelik sırasında tespit edilen normal olmayan glukoz toleransı şeklinde tanımlanmıştır (Ashwal and Hod 2015; Buchanan et al. 2007; Buchanan, Xiang, and Page 2012). Toplumdan topluma Gestasyonel DM görülme sıklığı %7 ile %17 değerleri arasında değişmektedir. Toplumlar kıyaslandığında obezite ve Tip 2 DM hastalığının sıklığı arttıkça Gestasyonel DM görülme yaygınlığının da arttığı gözlenmiştir (Buchanan, Xiang, and Page 2012; Dabelea et al. 2005; Ferrara et al. 2004). Gestasyonel DM için tespit edilen risk faktörleri arasında ileri anne yaşı, obezite, gebelik sırasında yüksek kan basıncı, kısa boy, soy, önceki gebelikte Gestasyonel DM öyküsü, makrozomik bebeğin erken doğumu, ailede diyabet öyküsü gibi durumlar yer almaktadır (Ashwal and Hod 2015). Bu durumlar bozulmuş β hücre fonksiyonu, insülin duyarlılığı ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkilendirilebilen risk faktörleri içermektedir. Uzun süreli aşırı kalori alımı ile ilişkilendirilen obezite, beta hücrelerinin insülin üretimini ve insülin sinyal yollarını olumsuz etkilemektedir (Stephenson and Willett 2023).

Gestasyonel DM, genellikle kronik insülin direncinin hamilelik sırasındaki etkisiyle ortaya çıkan β hücre fonksiyon bozukluğunun bir sonucudur. Dolayısıyla hem β hücre işlevindeki bozukluk hem de dokulardaki insülin direnci, Gestasyonel DM'nin patofizyolojisinin önemli bileşenlerini temsil etmektedir. Genellikle

hamilelik öncesinde mevcut olan bu tür bozukluklar hamilelik sırasında ilerleyebilmektedir (Homko et al. 2001).

Gestasyonel DM, gebeliğe bağlı değişen insülin direncini aşmak için gerekli pankreatik rezervi olmayan kadınlarda gelişmektedir. Gestasyonel DM, Tip 2 DM ile benzer fizyopatoloji içermektedir. Beden Kütle İndeksinin (BKİ) fazla olması ve normal olmayan glukoz toleransı ile karakterizedirler. Gestasyonel DM ve Tip 2 DM hastalığının her ikisinde de periferik insülin direnci ile pankreatik beta hücre insülin üretiminin görece yetersizliği ile birleşmesi söz konusudur. Hastalıkların ortaya çıkma öyküsü, çevresel ve genetik faktörlerden etkilenmektedir (Bajaj and Gross 2015).

2.3.1. Gestasyonel DM İlişkili Genetik Faktörler

Gestasyonel DM için aile öyküsü önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Ebeveyni DM hastası olan kişilerde Gestasyonel DM hastalığı gelişme riskinin ebeveynlerinde DM hastalığı olmayan kişilere oranla 2,3 kat arttığı tespit edilmiştir. DM hastası kardeşi olan kişilerde ise Gestasyonel DM hastalığının gelişme riski 8,4 kat artmaktadır (Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus 2013; Williams 2003). Bu bulgular genetik faktörlerin katkısına işaret etmektedir.

Gestasyonel DM hastalığının oluşmasında tespit edilen aday gen çalışmalarında tanımlanan genler; TCF7L2, GCK, KCNJ11, KCNQ1, CDKAL1, IGF2BP2, MTNR1B ve IRS1 şeklindedir. Bu lokuslar aynı zamanda Tip 2 DM ile de ilişkilendirilmiştir (Basile et al. 2014; Mohlke and Boehnke 2015; Morris et al. 2012).

GCK, KCNJ11, KCNQ1, MTNR1B, IGF2BP2, CDKAL1 ve TCF7L2 genleri beta hücre fonksiyonu veya gelişimi açısından önemli olduğu bildirilen proteinleri kodlamaktadır. İnsülin sinyalizasyonunda oldukça önemli rolü olan bağlanma/kenetlenme proteini olarak görev yapan IRS1 geninde meydana gelen varyantlar ise insülin duyarlılığını etkilemektedir (Basile et al. 2014; Dimas et al. 2014; Mohlke and Boehnke 2015).

2.4. Monogenik Diabetes Mellitus

Beta hücre işlevinde meydana gelen genetik kusurlar ve tek gen mutasyonu sonucunda oluşan, insülin salınımındaki bozukluk ile karakterize edilen heterojen hastalık grubu ‘monogenik diyabet’ olarak adlandırılmaktadır. Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet (MODY), monogenik diyabetler içerisinde en sık gözlenen diyabet sınıfında yer almaktadır (Naylor & Philipson, 2011).

2.4.1 MODY ve İlişkili Genetik Faktörler

1974 yılında ilk defa Tattersall tarafından MODY, baskın kalıtım gösteren beta hücrelerin görev bozukluğu şeklinde literatüre kazandırılmıştır (Tattersall, 1974). MODY’nin özellikleri arasında otozomal baskın kalıtım, genellikle 45 yaşından önce tanı konulması, insülin direnci ve otoimmün süreç belirtilerinin olmaması yer almaktadır (McDonald et al. 2011).

MODY, pankreasın beta hücre gelişimini ve işlevini etkileyen genlerde meydana gelen fonksiyon kaybı mutasyonları ile buna bağlı olarak haployetersizliğin (bir allelde fonksiyon kaybı mutasyonu nedeniyle normal allelin hastalığı önleyememesi durumu) sonucunda oluşur (Nakhla and Polychronakos 2005). MODY genleri; glukoz metabolizmasında, insülin veya glukoz taşınmasında, fetal pankreas gelişiminde rol oynayan diğer genlerin ifadelerinin düzenlenmesinde görev almaktadır. Enfeksiyon, puberte, obezite ve gebelik gibi insülin duyarlılığı üzerine etkisi olan faktörler MODY’nin başlamasına neden olabilmekte, hiperglisemi şiddetini arttırabilmektedir (Atabek and Kurtoglu 2004).

Dünya çapında en yaygın görülen MODY tipleri; HNF1A (MODY3), GCK (MODY2), HNF4A (MODY1) şeklindedir ve tüm MODY vakalarının %90'ını oluşturmaktadır (Ovsyannikova et al. 2016). Diğer alt tipler ise daha nadir görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda MODY DM gelişimine neden olduğu düşünülen yeni MYO5A, c-Myc, CDK4, ARHGDI, NKX6- 1, PTPRD, SYT9 ve WFS1 gibi genlerin varlığından bahsedilmektedir (Horikawa et al. 2018; Kim 2015; Mohan et al. 2018).

HNF4A (MODY 1), başta karaciğer olmak üzere pankreas ve böbreklerde ifade edilen ve glukoz metabolizması üzerine çeşitli yollar ile etki eden bir transkripsiyon faktörüdür (Molven and Njølstad 2011). Tüm MODY'lerin %10 kadarını oluşturan HNF4A alt tipi için bugüne kadar 173 ailede 103 farklı mutasyon tanımlanmıştır (Colclough et al. 2013). Fenotipi HNF1A (MODY3) tipine benzese de glukozüri olmaması ve hastalarda apolipoproteinlerinin (ApoAII, ApoCIII ve ApoB) düşük saptanması ayırtıcıdır (Lehto et al. 1999).

GCK MODY (MODY 2), İlk defa 1992 yılında tanımlanmıştır ve MODY grubunun %20-30'unu oluşturmaktadır (Froguet et al. 1992). Klinik belirtileri, 7p13'te yer alan Glukokinaz (GCK) genindeki heterozigot mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır (Osbak et al. 2009). Mutasyonlar sonucunda pankreasın beta hücrelerinde glukokinaz etkinliği azalmaktadır. Glukoz fosforilasyonunda ve beta hücrelerinin glukoz duyarlılığında azalma meydana gelmektedir. Glukokinaz mutasyonlarında karaciğerde glikojen sentezinde azalma olmaktadır. Karaciğer glikojen sentezinde azalma sonucu glukoz üretiminde artış olmakta ve sabah açlık kan şekerinde hafif artış gözlenmektedir (Naylor and Philipson 2011).

HNF1A MODY (MODY 3), en sık görülen MODY alt tipidir ve tüm MODY'lerin %50-60'ını oluşturmaktadır (Kim 2015; Pihoker et al. 2013). Hastalığa HNF1A'yı (Hepatosit Nükleer Faktör 1 Alfa) kodlayan ve 12q24'te yer alan HNF1A genindeki heterozigot mutasyonlar neden olmaktadır. Karaciğer, böbrek, bağırsak ve pankreas beta hücrelerinde ifade edilen HNF1A, glukoz tarafından uyarılan insülin salınımı için gerekli bir transkripsiyon faktörüdür (Schwitzgebel 2014). Böbreklerden glukozun geri emilimi azaldığı için glukozüri görülmektedir (Kim 2015). Bu hastaların beta hücrelerinde ileri derecede hasar oluşmaktadır. Hastalar genellikle on yaşına kadar belirti göstermemekte bu yüzden hastalığın teşhisi on yaşından sonra konulabilmektedir ve Tip 1 DM ile karıştırılmaktadır. Bu hastalarda serum hsCRP (Yüksek Yoğunluklu C- Reaktif Protein) düzeyi 0.5 mg/l'nin altında seyretmektedir. HsCRP seviyesi diyabet tiplerini birbirinden ayırt edebilmek için serum belirteci olarak kullanılmaktadır (Owen et al. 2010; Thanabalasingham and Owen 2011).

Monogenik diyabette mutasyon saptanan genler, pankreasın embriyolojik gelişimi, beta hücre farklılaşması, insülin sentezi ve salınımı ile ilgili yollarda görev almaktadır. Hücre dışında glukoz miktarı arttığında glukoz, GLUT 2 (Glukoz Taşıyıcı Protein Tip 2) aracılığıyla hücre içerisine alınmaktadır. Hücre içerisinde glukoz miktarının artması, çekirdekte insülin sentezinde işlev görev genlerin ifadesini arttırmaktadır. Böylece insülin sentezi artmaktadır. İnsülin, endoplazmik retikulumda granüller içerisinde depolanmaktadır. Hücre içerisinde artan glukoz, Glukokinaz ile yıkılmakta ve hücre içerisinde ATP düzeyi artmaktadır. Bu durum ATP bağımlı potasyum kanallarını kapatmaktadır. Buna bağlı gelişen depolarizasyon kalsiyum kanallarını açarak hücre içi kalsiyum miktarını arttırmaktadır. Artan hücre içi kalsiyum, hem endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya insülin granüllerinin atılmasını, hem de insülinin dolaşıma salınmasını sağlamaktadır (Ashcroft and Rorsman 2012; Pagliuca and Melton 2013; Schwitzgebel 2014). Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'da MODY'nin görülen en sık sebebi HNF1A mutasyonudur (Hattersley 1998).

3. SONUÇ

DM bir dizi genetik varyantlardan ve çevresel faktörlerden etkilenen genel olarak multifaktöriyel kalıtım gösteren klinik ve genetik açıdan oldukça heterojen bir hastalık grubudur. DM'nin altında yatan genetik faktörlerin tespiti hastalığın doğru yönetilmesi, birey ve toplum üzerindeki hastalık yükünün hafifletilmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca hastalıkla ilişkilendirilen genetik etmenlerin tespit edilmesi potansiyel olarak yeni teröpotik (tedavi edici) yaklaşımların geliştirilmesini mümkün kılmaktadır.

KAYNAKÇA

- Adeghate, Ernest, Peter Schattner, and Earl Dunn. 2006. "An Update on the Etiology and Epidemiology of Diabetes Mellitus." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1084: 1–29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17151290/> (June 8, 2022).
- Ali, Omar. 2013. "Genetics of Type 2 Diabetes." *World journal of diabetes* 4(4): 114. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23961321/> (June 8, 2022).
- Almgren, P. et al. 2011. "Heritability and Familiality of Type 2 Diabetes and Related Quantitative Traits in the Botnia Study." *Diabetologia* 54(11): 2811–19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21826484/> (June 8, 2022).
- Araujo, Jacqueline et al. 2007. "Mannose Binding Lectin Gene Polymorphisms Are Associated with Type 1 Diabetes in Brazilian Children and Adolescents." *Human immunology* 68(9): 739–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869647/> (June 7, 2022).
- Ashcroft, Frances M., and Patrik Rorsman. 2012. "Diabetes Mellitus and the β Cell: The Last Ten Years." *Cell* 148(6): 1160–71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424227/> (June 12, 2022).
- Ashwal, Eran, and Moshe Hod. 2015. "Gestational Diabetes Mellitus: Where Are We Now?" *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 451(Pt A): 14–20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655741/> (June 9, 2022).
- Atabek, ME, and S Kurtoğlu. 2004. "Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti." *Turkish Journal Of Medical Sciences* 24(1): 167–72.
- Bajaj, Komal, and Susan J. Gross. 2015. "The Genetics of Diabetic Pregnancy." *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 29(1): 102–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25438929/> (June 10, 2022).
- Bakay, Marina, Rahul Pandey, and Hakon Hakonarson. 2013. "Genes Involved in Type 1 Diabetes: An Update." *Genes* 4(3): 499–521. <https://www.mdpi.com/2073-4425/4/3/499/htm> (October 21, 2023).
- Basile, Kevin J., Matthew E. Johnson, Qianghua Xia, and Struan F.A. Grant. 2014. "Genetic Susceptibility to Type 2 Diabetes and Obesity: Follow-up of Findings from Genome-Wide Association Studies." *International journal of endocrinology* 2014: 769671. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24719615/> (June 10, 2022).
- Buchanan, Thomas A., Anny H. Xiang, and Kathleen A. Page. 2012. "Gestational Diabetes Mellitus: Risks and Management during and after Pregnancy." *Nature reviews. Endocrinology* 8(11): 639–49. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22751341/> (June 9, 2022).
- Buchanan, Thomas A., Anny Xiang, Siri L. Kjos, and Richard Watanabe. 2007. "What Is Gestational Diabetes?" *Diabetes care* 30: 105–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17596457/> (June 9, 2022).
- Clausen, J. O. et al. 1995. "Insulin Resistance: Interactions between Obesity and a Common Variant of Insulin Receptor Substrate-1." *The Lancet* 346(8972): 397–402. <https://pureportal.regsj.dk/en/publications/insulin-resistance-interactions-between-obesity-and-a-common-variant> (June 9, 2022).
- Colclough, Kevin et al. 2013. "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." *Human mutation* 34(5): 669–85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23348805/> (June 12, 2022).

- Dabelea, Dana et al. 2005. "Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) over Time and by Birth Cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program." *Diabetes care* 28(3): 579–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15735191/> (June 9, 2022).
- David Leslie, R. et al. 2021. "Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges." *Diabetes care* 44(11): 2449–56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34670785/> (October 21, 2023).
- Dimas, Antigone S. et al. 2014. "Impact of Type 2 Diabetes Susceptibility Variants on Quantitative Glycemic Traits Reveals Mechanistic Heterogeneity." *Diabetes* 63(6): 2158–71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24296717/> (June 10, 2022).
- Dorman, Janice S., and Clareann H. Bunker. 2000. "HLA-DQ Locus of the Human Leukocyte Antigen Complex and Type 1 Diabetes Mellitus: A HuGE Review." *Epidemiologic reviews* 22(2): 218–27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11218373/> (June 7, 2022).
- Ehrmann, Dominic et al. 2020. "Risk Factors and Prevention Strategies for Diabetic Ketoacidosis in People with Established Type 1 Diabetes." *The lancet. Diabetes & endocrinology* 8(5): 436–46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32333879/> (October 21, 2023).
- Eisenbarth, GS. 2005. "Type 1 Diabetes Mellitus." In *Joslin's Diabetes Mellitus*, eds. Kahn CR, Weir GC, and King GL. USA: Joslin Diabetec Center, 399–424. [/pmc/articles/PMC2956847/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15735191/) (June 7, 2022).
- El-Lebedy, Dalia, and Ingy Ashmawy. 2016. "Common Variants in TCF7L2 and CDKAL1 Genes and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Egyptians." *Journal of Genetic Engineering & Biotechnology* 14(2): 247. [/pmc/articles/PMC6299909/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24296717/) (June 9, 2022).
- Ercan, O. 2016. "Diabetes Mellitus." In *Pediatric Esasları*, eds. T Erkan, T Kutlu, M Satar, and E Ünüvar. İstanbul: İstanbul tıp kitabevleri, 945–52. <https://www.> (May 30, 2022).
- Fajans, Stefan S., Graeme I. Bell, and Kenneth S. Polonsky. 2001. "Molecular Mechanisms and Clinical Pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young." *The New England journal of medicine* 345(13): 971–80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11575290/> (June 10, 2022).
- Ferrara, Assiamira et al. 2004. "An Increase in the Incidence of Gestational Diabetes Mellitus: Northern California, 1991-2000." *Obstetrics and gynecology* 103(3): 526–33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14990417/> (June 9, 2022).
- Florez, Jose C., Joel Hirschhorn, and David Altshuler. 2003. "The Inherited Basis of Diabetes Mellitus: Implications for the Genetic Analysis of Complex Traits." *Annual review of genomics and human genetics* 4: 257–91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14527304/> (June 8, 2022).
- Franks, P. W. et al. 2008. "Replication of the Association between Variants in WFS1 and Risk of Type 2 Diabetes in European Populations." *Diabetologia* 51(3): 458–63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18040659/> (June 9, 2022).
- Froguel, Ph et al. 1992. "Close Linkage of Glucokinase Locus on Chromosome 7p to Early-Onset Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus." *Nature* 356(6365): 162–64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1545870/> (June 11, 2022).
- Le Fur, Sophie, Catherine Le Stunff, and Pierre Bougnères. 2002. "Increased Insulin Resistance in Obese Children Who Have Both 972 IRS-1 and 1057 IRS-2 Polymorphisms." *Diabetes* 51 Suppl 3(SUPPL. 3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475767/> (June 9, 2022).
- Gaulton, Kyle J. et al. 2008. "Comprehensive Association Study of Type 2 Diabetes and Related Quantitative Traits With 222 Candidate Genes." *Diabetes* 57(11): 3136. [/pmc/articles/PMC2570412/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18040659/) (June 9, 2022).
- Gedik, O. 2005. "Diabetes Mellitus'un Patogenezi, Komplikasyonları." In *Endokrinoloji Temel ve Klinik*, ed. S Koloğlu. Ankara: Medikal & Nobel, 342–67. <https://www.nadirkita.com/kologlu-endokrinoloji-temel-ve-klinik-editor-prof-dr-gurbuz-erdogan-kitap6437166.html> (June 7, 2022).
- Gharrahi, Anneh Mohammad et al. 2018. "Current Status of Stem Cell Therapy, Scaffolds for the Treatment of Diabetes Mellitus." *Diabetes & metabolic syndrome* 12(6): 1133–39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168429/> (May 29, 2022).
- Gibson, Greg. 2012. "Rare and Common Variants: Twenty Arguments." *Nature reviews. Genetics* 13(2): 135–45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22251874/> (June 8, 2022).

- Gloyn, Anna L. et al. 2003. "Large-Scale Association Studies of Variants in Genes Encoding the Pancreatic Beta-Cell KATP Channel Subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) Confirm That the KCNJ11 E23K Variant Is Associated with Type 2 Diabetes." *Diabetes* 52(2): 568–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540637/> (June 9, 2022).
- Gregg, Edward W. et al. 2014. "Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010." *The New England journal of medicine* 370(16): 1514–23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24738668/> (June 8, 2022).
- Günöz, H et al. 2010. "Endokrin Sistem ve Hastalıkları." In *Pediyatri*, eds. Neyzi O and T Ertuğrul. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1625–49.
- Gylvin, T., R. Bergholdt, J. Nerup, and F. Pociot. 2005. "Association of Childhood Type 1 Diabetes Mellitus with a Variant of PAX4: Possible Link to Beta Cell Regenerative Capacity." *Diabetologia* 48(10): 900–905. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-005-1920-2> (June 7, 2022).
- Hanis, C. L. et al. 1996. "A Genome-Wide Search for Human Non-Insulin-Dependent (Type 2) Diabetes Genes Reveals a Major Susceptibility Locus on Chromosome 2." *Nature Genetics* 13(2): 161–66. <https://www.nature.com/articles/ng0696-161> (June 9, 2022).
- Hattersley, AT. 1998. "Maturity-Onset Diabetes of the Young: Clinical Heterogeneity Explained by Genetic Heterogeneity ." *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 15(1): 15–24.
- Hawkes, CH. 1997. "Twin Studies in Diabetes Mellitus." *Diabet Med* 14(5): 347–52.
- Holt, Richard I. G. 2010. *Textbook of Diabetes*. UK: Wiley-Blackwell.
- Holt, Richard I.G. et al. 2022. "Correction to: The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *Diabetologia* 65(1): 255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34851428/> (October 21, 2023).
- Homko, Carol et al. 2001. "Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(2): 568–73.
- Horikawa, Yukio et al. 2018. "No Novel, High Penetrant Gene Might Remain to Be Found in Japanese Patients with Unknown MODY." *Journal of human genetics* 63(7): 821–29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29670293/> (June 11, 2022).
- International Diabetes Federation. 2021. *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (May 29, 2022).
- Jerram, Samuel T., and Richard David Leslie. 2017. "The Genetic Architecture of Type 1 Diabetes." *Genes* 2017, Vol. 8, Page 209 8(8): 209. <https://www.mdpi.com/2073-4425/8/8/209/htm> (October 21, 2023).
- Juszczak, Agata, and Katharine Owen. 2014. "Identifying Subtypes of Monogenic Diabetes Review." *Diabetes Manage* 4(1): 49–61. www.futuremedicine.com (June 11, 2022).
- Kaprio, J. et al. 1992. "Concordance for Type 1 (Insulin-Dependent) and Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus in a Population-Based Cohort of Twins in Finland." *Diabetologia* 35(11): 1060–67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1473616/> (June 8, 2022).
- Kim, Sung Hoon. 2015. "Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know?" *Diabetes & metabolism journal* 39(6): 468–77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706916/> (June 11, 2022).
- King, Paromita, Ian Peacock, and Richard Donnelly. 1999. "The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical and Therapeutic Implications for Type 2 Diabetes." *British Journal of Clinical Pharmacology* 48(5): 643–48. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x> (June 8, 2022).
- Klein, Robert J. et al. 2005. "Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration." *Science (New York, N.Y.)* 308(5720): 385–89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15761122/> (October 21, 2023).
- Kleinberger, Jeffrey W., and Toni I. Pollin. 2015. "Undiagnosed MODY: Time for Action." *Current diabetes reports* 15(12). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458381/> (June 11, 2022).

- Lehto, Markku et al. 1999. "Mutation in the HNF-4alpha Gene Affects Insulin Secretion and Triglyceride Metabolism." *Diabetes* 48(2): 423–25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10334325/> (June 12, 2022).
- Liu, Xinyuan et al. 2016. "Vaccination with a Co-Expression DNA Plasmid Containing GAD65 Fragment Gene and IL-10 Gene Induces Regulatory CD4+ T Cells That Prevent Experimental Autoimmune Diabetes." *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 32(6): 522–33.
- Löbner, Kristian et al. 2006. "Predictors of Postpartum Diabetes in Women with Gestational Diabetes Mellitus." *Diabetes* 55(3): 792–97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505245/> (June 9, 2022).
- Mcdonald, T. J. et al. 2011. "Islet Autoantibodies Can Discriminate Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) from Type 1 Diabetes." *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 28(9): 1028–33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21395678/> (June 10, 2022).
- Meigs, James B., L. Adrienne Cupples, and Peter W.F. Wilson. 2000. "Parental Transmission of Type 2 Diabetes: The Framingham Offspring Study." *Diabetes* 49(12): 2201–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11118026/> (June 8, 2022).
- Mobasser, Majid et al. 2020. "Prevalence and Incidence of Type 1 Diabetes in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Health promotion perspectives* 10(2): 98–115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296622/> (October 21, 2023).
- Mohan, Viswanathan et al. 2018. "Comprehensive Genomic Analysis Identifies Pathogenic Variants in Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Patients in South India." *BMC medical genetics* 19(1): 22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29439679/> (June 11, 2022).
- Mohlke, Karen L., and Michael Boehnke. 2015. "Recent Advances in Understanding the Genetic Architecture of Type 2 Diabetes." *Human molecular genetics* 24(R1): 85–92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26160912/> (June 10, 2022).
- Molven, Anders, and Pål R. Njølstad. 2011. "Role of Molecular Genetics in Transforming Diagnosis of Diabetes Mellitus." *Expert review of molecular diagnostics* 11(3): 313–20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21463240/> (June 12, 2022).
- Morris, Andrew P. et al. 2012. "Large-Scale Association Analysis Provides Insights into the Genetic Architecture and Pathophysiology of Type 2 Diabetes." *Nature genetics* 44(9): 981–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22885922/> (June 10, 2022).
- Nakhla, Meranda, and Constantin Polychronakos. 2005. "Monogenic and Other Unusual Causes of Diabetes Mellitus." *Pediatric Clinics of North America* 52(6): 1637–50.
- Naylor, Rochelle, and Louis H. Philipson. 2011. "Who Should Have Genetic Testing for Maturity-Onset Diabetes of the Young?" *Clinical endocrinology* 75(4): 422–26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21521318/> (June 10, 2022).
- Osbak, Kara K. et al. 2009. "Update on Mutations in Glucokinase (GCK), Which Cause Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemic Hypoglycemia." *Human Mutation* 30(11): 1512–26. <https://europepmc.org/article/med/19790256> (June 12, 2022).
- Ovsyannikova, Alla K. et al. 2016. "ABCC8-Related Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY12): Clinical Features and Treatment Perspective." *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 7(3): 591–600. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27538677/> (June 11, 2022).
- Owen, Katharine R. et al. 2010. "Assessment of High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels as Diagnostic Discriminator of Maturity-Onset Diabetes of the Young Due to HNF1A Mutations." *Diabetes Care* 33(9): 1924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20928334/> (June 12, 2022).
- Pagliuca, Felicia W., and Douglas A. Melton. 2013. "How to Make a Functional β -Cell." *Development (Cambridge, England)* 140(12): 2472–83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23715541/> (June 12, 2022).
- Pal, A., and M. I. McCarthy. 2013. "The Genetics of Type 2 Diabetes and Its Clinical Relevance." *Clinical genetics* 83(4): 297–306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23167659/> (June 9, 2022).
- Pearson, E. R. et al. 2005. "Molecular Genetics and Phenotypic Characteristics of MODY Caused by Hepatocyte Nuclear Factor 4alpha Mutations in a Large European Collection." *Diabetologia* 48(5):

- 878–85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15830177/> (June 12, 2022).
- Pihoker, Catherine et al. 2013. “Prevalence, Characteristics and Clinical Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young Due to Mutations in HNF1A, HNF4A, and Glucokinase: Results From the SEARCH for Diabetes in Youth.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98(10): 4062. [/pmc/articles/PMC3790621/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23969827/) (June 11, 2022).
- Poulsen, P., K. Ohm Kyvik, A. Vaag, and H. Beck-Nielsen. 1999. “Heritability of Type II (Non-Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus and Abnormal Glucose Tolerance—a Population-Based Twin Study.” *Diabetologia* 42(2): 139–45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10064092/> (June 8, 2022).
- “Practice Bulletin No. 137: Gestational Diabetes Mellitus.” 2013. *Obstetrics and gynecology* 122(2 Pt 1): 406–16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23969827/> (June 10, 2022).
- Pugliese, A. 2004. “Genetics of Type 1 Diabetes.” *Endocrinol Metab Clin North Am* 33: 1–16. [/pmc/articles/PMC3233362/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15830177/) (June 7, 2022).
- Queitsch, Christine, Keisha D. Carlson, and Santhosh Girirajan. 2012. “Lessons from Model Organisms: Phenotypic Robustness and Missing Heritability in Complex Disease.” *PLoS genetics* 8(11). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23166511/> (June 8, 2022).
- Roach, Jared C. et al. 2006. “Genetic Mapping at 3-Kilobase Resolution Reveals Inositol 1,4,5-Triphosphate Receptor 3 as a Risk Factor for Type 1 Diabetes in Sweden.” *American Journal of Human Genetics* 79(4): 627. [/pmc/articles/PMC1592562/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15830177/) (June 7, 2022).
- Ruchat, S. M. et al. 2009. “Evidence for Interaction between PPARG Pro12Ala and PPARGC1A Gly482Ser Polymorphisms in Determining Type 2 Diabetes Intermediate Phenotypes in Overweight Subjects.” *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 117(9): 455–59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536736/> (June 9, 2022).
- Saeedi, Pouya et al. 2019. “Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 Th Edition.” *Diabetes research and clinical practice* 157(107843): 1–10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518657/> (June 21, 2022).
- Sandhu, Manjinder S. et al. 2007. “Common Variants in WFS1 Confer Risk of Type 2 Diabetes.” *Nature genetics* 39(8): 951–53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17603484/> (June 9, 2022).
- Sanjeevi, Carani B. 2006. “Genes Influencing Innate and Acquired Immunity in Type 1 Diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 1079: 67–80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130534/> (June 7, 2022).
- Schwitzgebel, Valerie M. 2014. “Many Faces of Monogenic Diabetes.” *Journal of Diabetes Investigation* 5(2): 133. [/pmc/articles/PMC4023572/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23969827/) (June 12, 2022).
- Shojima, Nobuhiro, and Toshimasa Yamauchi. 2023. “Progress in Genetics of Type 2 Diabetes and Diabetic Complications.” *Journal of Diabetes Investigation* 14(4): 503–15. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdi.13970> (October 21, 2023).
- Sladek, Robert et al. 2007. “A Genome-Wide Association Study Identifies Novel Risk Loci for Type 2 Diabetes.” *Nature* 445(7130): 881–85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17293876/> (October 21, 2023).
- Stephenson, Briana Joy K., and Walter C. Willett. 2023. “Racial and Ethnic Heterogeneity in Diets of Low-Income Adult Females in the United States: Results from National Health and Nutrition Examination Surveys from 2011 to 2018.” *American Journal of Clinical Nutrition* 117(3): 625–34.
- Stranger, Barbara E., Eli A. Stahl, and Towfique Raj. 2011. “Progress and Promise of Genome-Wide Association Studies for Human Complex Trait Genetics.” *Genetics* 187(2): 367–83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21115973/> (June 8, 2022).
- Suzuki, Ken et al. 2019. “Identification of 28 New Susceptibility Loci for Type 2 Diabetes in the Japanese Population.” *Nature genetics* 51(3): 379–86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30718926/> (October 21, 2023).
- Svoren, BM, and N Jospe. 2015. “Diabetes Mellitus in Children.” In *Nelson Textbook of Pediatrics*, ed.

- RM. Kliegman. Philadelphia: Saunders Company, 2760–90. https://mcpress.mayoclinic.org/product-category/health-conditions-books/?gclid=CjwKCAjws8yUBhA1EiwAi_tpEbZDWQ7W2-Qcjjkm9rfnIra6nacarXFlpkS6BkPisAdelY4o2b7z3BoCBqEQAvD_BwE (May 29, 2022).
- Thanabalasingham, Gaya, and Katharine R. Owen. 2011. “Diagnosis and Management of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY).” *BMJ (Clinical research ed.)* 343(7828). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22012810/> (June 11, 2022).
- Tillil, H., and J. Kobberling. 1987. “Age-Corrected Empirical Genetic Risk Estimates for First-Degree Relatives of IDDM Patients.” *Diabetes* 36(1): 93–99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3792666/> (June 8, 2022).
- Todd, John A. 1999. “From Genome to Aetiology in a Multifactorial Disease, Type 1 Diabetes.” *Bioessays* 62(2): 164–74.
- Tong, Yu et al. 2009. “Association between TCF7L2 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: A Large Human Genome Epidemiology (HuGE) Review and Meta-Analysis.” *BMC medical genetics* 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19228405/> (June 9, 2022).
- Türkiye Diyabet Vakfı. 2019. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*. İstanbul.
- Unoki, Hiroyuki et al. 2008. “SNPs in KCNQ1 Are Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes in East Asian and European Populations.” *Nature genetics* 40(9): 1098–1102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711366/> (October 21, 2023).
- Vaxillaire, Martine, Amélie Bonnefond, and Philippe Froguel. 2012. “The Lessons of Early-Onset Monogenic Diabetes for the Understanding of Diabetes Pathogenesis.” *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 26(2): 171–87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22498247/> (June 8, 2022).
- Viken, Marte K. et al. 2007. “Polymorphisms in the Cathepsin L2 (CTSL2) Gene Show Association with Type 1 Diabetes and Early-Onset Myasthenia Gravis.” *Human immunology* 68(9): 748–55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869649/> (June 7, 2022).
- Williams, MA. 2003. “Familial Aggregation of Type 2 Diabetes and Chronic Hypertension in Women with Gestational Diabetes Mellitus.” *J Reprod Med* 48(12): 955e62.
- Yetkin, I, A Sancak, and A Karakoç. 1997. “Tip 1 Diabetes Mellituslu Olgularda Human Lökosit Antijenleri.” *Türk Diyabet Yıllığı* 13: 212–17.
- Zeggini, Eleftheria et al. 2008. “Meta-Analysis of Genome-Wide Association Data and Large-Scale Replication Identifies Additional Susceptibility Loci for Type 2 Diabetes.” *Nature genetics* 40(5): 638–45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18372903/> (October 21, 2023).