

# Çocukluk Çağında Diyabetin Nadir Bir Nedeni: Glukokinaz Mutasyonu (MODY2)

## MODY2: A Rare Cause of Diabetes in Children

Hale Ünver Tuhan<sup>1</sup>, Ahmet Anık<sup>1</sup>, Gönül Çatlı<sup>1</sup>, Sefa Kızıldağ<sup>1</sup>, Ayhan Abacı<sup>1</sup>, Ece Böber<sup>1</sup>

### Özet

Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet [Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)] monogenik olarak kalıtılan, beta hücre fonksiyon kaybına ikincil ortaya çıkan nadir bir diyabet tipidir. En yaygın formları sırasıyla glukokinaz (GCK) ve hepatosit nükleer faktör 1- $\alpha$  mutasyonlarının neden olduğu MODY 2 ve MODY 3'tür. MODY2'ye neden olan glukokinaz geninin heterozigot inaktive edici mutasyonlarında doğumdan itibaren olan açlık kan şekerinde ılımlı yükseklik (100-144 mg/dl) gözlenmektedir. Bu olgu sunumunda, ailede diyabet öyküsü olması nedeni ile bakılan açlık kan şekeri yüksek saptanan ve GCK geninin moleküler analizinde heterozigot Ala53Val mutasyonu saptanarak MODY2 tanısı konan dört yaşında bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Açlık hiperglisemisi, monogenik diyabet, glukokinaz.

### Summary

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) is a rare monogenic form of diabetes that result in  $\beta$ -cell dysfunction. The most common types of MODY are due to mutations in the glucokinase (MODY2) and hepatocyte nuclear factor-1- $\alpha$  (MODY3). Heterozygous mutations in the gene encoding glucokinase result in MODY2, which causes mild fasting hyperglycemia (100-144 mg/dl) already at birth. In this article, we report a 4-years-old male who has fasting hyperglycemia that was detected by the family history of diabetes and diagnosed with MODY2 by determining the heterozygous Ala53Val mutation in GCK gene.

**Keywords:** Fasting hyperglycemia, monogenic diabetes, glucokinase.

Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet [Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)] otozomal dominant olarak kalıtılan, beta hücre fonksiyon kaybına ikincil ortaya çıkan nadir bir diyabet şeklidir. Karakteristik özellikleri, (i) olguların 25 yaşından küçük olması, (ii) aile öyküsünde iki kuşakta olan ve 25 yaşından önce ortaya çıkan diyabet olması ve (iii) insülin bağımlı olmamasıdır<sup>[1]</sup>. MODY olgularının tüm diyabetlilerin %1-2'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir<sup>(1)</sup>. İngiltere'de yapılan bir çalışmada MODY prevalansının 108/1.000.000 olduğu hesaplanmıştır<sup>[2]</sup>. Tüm MODY olgularının %80'inden fazlası glukokinaz (GCK), hepatosit nükleer faktör 1- $\alpha$  (HNF1A) ve hepatosit nükleer faktör 4- $\alpha$  (HNF4A) genlerindeki heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır<sup>[3]</sup>. Glukokinaz enzimi, glukoz metabolizmasında ilk ve hız kısıtlayıcı basamak olan glukozun glukoz-6-fosfata fosforillenmesini katalize eden enzimdir. Glukokinaz geninin heterozigot inaktive edici mutasyonlarında glukozun algılanmasında bozukluk ile karakterize pankreas beta hücre disfonksiyonu ve glukoz duyarlılığında bozulma gözlenmektedir.

Bunun sonucunda da erken çocukluk döneminde açlık kan şekerlerinde ılımlı yükseklik ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda açlık hiperglisemisi ilerleyici olmadığından mikrovasküler komplikasyon gelişimi çok nadirdir. Farmakolojik tedavi gereksinimi nadirdir ve diyet-egzersiz tedavisi ile glisemik kontrol sağlanabilmektedir<sup>[1,2]</sup>. GCK-MODY hastalarının Tip 1 ve Tip 2 diyabet ile ayırıcı tanısının yapılması gerek etkin tedavinin sağlanması, gerekse de prognozu ön görmek açısından oldukça önemlidir.

### Olgu Sunumu

Dört yaşında erkek olgu anne ve babasında diyabet tanısı olması nedeni ile yapılan tetkiklerinde açlık kan şekerinin 111 mg/dL saptanması nedeni ile başvurdu. Çok su içme, çok idrara çıkma, ağız kuruluğu ve kilo kaybı yakınmaları olmayan hastanın sorunsuz bir gebelik sonrası zamanında 3500 gram olarak doğduğu ve başvuru tarihine kadar herhangi bir sağlık sorununun olmadığı öğrenildi. Soygeçmişinde hastanın annesinin 23 yaşında, babasının 30 yaşında, annenin babasının ise 30 yaşında diyabet tanısı aldığı öğrenildi.

1) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir

2) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İzmir

Fizik bakısında ağırlık: 16,9 kg (50-75 p), boy: 100 cm (25-50 p), vücut kitle indeksi: 16,9 (75-85 p) saptandı. Akantozis nigrikans saptanmayan olgunun sistem bakıları olağandı. Bozulmuş açlık glukozu nedeni ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılan hastada açlık kan şekeri: 119 mg/dL, tokluk kan şekeri: 128 mg/dL saptandı (Tablo 1). Glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyi % 6 olan olgunun tam idrar analizinde idrar glukoz ve ketonu negatif idi.

Ebeveynlerin medikal kayıtları incelendiğinde annenin en son HbA1c düzeyinin % 6, babanın HbA1c düzeyinin ise % 6,5 olduğu öğrenildi. OGTT’de annenin 0.dk glukozu 146 mg/dL, 120.dk glukozu 185 mg/dL; babanın ise 0.dk glukozu 164 mg/dL, 120.dk glukozu 210 mg/dL saptandı.

Hafif düzeyde stabil açlık hiperglisemisinin olması, diyabet semptomlarının olmaması, ailede 3 kuşak diyabet öyküsünün olması, obezite ve akantozis nigrikansın olmaması, HbA1c’nin hafif yüksek (%6) olması, OGTT’inde ikinci saat kan şekeri artışının hafif olması nedeni ile olguda GCK-MODY olabileceği düşünüldü.

### Genetik Analiz ve Klinik İzlem

Glukokinaz geninin analizi için olgunun DNA’sı standart prosedür ile izole edildi. İzole edilen DNA’nın saflık ölçümü yapıldıktan sonra Sanger dizi analizi yöntemi ile GCK geninin 2-10. ekzonlarının analiz PCR yapıldı ve GCK geni 2. ekzon 158. nukleotid pozisyonunda C>T yer değişimi (Ala53Val) missense heterozigot mutasyonu saptandı.

GCK-MODY tanısının moleküler olarak doğrulanması ile olguya yaşına uygun diyet ve egzersiz eğitimi verildi ve olgu izleme alındı. Aileye genetik danışma verildi, anne ve babanın da GCK gen analizinin yapılması planlandı.

**Tablo 1:** Hastanın Oral Glukoz Tolerans Testi

	0.dk	120.dk
Glukoz (mg/dL)	119	128
İnsulin (mU/mL)	3,7	7,03

### Tartışma

MODY genetik, metabolik ve klinik farklılıklar gösteren, otozomal dominant olarak kalıtılan nadir bir diyabet formudur. Günümüzde MODY’ye neden olan en az 10 farklı gende mutasyon tanımlanmıştır<sup>[4]</sup>. Bu genlerden en sık gözlenenleri, HNF4A (MODY1), GCK (MODY2), HNF1A (MODY3), insülin promoter faktör-1 (IPF1) (MODY4), hepatosit nükleer faktör-1β (HNF1B) (MODY5), nörojenik diferansiyasyon faktör-1, (NEUROD1) (MODY6), karboksil ester lipaz (CEL) genleridir<sup>[1]</sup>. Pankreatik β-hücre glukoz sensörü olarak da adlandırılan glukokinaz, glukozun uyardığı insülin salınımında anahtar düzenleyici enzim olarak görev yapar<sup>[5]</sup>. GCK-MODY hastalarında genellikle doğumda başlayan, ilerleyici olmayan hafif

açlık hiperglisemisi (96-140 mg/dL) gözlenir<sup>[6]</sup>. Bu hastalarda OGTT’de 120.dakikada glukoz artışı hafiftir (<90 mg/dL) ve HbA1c düzeyi genellikle %8’in altındadır<sup>[6]</sup>. Olgumuzda da açlık kan şekeri literatür ile uyumlu olacak şekilde hafif yüksek ve OGTT’de glukoz artışı 9 mg/dL olarak saptandı. GCK-MODY hastaları genellikle asemptomatik ve sıklıkla da rastlantısal olarak saptanan hiperglisemi ile tanı alırlar<sup>[7]</sup>. Asemptomatik veya rastlantısal hiperglisemisi olan çocukların %40-50’sinin GCK-MODY olduğu gösterilmiştir<sup>[8,9]</sup>. Olgumuza da diyabete ait herhangi bir semptom olmaksızın ailede yüklü diyabet öyküsü olması nedeni ile ölçülen kan şekerinin yüksek saptanması ile tanı konması literatür bilgileri ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Bu hastalarda hiperglisemi hafif olduğundan mikrovasküler komplikasyonlar gözlenmemektedir<sup>[10]</sup>. Bu nedenle, bu hastalarda moleküler olarak tanının doğrulanması hastaların gereksiz yere insülin alımını önleyecektir. Makrovasküler komplikasyonlarla ilgili uzun süreli veri bulunmamakla birlikte bu hastalarda kardiyovasküler riskin artmadığı düşünülmektedir<sup>[11]</sup>. Martin ve ark.<sup>[12]</sup> izlemde GCK-MODY hastalarının vücut kitle indeksi ve kan şekerlerinin yükseldiğini, insülin duyarlılığının ise azaldığını bildirmişlerdir. Bu nedenle de GCK-MODY hastalarına yılda bir kez HbA1c bakılması önerilmektedir. Hastamız da yıllık HbA1c bakılması planlanarak izleme alındı.

Glukokinaz geninde bugüne kadar 600’den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Çok farklı heterozigot inaktive edici mutasyon bildirilmiş olmakla birlikte, sağlam olan allelin kompensasyonu nedeni ile GCK-MODY hastalarının klinik fenotipi oldukça benzerdir ve progresyon göstermeyen hafif açlık hiperglisemisi ile karakterizedir<sup>[13]</sup>. Olgumuzda tanımlanmış olan Ala53Val missense heterozigot mutasyonu daha önce bildirilmiş olup, GCK-MODY fenotipi ile ilişkilendirilmiştir<sup>[13]</sup>.

Tip 1 veya Tip 2 diyabet tanısı konan fakat klinik olarak atipik bulguları olan hastaların ayırıcı tanısında MODY düşünülmelidir. Tip 1 diyabet tanısı alan fakat pankreas otoantikörleri negatif olarak saptanan ve/veya tanı anında ölçülebilir c-peptid düzeyi olan ve/veya düşük dozda insülin tedavisi ile glisemik kontrolü iyi olan hastalarda MODY tanısı akılda tutulmalıdır<sup>[14]</sup>. Ayrıca, obezitesi ve akantozis nigrikansı olmayan, laboratuvarında insülin direnci bulguları saptanmayan Tip 2 diyabet tanısı ile izlenen hastalarda MODY tanısı düşünülmelidir<sup>[15]</sup>. Ailede üç kuşakta diyabet tanısı ya da benzer bulgular da MODY için anlamlıdır<sup>[14]</sup>. Hastamız da başvuru anında asemptomatik olup, ailesinde yüklü diyabet öyküsünün olması nedeni ile bakılan kan şekerlerinin yüksek saptanması ile tanı almıştır.

Sonuç olarak rastlantısal olarak kan şekeri yüksekliği saptanan ve ailesinde diyabet öyküsü olan çocuklarda, birinci basamak hekimleri tarafından MODY düşünülmelidir ve hastalar çocuk endokrinoloji hekimine yönlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR.

1. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:403-15.
2. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010;53:2504-8
3. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia.* 2008;51:546-53.
4. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One* 2012;7:e37423.
5. Matschinsky FM, Glaser B, Magnuson MA. Pancreatic beta-cell glucokinase: closing the gap between theoretical concepts and experimental realities. *Diabetes* 1998;47:307-15.
6. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest* 1993;92:2092-8.
7. Kavvoura FK, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;10-2013;10:234-42.
8. Feigerlova E, Pruhova S, Dittertova L, et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents.

*Eur J Pediatr* 2006;165:446-52.

9. Codner E, Rocha A, Deng L, et al. Mild fasting hyperglycemia in children: high rate of glucokinase mutations and some risk of developing type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2009;10:382-8.
10. Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997;40:217-24.
11. Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med* 2009;26:466-73.
12. Martin D, Bellanné-Chantelot C, Deschamps I, Froguel P, Robert JJ, Velho G. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes Care* 2008;31:1321-3.
13. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 2009;30:1512-26.
14. Winter WE. Molecular and biochemical analysis of the MODY syndromes. *Pediatr Diabetes* 2000;1:88-117.
15. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:422-6.

*Geliş tarihi:* Feb 27, 2014 03:46

*Kabul tarihi:* Apr 10, 2014 01:33

*Çevrimiçi yayın tarihi:* 30.05.2014

### Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

### İletişim adresi:

Doç. Dr. Ayhan Abacı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir

E-mail: ayhanabaci@gmail.com