

Tip 1 Diabetes Mellitus'a Yatkınlıkta Rolü Olabilecek Genetik Faktörler

Possible Genetic Factors Associated with Type 1 Diabetes Mellitus Susceptibility

Alev EROĞLU ALTINOVA, İlhan YETKİN

Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Tip 1 diabetes mellitus pankreas beta hücrelerinin immün aracılı harabiyeti ile karakterize olan ve genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin etkisi sonucu gelişen kronik otoimmün bir hastalıktır. İnsidansı dünya çapında giderek artmaktadır. Etiyolojisi karmaşıktır ve halen tam bilinmemektedir. Bu derlemede tip 1 diyabete yatkınlıkla ilişkili olabilecek olası genetik faktörler tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet, Yatkınlık, Genetik faktörler

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus is a chronic autoimmune disease characterized by immune-mediated destruction of the beta-cells in the pancreas which results from the action of environmental factors on genetically predisposed individuals. The incidence of type 1 diabetes has been increasing worldwide. Its etiology is complex and remains unknown. In this review, possible genetic factors associated with the susceptibility of type 1 diabetes are discussed.

Keywords: Type 1 diabetes, Susceptibility, Genetic factors

GİRİŞ

Tip 1 diabetes mellitus (DM) pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinin destrüksiyonuna bağlı mutlak insülin eksikliği ile karakterli, komplikasyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Tip 1 DM çocukluk ve adolesan döneminde sık olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Günümüzde genel popülasyondaki görülme oranı %0.5-1 arasındadır¹. Son yıllarda tip 1 DM insidansının artış gösterdiği bildirilmektedir².

Genetik faktörler tip 1 DM'a hem yatkınlık hem de rezistansı etkilerler. Tip 1 DM'lu hastaların %85-

90'ında birinci derece akrabalarında DM öyküsü yoktur. Fakat buna rağmen tip 1 DM'lu hastanın birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riski genel popülasyona oranla fazladır. En yüksek risk monozygotik ikizlerde görülmektedir. Tip 1 DM'lu bir hastanın monozygotik ikizinde tip 1 DM gelişme riski yaklaşık %50'dir³. Tip 1 DM'lu bir hastanın kardeşinde diyabet gelişme riski %6 iken genel popülasyonda bu risk %0,4'dür⁴. Ayrıca tip 1 DM'lu babanın çocuğunda diyabet gelişme riski tip 1 DM'lu annenin çocuğuna göre daha fazladır⁵. Bunun sebebi net olarak bilinmemektedir.

Başvuru tarihi / Submitted: 26.02.2011 **Kabul tarihi / Accepted:** 11.04.2011

İletişim Bilgileri: Dr. Alev Eroğlu Altınova, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye. e-mail: alevaltinova@yahoo.com

Majör histokompatibilite (MHC) antijenleri tip 1 DM'da önemlidir. Çünkü tip 1 DM'a yatkınlık bazı insan HLA'ları ile ilgilidir. HLA'ların da içinde bulunduğu çeşitli gen ürünleri hücre plazma membranlarında bulunur. Klasik histokompatibilite genleri yoğun polimorfiktir ve aminoasit yapıları bireyler arasında farklılık gösterir. MHC insanlarda 6. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır (kromozom 6p21). Klas I, II ve III olarak 3'e ayrılır. Klas I antijenleri (klasik histokompatibilite antijenlerini içerirler) HLA-A, B, C molekülleridir. Bütün çekirdekli hücrelerden eksprese edilirler. Klas I molekülleri hücrel immünitede rol alırlar. Klas II antijenleri (immün yanıt genlerini içerirler) DP, DQ ve DR'dir. Yalnızca B lenfositler, makrofajlar, endotel hücreleri ve aktif lenfositler tarafından eksprese edilirler. Klas III ise kompleman kaskadının genlerini ve immün fonksiyonu etkileyen diğer genleri içerirler. Hem Klas I hem Klas II molekülleri tip 1 DM gelişmesindeki immün reaksiyonlarda çok önemlidir ancak kesin mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir¹.

MHC içindeki genler ve insülin lokusu tip 1 DM'un genetik geçişinin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Geri kalanın ise polimorfizmler, mutasyonlar ve çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ve bu noktada non-MHC genetik lokusun en fazla önem taşıdığına inanılmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında diyabete yatkınlığı etkileyen 15'den fazla genetik lokusun saptanması, hayvanlarda tip 1 DM için poligenik bir genetik yapıyı düşündürmektedir⁶. Bunun tersine başka hayvan çalışmalarında oligogenik genetik geçiş lehine bulgular saptanmıştır⁷. İnsandaki tip 1 DM'un poligenik mi yoksa oligogenik mi olduğu halen tartışmalıdır. Tip 1 DM genetiğini incelemeye yönelik çalışmalarda yatkınlık lokuslarının ortaya konabilmesi amaçlanmıştır. Bu lokuslar için IDDM şeklinde kısaltmalar kullanılmaktadır (örneğin; IDDM1, IDDM2). Çeşitli genom taramalarında en az 20 kromozomal bölgede tip 1 DM ile bağlantı saptanmıştır. Bu da tip 1 DM'un daha çok poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir⁸. Tip 1 DM gelişme riskini artıran pek çok putatif gen saptanmıştır (Tablo I).

IDDM1: HLA moleküllerinin fonksiyonu T lenfositlere peptidleri sunmaktır. Her molekül iki zincirden yapılır ve her zincir ayrı genle kodlanır. HLA kompleksi ve tip 1 DM arasındaki ilişki üzerine ilk kanıt HLA-B15 alleli olmuştur. Daha sonra HLAB8 ile pozitif ve HLA B7 ile negatif bir ilişki saptanmıştır¹. Yüksek riskli genler DR3 ve DR4, koruyucu gen olarak da DR15 gösterilmiştir. Tip 1 DM'lu hastaların %90'ından fazlasının DR3 veya DR4 taşıdığı görülmüştür ve en yüksek riskin bu iki allelin birlikte bulunması olarak bildirilmiştir¹. Bizim ülkemizde yapılan bir çalışmada da HLA-DR4 pozitif bireylerde tip 1 DM gelişme riskinin önemli oranda arttığı, DR5 taşıyıcılarında ise azaldığı tespit edilmiştir⁹. İmmünolojideki teknik gelişmelerle birlikte yapılan moleküler çalışmalarda, primer yatkınlık genlerinin HLA-DR dışında HLA-DQ bölgesinde de olduğu bildirilmiştir. Çoğu popülasyon çalışmalarında tip 1 DM riski ile en güçlü ilişkili HLA

allelleri DQA1*0301, DQB1*0302, DQB1*0201, DRB1*0401, DRB1*0405 ve DRB1*0301 olarak gösterilmiştir⁶⁻¹⁰. Fakat popülasyonlar arası farklılık göstermektedirler. Mesela, DQB1*0302 çoğu popülasyonlarda %75-90 oranında pozitif bulunurken, DQB1*0201 daha minör bir predispozan faktör olarak saptanmıştır¹. Diğer sık olmayan riskli alleller DQA1*0401 ve DQB1*0402'dir. Ayrıca basit bir kural olarak DQB zincirinde 57. pozisyonda aspartik asitin ve DQA zincirinde 52. pozisyonda argininin mevcudiyeti tip 1 DM için artmış risk oluşturduğu bildirilmiştir¹¹. Tip 1 DM'dan koruyucu genetik haplotip ise DQA1*0101, DQA1*0102 ve DQB1*0602 olarak saptanmıştır⁶. DRB1*1501 ve DRB1*1401 yüksek koruyucu olan haplotiplerdir. Tip 1 DM geliştiren bireylerin %95'i DR3-DQ2 veya DR4-DQ8 taşırlar ve bunlar genel popülasyonun yaklaşık %40'ını oluştururlar. Koruyucu haplotip olan DRB1*1501, DQA1*0102 ve DQB1*0602 genel popülasyonun %20'sinde bulunur¹¹.

Tablo I : Tanımlanmış putatif tip 1 diyabetes mellitus lokusları

Lokus	Kromozom
IDDM1	6p21.31
IDDM2	11p15.5
IDDM3	15q26
IDDM4	11q13
IDDM5	6q24-27
IDDM6	18q21
IDDM7	2q31-33
IDDM8	6q27
IDDM9	3q21-q25
IDDM10	10p11-q11
IDDM11	14q24.3-14q31
IDDM12	2q33
IDDM13	2q34
IDDM15	6q21
IDDM17	10q25.1
IDDM18	5q31-33

IDDM2: Tip 1 DM ile insülin geninde lokalize bir polimorfik bölge arasındaki ilişki ilk olarak 1984'de saptanmıştır¹². Bu çalışmada kromozom 11p15'de lokalize INS'deki 5'nükleotid elemanlarının ardışık sayısındaki varyasyonların (VNTR) tip 1 DM geliştirdiği bildirilmiştir¹². Bu bölgeye bağlı yatkınlık IDDM2 olarak bilinmektedir. Yapılan çalışmalara rağmen INS ile tip 1 DM ilişkisinin sebebi ortaya konamamıştır. Gelişen timusda insülinin yüksek konsantrasyonlarının insüline karşı olan immün toleransı indükleyebileceği ve diyabetik

otoimmüniteye yatkınlığı azaltılabileceği tezi ortaya konmuştur⁶.

IDDM3: IDDM3 kromozom 15q26'da lokalizedir ve tip 1 DM'a yatkınlık ile ilişkili olduğuna dair kuvvetli kanıtları bulunmaktadır^{13,14}.

IDDM 4: Kromozom 11q'da lokalize olan IDDM4'ün tip 1 DM'a yakınlıkta rolü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur¹⁵. Fakat daha sonraki yıllarda 750'den fazla ailede yapılan 2 büyük genom tarama çalışmasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır^{13,14}.

IDDM5: Kromozom 6'da lokalize olan bu lokus ile ilgili olarak tip 1 DM ile ilişkisini savunan fakat orta derecede bir bağlantı saptayan¹⁵ ve saptamayan¹³ çalışmalar bulunmaktadır. Bu gen bölgesinde son yıllarda gösterilen small ubiquitinlike modifier (SUMO4) geninin tip 1 DM'a yatkınlıkta bazı popülasyonlarda kuvvetli etkisi olabileceği bildirilmiştir^{16,17}.

IDDM6: Kromozom 18q12-q21'de lokalize bu genin tip 1 DM ile ilişkisi ilk olarak 1981'de gösterilmiştir¹⁸. Orijinal genom tarama çalışmalarında orta derecede fakat anlamlı olmayan bir ilişki saptanmıştır¹⁵. Büyük çaplı başka çalışmalar ise bunu desteklememiştir¹⁹.

IDDM7: IDDM6 gibi IDDM7 için de tip 1 DM ile arasında orta derecede bir ilişki bildirilmiştir¹⁵. Yapılan aile çalışmalarında toplumdaki topluma farklılık gösteren sonuçlar saptanmıştır²⁰.

IDDM8: Kromozom 6q'da yer alan bu lokus için de tip 1 DM ile orta derecede bir ilişki bildirilmiştir¹⁵.

IDDM9: Kromozom 3q22-q25'de lokalize olan IDDM9 için yapılan 2 çalışmada tip 1 DM ile bağlantılı olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır¹⁵.

IDDM10: 356 aile üzerinde İngiltere'de yapılan bir çalışmada, tip 1 DM ile kromozom 10p11-q11'de lokalize IDDM10 bölgesi arasında anlamlı bir bağlantı bildirilmiştir¹⁴. Diğer çalışmalarda da bu bulgu desteklenmiştir¹³.

IDDM11: Kromozom 14q24.3-q31'de lokalize olan IDDM11'in tip 1 DM'a yakınlıkta rolü olduğu bir çalışmada bildirilmiştir²¹. Fakat sonraki yıllarda yapılan 2 büyük genom tarama çalışmasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır^{13,14}.

IDDM12: Kromozom 2q33'de yer alan IDDM12'nin CTLA-4 lokusu olduğu bildirilmektedir²². CTLA-4 tip 1 DM'a yatkınlıkta son zamanlarda üzerinde durulan putatif gen mutasyonlarından biridir. CTLA-4'ün T hücresi aktivasyonunun baskılanmasında kritik bir yeri vardır. Yapılan çalışmalar CTLA-4'ün tip 1 DM'a yatkınlık ve hastalığın kliniği ile ilişkili olabileceğini göstermiştir²².

IDDM13: IDDM13 kromozom 2q'daki 3 putatif yatkınlık lokusundan biridir. Yapılan çalışmalarda IDDM13'ün tip 1 DM'a yatkınlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir²³. Fakat bu ilişki başka çalışmalarda desteklenmemiştir²⁴.

IDDM15: IDDM1, IDDM5 ve IDDM8'den bağımsız olarak kromozom 6 üzerinde IDDM15

lokusunun yer aldığı 1997'de bildirilmiştir²⁵. Genom taramalarında da bu bulgu desteklenmiştir²⁶.

IDDM17: IDDM17 (Kromozom 10q25)'nin diğer IDDM'ler içinde geniş Arap ailelerinde saptanan oligogenik genetik geçişte yer alması açısından farklı bir yeri vardır²⁷. Fakat genel popülasyondaki yeri henüz bilinmemektedir.

IDDM18: IDDM 18 lokusu IL12B geni üzerine yapılan çalışmalarla tanımlanmıştır²⁸. IL12B geni, T hücrelerinin TH1 subgrupunun diferansiyasyonunu artırdığı ve TH1'lerin de diyabetojenik süreçte rol oynayabilecekleri söylenmektedir. Yaptığımız bir çalışmada IL12B geninin 3' bölgesinin polimorfizmi ile tip 1 DM arasında anlamlı bir ilişki saptamadık²⁹.

Gen polimorfizmleri: Tip 1 DM gelişiminde rolü olabilecek pek çok gen polimorfizmi rapor edilmiştir. Bunlardan HLA Klas I bölgesinde NK hücreleri ile ilişkili olan MHC Klas I chain-related genlerin (MICA) ve NK hücrelerindeki polymorphic killer immunoglobulin-like reseptörler (KIR) üzerindeki polimorfizmlerin immün sistemde antiviral savunmada yarattıkları olası defektlerle tip 1 DM etiyojolojisinde rol oynayabilecekleri bildirilmektedir³⁰. İnterlökin-21 geni üzerindeki noktasal mutasyonların NOD farelerde tip 1 DM patogeneğinde rolü olabileceği, bunun yanında insanlarda yapılan çalışmalardan çıkan ön sonuçlarda bu gendeki mutasyonun önemli bir etkisi olmadığı bildirilmiştir³¹. İnterlökin-18 gen polimorfizminin bazı popülasyonlarda tip 1 DM'a yakınlıkta rolü olduğu, bazılarında ise olmadığı yönünde bulgular edinilmiştir^{32,33}. Bizim çalışmamızda IL-18 geni ile tip 1 DM'un ortaya çıkış zamanı ile bir ilişki saptadık²⁹. Katepsin gen polimorfizmi³⁴, inositol trifosfat reseptör 3 gen polimorfizmi³⁵, pankreatik transkripsiyon faktörünü kodlayan PAX4 gen polimorfizmi³⁶ ve immün sistem ile bağlantılı olan mannoz-bağlayıcı lektin polimorfizmi³⁷ son yıllarda rapor edilmiş tip 1 DM ile ilişkili gen polimorfizmleridir. Lenfoid tirozin fosfatazı kodlayan PTPN22 genindeki tek nükleotid polimorfizminin de T hücre reseptör sinyalizasyonunu etkileyerek tip 1 DM insidansını artırdığı son yayınlarda bildirilmektedir³⁸. Vitamin D reseptör gen polimorfizminin bazı popülasyonlarda artmış tip 1 DM riskiyle ilişkili olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir⁴⁰. Fakat bir metaanalizde vitamin D reseptör gen polimorfizminin tip 1 DM ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir⁴⁰. Yeni yapılan bir çalışmada, IL2 reseptör alfa (IL2RA) genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin hem tip DM'a yatkınlıkta hem de hastalığın ortaya çıkma zamanı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir⁴¹. IL-10 geni ile tip 1 DM ilişkisi incelenmiş ve yapılan bir çalışmada belirgin bir ilişki bulunmamıştır⁴². Ayrıca son yıllarda tip 1 DM gelişiminde rolü olduğu düşünülen bazı virüslere karşı savunmada görevli olan helikaz C domain ile indüklenen insan interferonu (IFIH1) geni üzerinde durulmaktadır. Bu genin kodladığı IFIH1 proteinindeki artmış aktivitenin tip 1 DM gelişimini tetiklediği rapor edilmiştir⁴³.

Sonuç olarak, tip 1 DM genetik olarak kompleks bir hastalıktır ve altta yatan genetik faktörlerle ilgili çalışmalar halen sürdürülmektedir. İlerleyen teknoloji ile bu hastalığın genetik zemini daha net

ortaya konabilecek ve bu da etkin koruyucu tedavilerin geliştirilmesine imkan verecektir.

KAYNAKLAR

1. Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, et al., editors. Joslin's Diabetes Mellitus. 14 th edition. USA; Joslin Diabetes Center, 14th edition. USA; Joslin Diabetec Center, 2005:399- 424.
2. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, et al. Recordhigh incidence of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. The Finnish Childhood Type Diabetes Registry Group. Diabetologia 1999;42:655- 60. doi: 10.1007/s001250051212
3. Hawkes CH. Twin studies in diabetes mellitus. Diabet Med 1997;14:347-52. doi: 10.1002/(SICI)1096- 9136(199705) 14:5<347::AID-DIA332>3.0.CO;2-7
4. Todd JA. From genome to aetiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. Bioessays 1999;21:164-74. doi:10.1002/(SICI) 1521-1878(199902) 21:2<164::AID BIES10>3.3.CO;2-W
5. el-Hashimy M, Angelico MC, Martin BC, et al. Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent . Diabetes 1995; 44: 295-9. doi:10.2337/diabetes.44.3.295
6. Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 2004;33:1-16. doi: 10.1016/S0889- 8529 (03) 00082-3
7. Martin AM, Maxson MN, Leif J, et al. Diabetes-prone and diabetes-resistant BB rats share a common major diabetes susceptibility locus, iddm4: additional evidence for a "universal autoimmunity locus" on rat chromosome 4. Diabetes 1999; 48: 2138-44. Doi:10.2337/diabetes.48.11.2138
8. Onengut-Gumuscu S, Concannon P. Mapping genes for autoimmunity in humans: type 1 diabetes as a model. Immunol Rev 2002;190:182-94. doi: 10.1034/j.1600- 065X.2002.19014.x
9. Yetkin I, Sancak A, Karakoç A, ark. Tip 1 diabetes mellituslu olgularda human lökosit antijenleri. Türk Diabet Yıllığı 1997-1998;13:212-17.
10. Dorman JS, Bunker CH. HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus: a HuGE review. Epidemiol Rev 2000;22:218-27.
11. Gedik O. Diabetes Mellitus'un patogenezi, komplikasyonları. Koloğlu S, editör. Endokrinoloji Temel ve Klinik. İkinci baskı. Ankara: Medikal & Nobel, 2005:342-67.
12. Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulindependent diabetes mellitus. Diabetes 1984;33:176- 83. doi: 10.2337/diabetes.33.2.176
13. Concannon P, Gogolin-Ewens KJ, Hinds DA, et al. A second-generation screen of the human genome for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. Nat Genet 1998;19:292-6. doi:10.1038/985
14. Mein CA, Esposito L, Dunn MG, et al. A search for type 1 diabetes susceptibility genes in families from the United Kingdom. Nat Genet 1998;19:297-300. doi:10.1038/991
15. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genomewide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. Nature 1994;371:130-6. doi: 10.1038/371130a0
16. Wang CY, Podolsky R, She JX. Genetic and functional evidence supporting SUMO4 as a type 1 diabetes susceptibility gene. 2006;1079:257-67. doi: 10.1196/annals.1375.039
17. Aribi M. Candidate genes implicated in type 1 diabetes susceptibility. 2008; 4: 110-21. doi: 10.2174/157339908784220723
18. Hodge SE, Anderson CE, Neiswanger K, et al. Close genetic linkage between diabetes mellitus and kidd blood group. Lancet 1981;24:893-5. doi:10.1016/S0140- 6736(81) 91391-X
19. Merriman T, Twells R, Merriman M, et al. Evidence by allelic association-dependent methods for a type 1 diabetes polygene (IDDM6) on chromosome 18q21. Hum Mol Genet 1997; 6: 1003-10. doi:10.1093/hmg/6.7.1003
20. Esposito L, Hill NJ, Pritchard LE, et al. Genetic analysis of chromosome 2 in type 1 diabetes: analysis of putative loci IDDM7, IDDM12, and IDDM13 and candidate genes NRAMP1 and IA-2 and the interleukin-1 gene cluster. IMDIAB Group. Diabetes 1998;47:1797-9. doi: 10.2337/diabetes.47.11.1797
21. Field LL, Tobias R, Thomson G ve ark. Susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus maps to a locus (IDDM11) on human chromosome 14q24.3-q31. Genomics 1996;33:1-8. doi: 10.1006/geno.1996.0153
22. Balic I, Angel B, Codner E, et al. Association of CTLA- 4 polymorphisms and clinical-immunologic characteristics at onset of type 1 diabetes mellitus in children.2009;70:116-20. doi: 10.1016/j.humimm.2008.12.007
23. Morahan G, Huang D, Tait BD, et al. Markers on distal chromosome 2q linked to insulin-dependent diabetes mellitus. Science 1996;272:1811-3. doi: 10.1126/science.272.5269.1811
24. Larsen ZM, Kristiansen OP, Mato E, et al. IDDM12 (CTLA4) on 2q33 and IDDM13 on 2q34 in genetic susceptibility to type 1 diabetes (insulin-dependent). Autoimmunity 1999;31:35-42. doi: 10.3109/08916939908993857
25. Delepine M, Pociot F, Habita C, et al. Evidence of a non-MHC susceptibility locus in type I diabetes linked to HLA on chromosome 6. Am J Hum Genet 1997;60:174-87.
26. Nerup J, Pociot F. European Consortium for IDDM Studies. A genomewide scan for type 1-diabetes susceptibility in Scandinavian families: identification of new loci with evidence of interactions. Am J Hum Genet 2001;69:1301-13. doi:10.1086/324341
27. Verge CF, Vardi P, Babu S, et al. Evidence for oligogenic inheritance of type 1 diabetes in a large Bedouin Arab family. J Clin Invest 1998;102:1569-75. doi:10.1172/JCI3379
28. Morahan G, Huang D, Ymer SI, et al. Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele. Nat Genet 2001;27:218- 21. doi:10.1038/84872
29. Altinova AE, Engin D, Akbay E, et al. Association of polymorphisms in the IL-18 and IL-12 genes with susceptibility to Type 1 diabetes in Turkish patients. J Endocrinol Invest 2010;33:451-4. doi: 10.3275/6766
30. Sanjeevi CB. Genes influencing innate and acquired immunity in type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. 2006;1079:67-80. doi:10.1196/annals.1375.010
31. Asano K, Ikegami H, Fujisawa T, et al. The gene for human IL-21 and genetic susceptibility to type 1

- diabetes in the Japanese. 2006; 1079: 47-50. doi:10.1196/annals.1375.007
32. Mojtabedi Z, Naeimi S, Farjadian S, et al. Association of IL-18 promoter polymorphisms with predisposition to Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:235-9. doi: 10.1111/j.1464-5493.2006.01786.x
33. Martin RJ, Savage DA, Carson DJ ve ark. Interleukin 18 promoter polymorphisms are not strongly associated with type 1 diabetes in a UK population. *Genes Immun* 2005;6:171-4. doi:10.1038/sj.gene.6364161
34. Viken MK, Sollid HD, Joner G, et al. Polymorphisms in the cathepsin L2 (CTSL2) gene show association with type 1 diabetes and early-onset myasthenia gravis. 2007;68:748-55. doi:10.1016/j.humimm.2007.05.009
35. Roach JC, Deutsch K, Li S, et al. Genetic mapping at 3-kilobase resolution reveals inositol 1,4,5-triphosphate receptor 3 as a risk factor for type 1 diabetes in Sweden. *Am J Hum Genet* 2006;79:614-27. doi:10.1086/507876
36. BIASON-LAUBER A, BOEHM B, LANG-MURITANO M ve ark. Association of childhood type 1 diabetes mellitus with a variant of PAX4: possible link to beta cell regenerative capacity. 2005;48:900-5. doi:10.1007/s00125-005-1723-5
37. Araujo J, Brandao LA, Guimaraes RL, et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms are associated with type 1 diabetes in Brazilian children and adolescents. *Hum Immunol* 2007; 68: 739-43. doi:10.1016/j.humimm.2007.05.007
38. Taniyama M, Maruyama T, Tozaki T, et al. Association of PTPN22 haplotypes with type 1 diabetes in the Japanese population. 2010;71:795-8.
39. Skrabac V, Zemunik T, Situm M, et al. Vitamin D receptor polymorphism and susceptibility to type 1 diabetes in the Dalmatian population. 2003;59:31-5. doi:10.1016/S0168-8227(02)00195-X
40. Guo SW, Magnuson VL, Schiller J, et al. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes: a HuGE review of genetic association studies. 2006;164:711-24. doi: 10.1093/aje/kwj278
41. Klinker MW, Schiller J, Magnuson VL, et al. Singlenucleotide polymorphisms in the IL2RA gene are associated with age at diagnosis in late-onset Finnish type 1 diabetes subjects. 2010;62:101-7. doi: 10.1007/s00251-009-0417-4
42. Mohebbatikaljahi H, Menevse S, Yetkin I, et al. Study of interleukin-10 promoter region polymorphisms (-1082A/G, -819T/C and -592A/C) in type 1 diabetes mellitus in Turkish population. *J Genet* 2009;88:245-8. doi: 10.1007/s 12041-009034-x
43. Hober D, Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. 2010;6:279-89. doi:10.1038/nrendo.2010.27