

DIABETES MODY 2 Y 3: REPORTE DE 4 CASOS CON MUTACIONES NUEVAS

CHIARPENELLO JAVIER^{1,2}; FRESCO AGUSTÍN³

1) *Coordinador del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina.*

2) *Centro de Endocrinología de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.*

3) *Miembro titular del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina.*

Resumen

Introducción: la diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) es un grupo de enfermedades monogénicas, de herencia autosómica dominante, que se caracterizan por la disfunción no autoinmune de las células β . La hiperglucemia suele aparecer antes de los 25 años y se asocia con defectos primarios en la secreción de insulina.

Material y Métodos: estudio retrospectivo donde se incluyeron pacientes con Diabetes MODY diagnosticados en el Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición.

Resultados: se diagnosticaron un total de 4 pacientes: 3 casos de DBT MODY 2 y 1 caso de MODY 3. También se rescataron 4 pacientes más con diagnóstico de diabetes mellitus cuyos estudios genéticos arrojaron mutaciones no deletéreas de la enzima HNF1A pero que sin embargo presentan un comportamiento clínico compatible con diabetes MODY.

Discusión: en esta publicación se describen 3 pacientes Diabetes MODY 2 (dos de ellos hermanos) y 1 paciente con MODY 3 cuyas mutaciones en las enzimas no tienen precedentes bibliográficos. Además se exponen otros 4 casos con diagnóstico de diabetes mellitus que presentan mutaciones no deletéreas y negativas para MODY 2 y 3, pero que tienen comportamiento clínico similar.

Conclusión: la importancia es presentar tres mutaciones de Diabetes MODY 2 y una de MODY 3 no reportadas previamente en la literatura científica a nivel mundial.

Todos los pacientes tuvieron el comportamiento esperable de cada tipo de la enfermedad: los tipo 2 se encuentran estables solo con medidas higiénico-dietéticas al igual que el tipo 3 que se encuentra aún en edades tempranas.

Palabras claves: diabetes, MODY 2, MODY 3, mutaciones no reportadas, mutaciones no deletéreas

DIABETES MODY 2 AND 3: REPORT OF 4 CASES WITH NEW MUTATIONS

Abstract

Introduction: MODY diabetes (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) is a group of monogenic diseases, of autosomal dominant inheritance, characterized by non-autoimmune dysfunction of β cells. Hyperglycemia usually appears before the age of 25 and is associated with primary defects in insulin secretion.

Material and Methods: a retrospective study including patients with MODY Diabetes diagnosed in the Endocrinology, Metabolism and Nutrition Service.

Results: a total of 4 patients were diagnosed: 3 cases of MODY 2 DBT and 1 case of MODY 3. 4 more patients with a diagnosis of diabetes mellitus were also rescued whose genetic studies revealed non-deleterious mutations of the HNF1A enzyme but nevertheless present a clinical behavior compatible with MODY diabetes.

Discussion: this publication describes 3 MODY 2 Diabetes patients (two of them brothers) and 1 patient with MODY 3 whose mutations in the enzymes have no bibliographic precedents. In addition, another 4 cases with a diagnosis of diabetes mellitus are exposed that present non-deleterious and negative mutations for MODY 2 and 3, but that have similar clinical behavior.

Conclusion: the importance is to present three MODY 2 Diabetes mutations and one MODY 3 mutations not previously reported in the scientific literature worldwide.

All patients had the expected behavior of each type of disease: type 2 is stable only with hygienic-dietary measures, as is type 3, which is still at an early age.

Key words: diabetes, MODY 2, MODY 3, unreported mutations, non-deleterious mutations

Introducción

La diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) es un grupo genéticamente y clínicamente heterogéneo de enfermedades monogénicas, de herencia autosómica dominante, que se caracterizan por la disfunción no autoinmune de las células β .^{1,2} La hiperglucemia suele aparecer antes de los 25 años y se asocia con defectos primarios en la secreción de insulina.³⁻⁵

En general en estos tipos de diabetes los pacientes no son obesos (lo que nos ayuda a diferenciarlos clínicamente de la diabetes mellitus tipo 2), tienen menor riesgo a complicaciones vasculares, y mayoritariamente no requieren tratamiento insulínico, solo medidas higiénico dietéticas y/o hipoglucemiantes orales.

Aunque se desconoce la prevalencia exacta de MODY, se estima que estas variantes son responsables del 2 al 5% de todos los casos de diabetes no insulino-requiriente. Hay más de 800 mutaciones conocidas asociadas con MODY y otras nuevas se están descubriendo.³ Estas delecciones son heterocigotas y se han identificado 13 genes implicados que determinan los subtipos de la enfermedad.⁶⁻⁸ (ver tabla I)

La frecuencia de cada subtipo varía según la población estudiada, la estrategia utilizada y el método de pesquisa, pero universalmente los patrones más prevalentes lo integran las mutaciones de genes que codifican la expresión de la glucocinasa (GCK): MODY 2; y en el factor nuclear hepatocítico 1 alfa (HNF1A): MODY 3.⁹

Tabla I. Genes involucrados en cada variante de Diabetes MODY.

SUBTIPOS DE DIABETES MODY	GEN INVOLUCRADO
MODY 1	Factor nuclear del hepatocito 4 alfa (HNF4A)
MODY 2	Glucocinasa (GCK)
MODY 3	Factor nuclear del hepatocito 1 alfa (HNF1A)
MODY 4	Homeosecuencia pancreática y duodenal 1 (PDX1)
MODY 5	Factor nuclear del hepatocito 1 beta (HNF1B)
MODY 6	NEUROD1
MODY 7	KLF11
MODY 8	CEL
MODY 9	PAX4
MODY 10	INS
MODY 11	BLK
MODY 12	ABC8
MODY 13	KCNJ11
MODY 14	APPL1

La GCK participa como sensor pancreático de la glicemia para la secreción de insulina, y el HNF1A participa en la acción de la insulina a nivel hepático.¹⁰

Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo donde se incluyeron pacientes con Diabetes MODY diagnosticados en el Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario, en la ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe, República Argentina, en un período de tiempo comprendido desde el mes de enero del año 2011 a julio del 2020.

Los diagnósticos se hicieron mediante estudios genético-molecular, la metodología empleada fue la extracción del ADN genómico y la ampliación mediante PCR de regiones codificantes e intrónicas flanqueantes del gen afectado. Luego se prepararon las reacciones de secuenciación tipo Sanger de ADN, y mediante herramientas bioinformáticas se analizó el impacto de la proteína y su funcionalidad en comparación con secuencias de referencia.

Resultados

Se diagnosticaron un total de 4 pacientes: 3 casos de DBT MODY 2 (pacientes 2A, 2B y 2C) y 1 caso de MODY 3 (paciente 3A).

Casos con DBT MODY 2:

- Paciente 2A: se observó una mutación en el exón 6 que consiste en la delección de una Citosina (C) en heterocigosis (c.617delC) que produce un corrimiento del marco de lectura de la proteína (p.Thr206fs).

- Paciente 2B y 2C (hermanos): en el exón 4 se observó la delección de una Citosina (C) en heterocigosis (c.477delC) generando un corrimiento del marco de lectura a partir de la isoleucina 159 (p.Ile159fs).

Estos dos cambios no han sido previamente descrito en la base de datos ni en la bibliografía consultada (a excepción de dos publicaciones anteriores de la misma autoría: Chiarpenello et al.); sin embargo, dado que las delecciones observadas generan un cambio en el marco de lectura que, presumiblemente, produce a nivel de la proteína un codón de parada prematuro, lo más probable es que este cambio afecte a la actividad enzimática y por tanto sea un cambio patológico.

Caso con DBT MODY 3:

- Paciente 3A: en el exón 7 se ha detectado la transición de Guanina (G) por una Adenina (A), en heterocigosis

en la posición 1445 (c.1445G>A) que genera un cambio a nivel de la proteína (p.Ser482Asn). Este cambio no ha sido descrito previamente en las bases de datos ni en la bibliografía consultada (a excepción de una publicación anterior de la misma autoría: Chiarpenello et al.), pero puede ser probablemente patogénico.

Todas las historias clínicas se detallan a continuación sintetizadas en las tablas II y III.

A modo de curiosidad, cabe comentar que también se rescataron 4 pacientes más con diagnóstico de diabetes mellitus cuyos estudios genéticos arrojaron mutaciones no deletéreas de la enzima HNF1A pero que sin embargo presentan un comportamiento clínico compatible con diabetes MODY debido a que no tienen sobrepeso, hay ausencia de autoinmunidad y fueron detectados en edades tempranas de la vida. Estos casos no presentan ninguna delección compatible con MODY 2, pero no han podido ser estudiados genéticamente para otras variante más allá de la 2 y 3.

Varios de estos cambios genéticos en la HNF1A han sido reportados en la bibliografía mundial previa junto a otras mutaciones patógenas en pacientes con diagnóstico de Diabetes MODY tipo 3.

Las historias clínicas se exponen en las tablas IV y V.

Discusión

En esta publicación se describen 3 pacientes Diabetes MODY 2 (dos de ellos hermanos) y 1 paciente con MODY 3 cuyas mutaciones en las enzimas no tienen precedentes bibliográficos. Además se exponen otros 4 casos con diagnóstico de diabetes mellitus que presentan mutaciones descritas molecularmente como no deletéreas y negativas para MODY 2 y 3, pero que tienen comportamiento clínico similar exceptuando la ausencia de antecedentes familiares.

La Diabetes MODY es una forma de presentación de diabetes que en los últimos años ha aumentado su diagnóstico por métodos genético-moleculares, y sus variantes más frecuentes son la 2 y la 3. El tipo MODY 2 se caracteriza generalmente por hiperglicemia leve asintomática, sin complicaciones vasculares y que presenta niveles de hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) siempre menores a 7,5 % de manera estable. En cambio, el tipo 3 suele tener un comportamiento normoglucémico en la infancia pero con un defecto progresivo de deterioro de la secreción de insulina, por lo cual los requisitos terapéuticos aumentan y son propensos a complicaciones vasculares en la adultez.¹⁶

Tabla II. pacientes con diagnóstico de Diabetes MODY 2. Ninguna de las mutaciones ha sido previamente reportada aún a excepción de 2 trabajos anteriores del mismo autor: Chiarpenello, J. et al.

Paciente	Paciente 2A	Paciente 2B (hermano del paciente 2C)	Paciente 2C (hermano del paciente 2B)
Sexo	F	F	F
Edad de diagnóstico	5 años.	9 años.	7 años.
Peso	23,6 kg.	33,2 kg.	20 kg.
Talla	1,17 m.	1,42 m.	1,18 m.
IMC	17,01 (DS +1)	16,37 (DS 0)	16,36 (DS entre 0 y +1)
Comorbilidades	- Comunicación interauricular. - Padre con DBT MODY 2 con la misma mutación.	- Hiperbilirrubinemia neonatal transitoria. - Padre, dos tías paternas y abuela paterna DBT sin estudios genéticos.	- Padre, dos tías paternas y abuela paterna DBT sin estudios genéticos.
Laboratorio al momento del diagnóstico	- Glicemia ayunas: 124 mg/dL (VN: 70-100 mg/dL) - Hb1Ac: 6,6 % (VN: < 5,6 %) - Insulinemia: 2,57 uU/mL (VN: 4,4-14,6 uU/mL) - Péptido C: 0,44 ng/mL (VN: 0,5-2 ng/mL) - Ac anti GAD: negativo. (Positivo: \geq 5 U/mL) - Ac ICA 512: negativo. (Positivo: \geq 15 U/mL) - Ac antiinsulina: negativo. (Positivo: \geq 0,4 U/mL)	- Glicemia ayunas: 152 mg/dL (VN: 70-100 mg/dL) - Hb1Ac: 7,1 % (VN: < 5,6 %) - Péptido C: 1,16 ng/mL (VN: 0,5-2 ng/mL) - Ac anti GAD: negativo. (Positivo: \geq 5 U/mL).	- Glicemia ayunas: 131 mg/dL (VN: 70-100 mg/dL) - Hb1Ac: 6,9 % (VN: < 5,6 %) - Péptido C: 0,56 ng/mL (VN: 0,5-2 ng/mL) - Ac anti GAD: negativo. (Positivo: \geq 5 U/mL).
Motivo de consulta	Hiperglicemia.	Hiperglicemia.	Hiperglicemia.
Mutación del gen GCK	En el exón 6: c.617 del C (p.Thr206fs).	En el exón 4: c.477 del C (p.Ile159fs).	En el exón 4: c.477 del C (p.Ile159fs).

Referencias: IMC: Índice de Masa Corporal; DS: desvío estándar; F: Femenino; Hb1Ac: Hemoglobina glicosilada 1Ac; m.: metros; DBT: Diabetes Mellitus; VN: valor normal.

Las características clínicas antes mencionadas coinciden con la cohorte de este trabajo debido a que los tres pacientes MODY 2 se encuentran solo realizando tratamiento higiénico-dietético, con buen estado clínico, automonitoreos estables (con hemoglobina glicosilada 1Ac dentro de los valores expresados en el párrafo anterior) y curva de crecimiento dentro del objetivo medio parental. Y en cuanto al MODY 3 que se encuentra aún en la etapa de la adolescencia tampoco requirió hasta ahora ningún hipoglicemiente oral o insulina, pero posiblemente si lo necesite al llegar a mayor edad.

Conclusión

El valor de esta publicación es la de presentar tres mutaciones de Diabetes MODY 2 y una de MODY 3 no reportadas previamente en la literatura científica a nivel mundial.

Todos los pacientes tuvieron el comportamiento esperable de cada tipo de la enfermedad: los tipo 2 se encuentran estables solo con medidas higiénico-dietéticas al igual que el tipo 3 que se encuentra aún en edades tempranas.

Es importante sospechar Diabetes MODY en todo niño o adolescente que ha sido diagnosticado como diabético tipo 1, pero que se presenta con autoinmunidad negativa y persistencia de niveles adecuados de péptido C; y en aquellos pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que no presentan características de insulinoresistencia.

La sospecha clínica y la realización de estudios complementarios adecuados contribuyen a la llegada de un diagnóstico precoz y con ello la instauración de un tratamiento adecuado, pasos fundamentales para la mejoría del pronóstico de las enfermedades.

Paciente	Paciente 3E
Sexo	M
Edad de diagnóstico	12 años.
Peso	42,6 kg
Talla	1,47 m.
IMC	19,71 (DS entre 0 y +1)
Comorbilidades	- Padre DBT sin estudios genéticos - Glicemia ayunas: 130 mg/dL (VN: 70-100 mg/dL) - Hb1Ac: 5,4 % (VN: < 5,6 %) - Fructosamina: 229,9 umol/L (VN: 205-285 umol/L) - Péptido C: 1,29 ng/mL (VN: 0,5-2 ng/mL) - Ac anti GAD: negativo (Positivo: ≥ 5 U/mL)
Laboratorio al momento del diagnóstico	
Motivo de consulta	Hipoglicemia.

Tabla III. paciente con diagnóstico de Diabetes MODY 3. Solo fue descrito en una publicación anterior de la misma autoría: Chiarpenello, J. et al.

Referencias: IMC: Índice de Masa Corporal; DS: desvío estándar; M: masculino; Hb1Ac: Hemoglobina glicosilada 1Ac; m.: metros; DBT: Diabetes Mellitus; VN: valor normal.

Tabla IV. pacientes con mutaciones no deletéreas de la enzima HNF1A pero con comportamiento compatible con diabetes MODY .

Paciente	Paciente 0A	Paciente 0B	Paciente 0C	Paciente 0D
Sexo	F	F	M	M
Edad de diagnóstico	28 años.	9 años.	9 años.	5 años.
Peso	39,5 kg.	27,9 kg.	40,4 kg.	16,9 kg.
Talla	1,6 m.	1,29 m.	1,39 m.	1,04 m.
IMC	15,42	16,76 (DS 0)	20,9 (DS entre +1 y +2)	15,62 (DS entre el -1 y 0)
Comorbilidades	- Sin antecedentes familiares de DBT. - Partos prematuros. - 1 aborto natural.	- Sin antecedentes familiares de DBT. - Reflujo ureterovesical.	- Sin antecedentes familiares de DBT. - Hipotiroidismo.	- Sin antecedentes familiares de DBT.
Laboratorio al momento del diagnóstico	- Glicemia ayunas: 128 mg/dL (VN: 70-100 mg/dL) - Hb1Ac: 6,4 % (VN: < 5,6 %) - Insulinemia: 5,5 uU/mL (VN: 4,4-14,6 uU/mL) - Albuminuria: 26,2 mg/24 hs (VN: < 30 mg/24 hs) - Péptido C: 0,48 ng/mL (VN: 0,5-2 ng/mL) - Ac anti GAD: negativo. (Positivo: ≥ 5 U/mL) - Ac ICA 512: negativo. (Positivo: ≥ 15 U/mL)	- Glicemia ayunas: 149 mg/dL (VN: 70-100 mg/dL) - Hb1Ac: 5,4 % (VN: < 5,6 %) - Fructosamina: 259 umol/L (VN: 205-285 umol/L) - Péptido C: 0,8 ng/mL (VN: 0,5-2 ng/mL) - Ac anti GAD: negativo. (Positivo: ≥ 5 U/mL) - Ac ICA 512: negativo. (Positivo: ≥ 15 U/mL) - Ac anti insulina: negativo. (Positivo: ≥ 0,4 U/mL)	- Glicemia ayunas: 120 mg/dL (VN: 70-100 mg/dL) - Hb1Ac: 6,1 % (VN: < 5,6 %) - Fructosamina: 247 umol/L (VN: 205-285 umol/L) - Péptido C: 1,7 ng/mL (VN: 0,5-2 ng/mL) - Ac anti GAD: negativo. (Positivo: ≥ 5 U/mL) - Ac ICA 512: negativo. (Positivo: ≥ 15 U/mL)	- Glicemia ayunas: 180 mg/dL (VN: 70-100 mg/dL) - Hb1Ac: 4 % (VN: < 5,6 %) - Fructosamina: 220,4 umol/L (VN: 205-285 umol/L) - Péptido C: 1,01 ng/mL (VN: 0,5-2 ng/mL) - Insulinemia: 5,5 uU/mL (VN: 4,4-14,6 uU/mL) - Ac anti GAD: negativo. (Positivo: ≥ 5 U/mL) - Ac ICA 512: negativo. (Positivo: ≥ 15 U/mL)

Referencias: IMC: Índice de Masa Corporal; DS: desvío estándar; F: Femenino; Hb1Ac: Hemoglobina glicosilada 1Ac; m.: metros; DBT: Diabetes Mellitus; VN: valor normal.

Tabla V. cambios mutacionales no deletéreos en la enzima HNF1A en pacientes diabéticos junto con sus antecedentes bibliográficos.

Paciente	Mutaciones del gen HNF1A	Referencias
Paciente 0A	En el exón 4 c.864G>C	4 casos en una familia de República de Malta (1 padre y 3 hijos) 2019. ⁽¹¹⁾
	En el exón 4 g.15772G>C	Variante no reportada.
Paciente 0B	En el exón 4 c.864G>C	4 casos en una familia de República de Malta (1 padre y 3 hijos) 2019. ⁽¹¹⁾
	En el exón 1 c.79A>C	74 casos en Turquía 2018. ⁽¹²⁾ 1 caso en Noruega 2017. ⁽¹³⁾
	En el exón 4 g.15772G>C	Variantes no reportadas.
	En el exón 1 g.305A>C	Variantes no reportadas.
Paciente 0C	En el exón 1 c.79A>C	74 casos en Turquía 2018. ⁽¹²⁾ 1 caso en Noruega 2017. ⁽¹³⁾
	En el exón 7 c.1460G>A	1 caso en Noruega 2017. 3 casos en una familia de China (1 padre y 2 hijos) 2017. ⁽¹⁴⁾
	En el exón 1 c.51C>G	1 caso en Suiza 2010. ⁽¹⁵⁾
	En el exón 7 c.1375C>T	3 casos en una familia de China (1 padre y 2 hijos) 2017. ⁽¹⁴⁾
	En el exón 1 g.305A>C	Variantes no reportadas.
	En el exón 7 g.19082G>A	Variantes no reportadas.
	En el exón 1 g.277G>C	Variantes no reportadas.
	En el exón 7 g.18997C>T	Variantes no reportadas.
En el intrón 8 g.19130G>A	Variantes no reportadas.	
Paciente 0D	En el exón 4 c.864G>C	4 casos en una familia de República de Malta (1 padre y 3 hijos) 2019. ⁽¹¹⁾
	En el exón 1 c.79A>C	74 casos en Turquía 2018. ⁽¹²⁾ 1 caso en Noruega 2017. ⁽¹³⁾
	En el exón 7 c.1460G>A	1 caso en Noruega 2017. ⁽¹³⁾ 3 casos en una familia de China (1 padre y 2 hijos) 2017. ⁽¹⁴⁾
	En el exón 4 g.15772G>C	Variantes no reportadas.
	En el exón 1 g.305A>C	Variantes no reportadas.
	En el exón 7 g.19082G>A	Variantes no reportadas.
En el intrón 8 g.19130G>A	Variantes no reportadas.	

Referencias

- Chiarpenello J, Fernández L, Riccobene A, Baella A, Strallnicoff M, Castagnani V, et al. Diabetes Mody 2: reporte de dos casos con nueva mutación en el gen de glucoquinasa. *Rev Med Rosario*. May 81(1):123-126. 2015. Available from: <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/f9536dChiarpenello%20Diabetes.pdf>.
- Velho G, Frogule P. Genetic, metabolic and clinical characteristic of maturity onset diabetes of a young. *Eur J Endocrinol*. Mar 138(3):233-239. 1998.
- Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007 the diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr diabetes*. Dec 7(6):352-360. 2006.
- Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, Belleme-Chantelot C, Pardini VC, Timsit J, Passa P, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*. Feb 40(2):217-224. 1997.
- Lopez AP, Foscalidi SA, Pérez MS, Krochik G, Rodriguez M, Traversa M, et al. Glucokinase Gene Mutation Screening in Argentinean Clinically Characterized MODY Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Apr 117(8):391-394. 2009.
- Nyunt O, Wu JY, McGown IN, Harris M, Huynh T, Leong GM, et al. Investigating maturity onset diabetes of the young. *Clin Biochem Rev*. May 30(2):67-74. 2009.
- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Tratado de endocrinología*. 13ª ed. Barcelona: Elsevier; 2017.
- Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Bmj*. 2011 Oct 343:d6044. 2011.
- Mazza, CS. Diabetes MODY. Enfoque pediátrico. *Med. Infant*. Dic 25(4): 315-321. 2018. Available from: https://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2018/xxv_4_315.pdf
- Mera-Flores RR, Mera-Flores IP, Murillo-Mera AM, Intriago-Cedeño CF. MODY: Diabetes del Adulto de Inicio en la Juventud. *Discover Medicine*. Ago 2(1): 55-62. 2018. Available from: <https://www.revdiscovmedicine.com/index.php/inicio/issue/view/4/DiscoverMedicineVol2Nro1-2018>
- Pace NP, Rizzo C, Abela A, Gruppetta M, Fava S, Felice A, et al. Identification of an HNF1A p. Gly292fs Frameshift Mutation Presenting as Diabetes During Pregnancy in a Maltese Family. *Clin Med Insights: Case Rep*. Feb 20(12):1-6. 2019.
- Kanca-Demirci D, Yılmaz-Aydoğan H, Gül N, Tütüncü Y, Öztürk O, Satman, İ. HNF1A Geni rs1169288 (A> C) Mutasyonunun MODY3 Üzerine Etkisinin Araştırılması. *Haliç Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*. Sep 1(1):21-32. 2018. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/549854>
- Najmi LA, Aukrust I, Flannick J, Molnes J, Burtt N, Molven A. Functional investigations of HNF1A identify rare variants as risk factors for type 2 diabetes in the general population. *Diabetes*. Feb 66(2):335-346. 2017.
- Tang J, Tang CY, Wang F, Guo Y, Tang HN, Zhou CL, et al. Genetic diagnosis and treatment of a Chinese ketosis-prone MODY 3 family with depression. *Diabetol Metab Syndr*. Jan 9(1):5. 2017.
- Lauber-Biascon A. The Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). *Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie Universitäts-Kinderspital Zürich*. Nov. 2010. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/08fe/67ab82cb06d15f99e3b4597de92f6514bf84.pdf>
- Sanzana MG, Durruty P. Otros tipos específicos de diabetes mellitus. *Rev Med Clínica Las Condes*. Mar 27(2):160-170. 2016. Available from: https://www.researchgate.net/publication/301666304_OTROS_TIPOS_ESPECIFICOS_DE_DIABETES_MELLITUS