

한국인 임신성 당뇨병 여성에서 HNF-1 α 유전자 변이 검색

관동대학교 의과대학 제일병원 내과, 경희대학교 의과대학 내과학교실¹, 국립보건원 유전체센터²

김현성 · 황선희 · 최은선 · 박소영 · 임창훈 · 한기옥 · 윤현구 · 정호연¹ · 김경선² · 북 정² · 이종영² · 김성훈

Mutation Screening of HNF-1 α Gene in Korean Women with Gestational Diabetes Mellitus

Hun-Sung Kim, Sun-Hee Hwang, Eun-Sun Choi, So-Young Park, Chang-Hoon Yim, Ki-Ok Han, Hyun-Koo Yoon, Ho-Yeon Chung¹, Kyung-Seon Kim², Jeong Bok², Jong-Young Lee², Sung-Hoon Kim

Department of Medicine, Cheil General Hospital & Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine; Department of Medicine, Kyung Hee University College of Medicine; and Center for Genome Science, National Genome Research Institute, NIH

Abstract

Backgrounds: Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance with onset or first detection during pregnancy and mostly caused by insulin resistance and β -cell dysfunction like type 2 diabetes. However, autoimmune or monogenic diabetes can contribute to GDM. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a monogenic form of diabetes characterized by an early age of onset and an autosomal dominant pattern of inheritance. Most MODY cases are attributable to mutations in HNF-1 α gene, also known as MODY3. We investigated whether mutations in HNF-1 α gene are present in Korean women with GDM.

Methods: A total of 96 Korean women with GDM who have a family history of DM were screened for mutations in the HNF-1 α gene. We evaluated the clinical characteristics of GDM women with HNF-1 α gene mutations.

Results: Five of 96 patients (5.2%) were found to have a mutation in HNF-1 α gene. Four of those (-23C > G, 833G > A (Arg278Gln), 923C > T, IVS5 + 106A > G) were novel and one (-124G > C) in promoter region was reported in previous study. The mean age of GDM women with mutations of HNF-1 α gene was 34 years. Four women with MODY3 gene mutations required insulin therapy during pregnancy. GDM women with MODY3 gene mutations appeared to be decreased insulin secretion (HOMA-%B) than those without mutations.

Conclusions: We have found the existence of MODY3 as well as novel HNF-1 α gene mutations in Korean women with GDM. (KOREAN DIABETES J 32:38~43, 2008)

Key Words: Gestational diabetes mellitus, HNF-1 α gene, MODY3 mutations

서 론

임신성 당뇨병은 임신 중에 처음 발생하였거나 혹은 발견된 당불내성을 말하며¹⁾, 그 유병률은 각 연구마다 1.4~14%까지 다양하게 나타나고 있다. 분만 후에는 혈당이 대부분 정상으로 돌아오지만, 나중에 제2형 당뇨병이 발생할 수 있고, 일부에서는 제1형 당뇨병으로 이행되는 것으로 보고 되

고 있다²⁾.

인슐린저항성과 베타세포의 기능장애가 임신성 당뇨병의 원인으로 알려져 있고, 자가면역성(Autoimmune) 혹은 단일 유전형(Monogenic) 당뇨병에 의해서도 임신성 당뇨병이 발생할 수 있다³⁾.

Maturity-onset diabetes of the young (이하 MODY)는 상염색체 우성으로 유전하고, 젊은 나이에 발생하며(주로

접수일자: 2007년 10월 15일, 통과일자: 2007년 12월 12일, 책임저자: 김성훈, 관동대학교 의과대학 제일병원 내과

*본 연구는 2004년 당뇨병학회 세르비에 연구비와 보건복지부 보건과학기술진흥사업 - 제2형 당뇨병임상연구센터의 지원에 의하여 이루어졌음(A050463).

25세 미만), 췌장 베타세포의 기능 부전을 특징으로 하는 당뇨병의 드문 형태이다⁴⁾. 현재까지 MODY를 일으키는 6가지의 유전자 변이가 밝혀져 있는데, MODY2는 혈당에 따른 인슐린 분비를 조절하는 당 분해과정에 관여하는 glucokinase (GCK) 유전자 변이에 의하며, 나머지 다섯 종류는 베타세포 유전자의 발현을 조절하는 전사인자(transcription factor)의 변이에 의한다. MODY1은 염색체 20에 위치한 hepatocyte nuclear factor (HNF)-4 α 유전자 변이에 의하고, 염색체 12에 위치한 HNF-1 α 유전자 변이에 의한 MODY3, 염색체 13의 Insulin promoter factor I (IPF-1) 유전자 변이에 의한 MODY4, HNF-1 β 유전자 변이에 의한 MODY5, 그리고 염색체 2에 위치한 NeuroD 유전자변이에 의한 MODY6가 알려져 있다⁵⁻⁷⁾.

HNF-1 α 유전자의 변이에 의한 MODY3는 동양인을 포함한 대부분의 연구에서 MODY의 가장 흔한 형태이며^{8,9)}. HNF-1 α 유전자는 여러 유전자 프로모터에 결합하는 전사인자로서 당대사에 관련된 다양한 유전자의 발현을 조절하고, 이 유전자의 변이는 인슐린 분비 장애를 유발한다.

Weng 등은 스웨덴에서 MODY 유전자 변이는 임신성 당뇨병의 발생과 관계가 있으며, 추후에 당뇨병으로 진행하는 위험도를 증가시킨다고 보고한 바 있다¹⁰⁾. 아직까지 한국에서는 젊은 성인에 발병한 제2형 당뇨병에서 HNF-1 α 유전자 변이에 대한 보고가 있었으나¹¹⁾ 그 유병률에 대한 보고는 없었으며 임신성 당뇨병과의 관계도 보고된 바 없었다. 따라서, 본 연구에서는 한국인 임신성 당뇨병 여성에서 MODY3 유전자의 변이가 발견되는지 알아보고, 이들의 임상적인 특징을 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 1월부터 2006년 7월 사이에 당뇨병 클리닉에서 임

신성 당뇨병을 진단받은 임신부 중에서 1촌근친(first-degree relative)에서 당뇨병이 있는 96명을 대상으로 하였다.

2. 임신성 당뇨병의 진단 및 산후 추적 검사

임신성 당뇨병의 진단은 임신 24~28주에 50그램 당부하 1시간 후 혈당이 7.8 mmol/L 이상인 임신부를 대상으로, 100그램 경구당부하검사(oral glucose tolerance test, OGTT)를 시행하여, 공복 혈당 5.3 mmol/L 이상, 한 시간 후 10.0 mmol/L 이상, 두 시간 후 8.6 mmol/L 이상, 세 시간 후 7.8 mmol/L 이상에서, 두 가지 이상을 만족하는 경우로 하였다. 분만 후 6~8주에 75그램 경구당부하검사를 시행하여 당뇨병 여부를 확인하였다.

3. 대상군의 임상적 특성 비교

96명의 임신성 당뇨병 환자들은 진단당시 가족력과 임신 전 체중에 대한 문진을 실시하여 체질량지수를 계산하였고, 100그램 경구당부하검사의 공복 혈당 및 인슐린 결과로 homeostasis model assessment (HOMA)를 이용하여 인슐린 저항성(IR) 및 베타세포 기능(%B)을 평가하였다. 또한

Table 1. Clinical characteristics of 96 women with GDM

	GDM women
Number	96
Age at diagnosis (years)	33 \pm 3.9
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	25 \pm 4.5
100 g OGTT 0 hour (mmol/L)	5.2 \pm 0.7
1 hour (mmol/L)	10.8 \pm 1.3
2 hour (mmol/L)	9.9 \pm 1.3
3 hour (mmol/L)	8.1 \pm 1.5
Fasting insulin (pmol/L)	90.0 \pm 55.9
HOMA-IR	3.5 \pm 2.5
HOMA-%B	43.9 \pm 27.2
Insulin therapy, n (%)	49 (51)

Data are means \pm SD, unless otherwise indicated.

Table 2. Sequences of primers for amplification and sequencing of exons and flanking introns of the human HNF-1 α gene

	5' flanking seq.	3' flanking seq.	Product size (bp)
Promoter	TCCCATCGCAGGCCATAGCTC	CCGTCTGCAGCTGGCTCAGTT	385
Exon 1	GGCAGGCAAACGCAACCCACG	GAAGGGGGGCTCGTTAGGAGC	483
Exon 2	CATGCACAGTCCCCACCCTCA	CTTCCAGCCCCACCTATGAG	390
Exon 3	GGGCAAGGTCAGGGGAATGGA	CAGCCCAGACCAAACCAGCAC	304
Exon 4	CAGAACCCTCCCCTTCATGCC	GGTGACTGTGTCAATGGGAC	397
Exon 5	GGCAGACAGGCAGATGGCCTA	GCCTCCCTAGGGACTGCTCCA	346
Exon 6	TGGAGCAGTCCCTAGGGAGGC	GTTGCCCCATGAGCCTCCAC	322
Exon 7	GGTCTTGGGCAGGGGTGGGAT	CTGCAATGCCTGCCAGGCACC	347
Exon 8	GAGGCCTGGGACTAGGGCTGT	CTCTGTACAGGCCGAGGGAG	229
Exon 9	CCTGTGACAGAGCCCCTCACC	CGGACAGCAACAGAAGGGGTG	287
Exon 10	GTACCCCTAGGGACAGGCAGG	ACCCCCAAGCAGGCAGTACA	248

HNF-1 α 유전자 변이를 동반한 환자의 평균연령, 체질량지수, 임신 중 혈당조절 방법, 분만 후 혈당 상태 등을 조사하여 변이가 없는 환자와 비교 분석하였다.

4. HNF-1 α 변이 검색(Mutation Screening)

말초혈액 림프구에서 phenol-chloroform 추출법으로 genomic DNA를 분리하였다. HNF-1 α 유전자의 10개 exon과 intron의 경계부위를 인식하는 primer를 제작하였고(Table 2), PCR (polymerase chain reaction) 방법으로 증폭하였으며, ABI3730 DNA sequencer (Applied Biosystems, Foster City, CA)를 이용하여 직접염기서열결정법(direct sequencing)으로 염기서열을 확인하여, HNF-1 α 유전자 변이를 동정하였다⁹⁾.

5. 통계분석

결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 두 군 간의 평균의 차이는 Mann-Whitney U test, 빈도의 차이는 χ^2 혹은 Fisher's exact test로 분석하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미 있다고 정의하였다.

결 과

1. 대상자의 임상적 특성

본 연구의 대상인 96명의 임신성 당뇨병 여성이 임신성 당뇨병으로 진단 받을 당시의 평균 연령은 33세였다. 전체 대상 중에서 49명(51%)이 임신 중에 인슐린 치료를 받았으며, 나머지는 식이요법으로만 혈당 조절을 하였다(Table 1).

Table 3. Summary of mutations in the HNF-1 α gene

	Functional location of SNP
Promoter	-124G > C -23C > G
Exon 4	833G > A (Arg278Gln) 923C > T (Pro300Pro)
Exon 6	IVS5 + 106A > G

2. HNF-1 α 유전자 변이 특성

96명의 임신성 당뇨병 여성 중 5명에서 HNF-1 α 유전자의 변이가 발견되었다(5.2%). 기존의 연구에서 보고된 HNF-1 α 유전자 촉진부(promotor)에서 한 개의 변이(-124G > C)와 이전에 보고되지 않았던 새로운 네 가지 변이(-23C > G, 833G > A (Arg278Gln), 923C > T, IVS5 + 106A > G)가 발견되었다(Table 3). 위 유전자의 변이는 당뇨병이 없는 90명의 정상 성인(평균연령 = 64세)에서는 발견되지 않았다.

3. HNF-1 α 유전자 변이가 있는 환자의 임상적 특성

유전자 변이가 발견된 5명의 임신성 당뇨병 여성의 평균 연령은 34세, 임신 전 체질량지수(BMI)는 25 kg/m²였으며, 4명의 여성이 임신 중 혈당 조절을 위해 인슐린을 투여하였다. 5명 중 4명이 출산 6~8주 사이에 경구당부하검사를 받았으며, 이 중 한 명은 당뇨병, 3명은 공복혈당장애 혹은 내당능장애 소견을 보였다(Table 4).

증례 A (-124G > C)는 43세에 임신성 당뇨병을 진단받았고, 임신 중 인슐린으로 혈당조절을 하였다. 분만 후 실시한 경구당부하검사서 당뇨병을 진단받고 현재는 식이요법으로 혈당조절 중이다. 아버지가 당뇨병이 있었으며, 9남매 중 두 명이 당뇨병을 진단 받았다. 증례 B (-23C > G)는 35세에 임신성 당뇨병을 진단 받았으며, 임신 중 인슐린으로 혈당조절 하였다. 분만 후 경구당부하검사서 공복혈당장애였다. 분만 후 1년째인 37세에 당뇨병으로 진단 받았고 현재는 식이요법으로 혈당조절 중이다. 가족력상 아버지가 당뇨병이 있었고, 6남매 중 4명이 당뇨병이 있었다(Fig. 1). 증례 C (833G > A)는 29세에 임신성 당뇨병을 진단받았으며 출산 후 공복혈당장애 진단을 받았다. 2년 후 둘째 임신에서도 임신성 당뇨병을 진단받았으며, 인슐린으로 혈당조절을 받았다. 둘째 아이 분만 후 공복혈당장애 및 내당능장애를 진단받고 추적관찰 중이며, 어머니가 당뇨병이 있었고, 두 형제는 정상이었다. 증례 D (923C > T)는 31세에 임신성 당뇨병을 진단받고, 임신 중에는 식이요법으로만 혈당조절을 하던 환자로 분만 후 시행한 경구당부하검사서 내당능장애로 진단받았다. 가족력상 할아버지와 아버지가 당뇨

Table 4. Clinical characteristics of 5 GDM women with HNF-1 α gene mutations

	Age at diagnosis (years)	Prepregnancy BMI (kg/m ²)	Treatment during Pregnancy	Postpartum Diagnosis
A	43	30	Insulin	DM
B	35	23	Insulin	IFG
C	29	23	Insulin	IFG
D	31	19	Diet	IGT
E	30	27	Insulin	-

BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance.

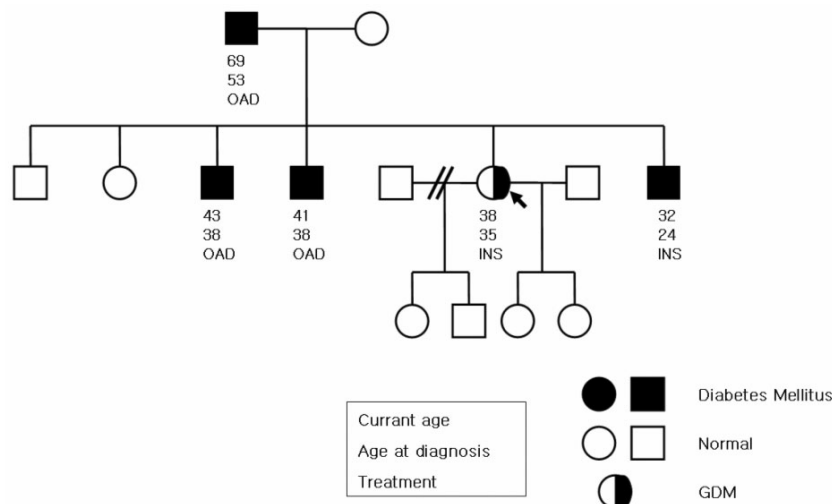


Fig. 1. Pedigree of one GDM proband who has HNF-1 α gene mutation. Individuals with Type 2 diabetes mellitus are indicated by black symbol. Nondiabetic individuals are indicated by white symbol. The arrow indicates the proband. Diet, Diet therapy; INS, Insulin therapy; OAD, oral antidiabetics.

병이 있었다. 증례 E (IVS5 + 106A > G)는 30세에 임신성 당뇨병으로 진단받은 경우이며, 임신 중 인슐린으로 혈당조절을 받았다. 분만 후 경구당부하검사는 시행되지 않았다. 아버지가 당뇨병이 있었으며, 나머지 두 형제는 당뇨병이 없었다.

4. HNF-1 α 유전자 변이 유무에 따른 임상적 특성 비교

MODY3 유전자의 변이가 있는 임신성 당뇨병 여성은 변이가 없는 임신성 당뇨병 여성에 비해서 진단 연령이나 임신전 체질량지수 등은 차이가 없었고, 유전자 변이가 있는 군에서는 80% (4/5)에서, 없는 군에서는 49% (45/91)에서 임신 중 혈당 조절을 위해 인슐린 치료를 받았다. MODY3 유전자의 변이가 있는 군과 없는 군의 공복 시 인슐린 농도(65.6 ± 14.0 vs. 91.3 ± 57.1 pmol/L)와 HOMA-IR (2.7 ± 0.7 vs. 3.6 ± 2.5)은 MODY3군이 낮은 경향을 보였으나 통계적인 의미는 없었다. MODY3군의 인슐린 분비 (HOMA-%B)는 상대적으로 감소된 경향을 보였다(28.5 ± 8.6 vs. 44.7 ± 2.9 , $P = 0.07$).

고 찰

본 연구는 국내에서 처음으로, 당뇨병의 가족력이 있는 96명의 임신성 당뇨병 여성을 대상으로 HNF-1 α 유전자 변이가 존재함을 발견하였다. HNF-1 α 유전자 변이의 유병률이 5.2% (5/96)인 결과는 본 연구가 직계가족에서 당뇨병이 있는 임신성 당뇨병 여성을 대상으로 했다는 것을 감안하여도 적지 않은 빈도이다.

MODY에 관한 국내 연구를 보면, 박 등¹²⁾은 17세 이하

의 소아 연령에서 제2형 당뇨병은 14%였으며 그 중에 25%가 MODY라고 보고하였고, 김 등¹¹⁾은 한국인의 젊은 성인에서 발병한 제2형 당뇨병에서 HNF-1 α 유전자의 변이에 의한 MODY3가 있음을 보고하였다. 반면에 한국에서 HNF-1 α 유전자 변이는 조기 발병하는 제2형 당뇨병에 큰 영향을 주지 않는다는 보고도 있었다¹³⁾. 그러나, 이전 연구들에서 MODY와 임신성 당뇨병과의 관계에 대해서는 보고되지 않았다. Weng 등¹⁰⁾은 스웨덴에서 당뇨병의 가족력이 있는 66명의 임신성 당뇨병 여성에서 MODY 유전자 변이를 조사하여 MODY1, MODY2, MODY3 각각 1명씩, 총 3명에서 MODY 유전자 변이를 발견하였다. 본 연구와는 연구 대상의 차이가 있지만, 임신성 당뇨병의 일부가 MODY 유전자의 변이에 의하여 발생할 수 있다는 것을 보여주는 결과이다.

본 연구에서 발견된 5개의 HNF-1 α 유전자변이에서, HNF-1 α 유전자 촉진부 변이인 -124G > C는 기존의 연구에서 보고된 바 있고¹⁴⁾, 촉진부의 -23C > G, 엑손 4의 833G > A와 923C > T, 인트론 5의 IVS5 + 106A > G는 이전에 보고되지 않았던 새로운 변이이다. 그 중에서 엑손 4의 833G > A는 아미노산 아르기닌을 글루타민으로 변화시키는(Arg278Gln) 과오돌연변이(missense mutation)이다. 향후 위의 결과에서 보여준 HNF-1 α 유전자의 변이가 가족들에서 같이 존재하는지를 조사하고, 또한 본 연구 결과에서 발견된 유전자 변이가 어떠한 기능적 역할을 하는지에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구에서 MODY3 유전자의 변이가 있는 임신성 당뇨병 여성은 MODY3 변이가 없는 군에 비해서 인슐린 분비능이 저하된 경향을 보였고 인슐린저항성이 상대적으로

낮았으나, 변이가 있는 환자의 수가 적어서 통계적인 의미는 없었다. HNF-1 α 유전자 변이가 점진적인 베타세포 기능부전을 초래한다는 사실은 과거 연구에서도 잘 알려져 있지만 인슐린저항성에 대해서는 다양한 결과를 보인다. 따라서 임신성 당뇨병 환자에서 HNF-1 α 유전자 변이가 인슐린저항성 및 베타세포 기능에 미치는 역할을 명백히 밝히기 위해서는 보다 많은 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다. 그러나 본 연구의 결과에서 MODY3 유전자 변이를 동반한 환자는 당뇨병으로 진단 받기 이전단계인 보인자(carrier) 상태에서 이미 인슐린 분비의 감소가 진행되므로, 이로 인해 당뇨병 발병 시 유전자 변이를 동반하지 않은 환자에 비해 인슐린 분비를 증가시키는 것이 주된 치료방법으로 생각된다. 또한 과거 연구에서 Stride 등¹⁵⁾은 HNF-1 α 유전자 변이가 있는 젊은 나이의 정상 혈당 보인자에서 베타세포 기능부전, 인슐린 감수성 증가 및 요당의 소변이 있다고 하여, 이러한 임상적인 특징을 이용하여 MODY3 유전자 변이의 선별검사 대상을 찾으려는 시도를 하였다.

임신성 당뇨병은 임신 중에 선별검사에 의해 발견되며, 임신이 아닌 상태의 당뇨병과 같은 다양한 생리적 및 유전적 이상에 의해 발생된다고 생각된다. 따라서 단일 유전형 당뇨병인 MODY 유전자변이를 가지고 있는 여성들은 임신 중 당뇨병으로 발현될 수 있다^{3,10,16-18)}. 따라서 임신성 당뇨병 여성에서 유전자 검사를 통한 MODY 유전자 변이의 발견은, 1) 향후 당뇨병의 발병을 조기 예측하는데 도움을 줄 수 있고, 2) 특히 MODY3 유전자의 변이가 있는 경우에는 설폰요소제 치료에 반응이 좋지 때문에 개별화된 치료 전략을 세울 수 있다¹⁹⁾. 3) MODY는 상염색체 우성으로 유전되므로 자손에게 당뇨병이 생길 확률이 50%이므로, 유전자 검사를 시행함으로써 병의 발생을 예측할 수 있다.

결론적으로, 본 연구는 한국인 임신성 당뇨병 여성에서 HNF-1 α 유전자 변이에 의한 MODY3가 있음을 확인하였고, HNF-1 α 유전자의 새로운 변이를 발견하였다. 향후에 다른 MODY 아형에 관한 연구를 비롯하여 MODY와 임신성 당뇨병과의 관계에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

요 약

연구배경: 임신성 당뇨병은 임신 중에 처음 발생하였거나 혹은 발견된 당대사 장애로 정의되며, 대부분은 인슐린 저항성과 베타세포의 기능장애가 원인이나, 일부는 자가면역성 혹은 단일유전형 당뇨병에 의한다. MODY는 상염색체 우성유전을 특징으로 하며, 비교적 25세 미만의 젊은 나이에 호발하고 췌장 베타세포의 기능이상을 동반하는 질환으로, HNF-1 α 유전자의 변이에 의한 MODY3는 MODY의 가장 흔한 형태이다. 아직까지 국내에서 MODY3와 임신성

당뇨병 간의 관계에 대해 보고된 바가 없다. 본 연구는 임신성 당뇨병 여성에서 MODY3 유전자 변이가 존재하는지를 알아보고자 하였다.

방법: 당뇨병의 가족력이 있는 임신성 당뇨병 여성 96명의 혈액에서 DNA를 분리하여 직접염기서열결정법을 이용해 HNF-1 α 유전자 변이유무를 검색하였다. HNF-1 α 유전자 변이가 있는 임신성 당뇨병 여성의 임상적 특징을 조사하였다.

결과: 96명의 임신성 당뇨병 여성 중, 5명에서 HNF-1 α 유전자 변이가 발견되었다(5.2%). 기존의 연구에서 보고된 HNF-1 α 유전자 촉진부(promoter)에서 한 개의 변이(-124G > C)와 이전에 보고되지 않았던 새로운 네 가지 변이(-23C > G, 833G > A (Arg278Gln), 923C > T, IVS5 + 106A > G)가 발견되었다. HNF-1 α 유전자 변이가 발견된 5명의 임신성 당뇨병 여성의 평균 연령은 34세였고, 4명이 임신 중 혈당 조절을 위해 인슐린을 사용하였다. MODY3 유전자의 변이가 있는 군에서는 MODY3 변이가 없는 임신성 당뇨병 여성에 비해서 인슐린 분비능(HOMA-%B)이 저하된 경향을 보였다.

결론: 한국인 임신성 당뇨병 여성에서 HNF-1 α 유전자 변이에 의한 MODY3가 있음을 확인하였고 새로운 HNF-1 α 유전자 변이를 발견하였다.

참 고 문 헌

1. American Diabetes Association: *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 25(Suppl. 1):S5-20, 2002
2. Damm P, Kuhl C, Buschard K, Jakobsen BK, Svejgaard A, Sodyez-Goffaux F, Shattock M, Bottazzo GF, Mlsted-Pedersen L: *Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes*. *Diabet Med* 11:558-63, 1994
3. Buchanan TA, Xiang AH: *Gestational diabetes mellitus*. *J Clin Invest* 115:485-91, 2005
4. Tattersall RB, Fajans SS: *A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people*. *Diabetes* 24:44-53, 1975
5. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, Southam L, Cox RD, Lathrop GM, Boriraj VV, Chen X, Cox NJ, Oda Y, Yano H, Le Beau MM, Yamada S, Nishigori H, Takeda J, Fajans SS, Hattersley AT, Iwasaki N, Hansen T, Pedersen O,

- Polonsky KS, Bell GI, et al: *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3)*. *Nature* 384:455-58, 1996
6. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, Lindner T, Yamagata K, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Iwamoto Y, Bell GI: *Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 β gene (TCF2) associated with MODY*. *Nat Genet* 17:384-5, 1997
7. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS: *Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young*. *N Engl J Med* 345:971-80, 2001
8. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K, Bingham C, Hannemann M, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT: *Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors*. *Diabetes* 50 (Suppl. 1):S94-100, 2001
9. Iwasaki N, Oda N, Ogata M, Hara M, Hinokio Y, Oda Y, Yamagata K, Kanematsu S, Ohgawara H, Omori Y, Bell GI: *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α /MODY3 gene in Japanese subjects with early- and late-onset NIDDM*. *Diabetes* 46:1504-8, 1997
10. Weng J, Ekelund M, Lehto M, Li H, Ekberg G, Frid A, berg A, Groop LC, Berntrop K: *Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 25:68-71, 2002
11. 김경아, 이명식, 안규정, 정재훈, 민용기, 이문규, 이기엽, 김기수, 석경호, 황대연, 김광원: 한국인 젊은 성인에 발병한 제2형 당뇨병에서 hepatocyte nuclear factor-1 α 유전자 변이에 대한 연구, *당뇨병* 23:793-802, 1999
12. 박미정, 장욱, 이현철, 김덕희: 소아연령에서 발생한 당뇨병. *소아과* 38:1116-23, 1995
13. Lee HJ, Ahn CW, Kim SJ, Song YD, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB: *Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 α is not a common cause of MODY and early-onset type 2 diabetes in Korea*. *Acta Diabetol* 38:123-7, 2001
14. Yoshiuchi I, Yamagata K, Yang Q, Iwahashi H, Okita K, Yamamoto K, Oue T, Imagawa A, Hamaguchi T, Yamasaki T, Horikawa Y, Satoh T, Nakajima H, Miyazaki J, Higashiyama S, Miyagawa J, Namba M, Hanafusa T & Matsuzawa Y: *Three new mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in Japanese subjects with diabetes mellitus: clinical features and functional characterization*. *Diabetologia* 42:621-6, 1999
15. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmänn M, Shepherd M, Hattersley AT: *β -cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1 mutation carriers*. *Diabetes Care* 28:1751-6, 2005
16. Zouali H, Vaxillaire M, Lesage S, Sun F, Velho G, Vionnet N, Chiu K, Passa P, Permutt A, Demenais F, Cohen D, Beckman JS, Froguel P: *Linkage analysis and molecular scanning of glucokinase gene in NIDDM families*. *Diabetes* 42:1238-45, 1993
17. Saker PJ, Hattersley AT, Barrow B, Hammersley MS, McLellan JA, Lo Olds RJ, Gillmer MD, Holman RR, Turner RC: *High prevalence of a missense mutation of the glucokinase gene gestational diabetic patients due to a founder-effect in a local population*. *Diabetologia* 39:1325-28, 1996
18. Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, Widen E, Forsblom C, Sarelin L, Gullström M, Isomaa B, Lehtovirta M, Hyrkko A, Kanninen T, Orho M, Manley S, Turner RC, Brettin T, Kirby A, Thomas J, Duyk G, Lander E, Taskinen MR, Groop LC: *Characterization of the MODY3 phenotype: early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect*. *J Clin Invest* 99:58290, 1997
19. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT: *Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes*. *Lancet* 362:1275-81, 2003