



pHis 317 Pro Mutasyonu Saptanmış Bir Mody Tip 2 Olgusu

Doğan Nasır BİNİCİ¹, Özge TİMUR¹, Aykut TURHAN¹, Abdülhalim ŞENYİĞİT², Murat FİLİZ¹, Tuğba KİPER¹

¹Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum

²Medicine Hospital, İç Hastalıkları Bölümü, İstanbul

ÖZET

Genç yaşta ortaya çıkan erişkin tip diyabet [Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)], otozomal dominant kalıtılan nadir bir diyabet türüdür. Tüm diyabet olgularının %1-2'sini oluşturur. MODY tip diyabet olgularının çoğunluğu yanlışlıkla tip 1 veya tip 2 diyabet tanısı almaktadır. Birçok tipi tanımlanmasına rağmen glukokinaz mutasyonu ile meydana gelen MODY tip 2 daha sık görülmektedir. Bu vaka sunumunda daha önce rastlanmamış bir mutasyon, pHis 317 Pro mutasyonu saptanmış MODY tip 2 olgusu sunulmuştur. Bu olgu örneği ile MODY tip diyabet tipleri, ayırıcı tanısı ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: MODY, Diabetes mellitus, Glukokinaz

A Mody Type 2 Case With pHis 317 Pro Mutation

ABSTRACT

Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) is a rare type of diabetes that occurs at an early age and is inherited autosomally dominant. It accounts for 1-2% of all diabetes cases. The majority of cases of MODY type diabetes are mistakenly diagnosed as type 1 or type 2 diabetes. MODY type 2, which is characterized by a glucokinase mutation, is more common, although many types are identified. In this case report, a case of MODY type 2 with a previously unrecognized mutation, pHis 317 Pro mutation, is presented. By this case, MODY diabetes types, differential diagnosis and treatment were reviewed.

Key Words: MODY, Diabetes mellitus, Glucokinase

GİRİŞ

Genç yaşta ortaya çıkan erişkin tip diyabet [Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)] pankreas β hücrelerinin gelişiminde ve olgunlaşmasında etkili olan çeşitli transkripsiyon faktörlerinde heterozigot mutasyonlardan kaynaklanan otozomal dominant kalıtılan nadir bir diyabet türüdür (1). Pankreas beta hücre disfonksiyonuna sekonder ortaya çıkan MODY olguları tüm diyabet olgularının %1-2'sini oluşturmaktadır (2). Son dönemde yapılan çalışmalarda MODY prevalansı çocuklarda 21-45/1,000,000, erişkinlerde 100/1,000,000 olarak bildirilmiştir (3). Olguların 25 yaşından küçük olması, en az 2 kuşakta diabetes mellitus (DM) öyküsü; en az bir aile bireyinde 25 yaşından önce başlamış olması, pankreas adacık hücre antikörlerinin olmaması ve insüline bağımlı olmaması

karakteristik özellikleridir (4). Bu hasta grubunun büyük çoğunluğu yanlışlıkla tip 1 veya tip 2 DM tanısı almakta ve bu şekilde takip edilmektedir.

Bu yazıda açlık kan şekeri yüksek saptanan, c-peptid ve insülin düzeyi normal olan, ileri incelemeler sonrasında MODY Tip 2 anısı konulan 23 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Dahiliye polikliniğine herhangi bir şikayeti olmayan ve bilinen bir hastalığı olmayan sağlık raporu almak için başvuran 23 yaşındaki bir olgunun yapılan tetkiklerinde açlık kan şekeri 147 mg/dl saptanmıştır. İzleyen günlerde tekrarlanan açlık kan şekeri 159 ve 163 mg/dl saptanan hastanın fizik muayenesinde özellik saptanmamıştır. Boy

181cm, kilo 71kg ve vücut kitle indeksi (VKİ) 21,7 (normal) olan hastanın HbA1c 6,6 mg/dl, C peptid düzeyi 1,38 ng/mL (0,51-2,72 ng/mL), açlık insülin 3,5 mIU/mL (normal) ve HOMA-IR 1,27 (normal) saptanmıştır. Pankreas adacık hücre antikoru negatif saptanan hastaya 75 gr glikoz ile OGTT uygulanmış 2.saat kan şekeri 80mg/dl ölçülmüştür. Aile öyküsünde babasında ve babaannesinde diyabet olduğu öğrenildi.

Hastanın genetik laboratuvarında yapılan tetkiklerinde MODY 1, 3 ve 4 için mutasyon analizleri normal saptandı. GCK genini kodlayan ekzonların PCR yöntemi ile amplifiye edildikten sonra yapılan DNA analizinde GCK geninin 8. ekzonunda bulunan p His317 Pro değişimi heterozigot pozitif saptandı. Literatür incelemesinde saptanan mutasyonun daha önce tanımlanmadığı saptandı.

Klinik bulgular ve gen analizi sonucunda hastaya MODY tip 2 tanısı konmuş, egzersiz ve diyet önerilerek takibe alınmıştır.

TARTIŞMA

Genetik, metabolik ve klinik farklılıklar gösteren MODY olgularının büyük çoğunluğu tip 1 veya tip 2 DM tanısı almakta, bu yanlış tanıyla izlenmekte ve gereksiz yere insülin tedavisi almaktadır. Olgumuzda olduğu gibi asemptomatik ve/veya rastlantısal hiperglisemisi olan 25 yaşın altında, aile öyküsü olan, normal kilolu, ketozise eğilim göstermeyen, adacık antikoru negatif olan hastalarda MODY tanısı mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve bu olgulara genetik testler uygulanmalıdır. Tip 1 DM tanısı alan fakat pankreas otoantikoru 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 (5). Obezitesi ve akantozis nigrikansı olmayan, laboratuvarında insülin direnci bulguları saptanmayan Tip 2 DM tanısı ile izlenen hastalarda MODY tanısı düşünülmelidir (6).

Tüm MODY olgularının %80'inden fazlası glukokinaz (GCK), hepatosit nükleer faktör 1- α (HNF1A) ve hepatosit nükleer faktör 4- α (HNF4A) genlerindeki heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır (7). Irklar ve ülkeler arasında farklılıklar olsa da GCK mutasyonlarının MODY'nin en yaygın nedeni olduğu bildirilmiştir.

Genellikle asemptomatik olan MODY tip 2 olguları rastgele ölçülen kan şekeri nedeniyle tanı almaktadırlar. MODY tip 2 olgularında genellikle 100-145 mg/dl (5.5 -8.0 mmol/l) düşük stabil ve kalıcı hiperglisemi, normal limitin hemen üzerindeki HbA1c düzeyi, oral glikoz tolerans testinde (OGTT) kan glikoz düzeyi artışının (2. Saat glikoz düzeyi) düşük olması ve genelde 83 mg/dl (4.6 mmol/l) nin altında olması ve aile bireylerinde diyabet komplikasyonlarının

olmaması ya da diyabetik olmaları gibi klinik özellikler saptanır.

MODY tip 2 olgularında hafif hiperglisemi olduğu için mikrovasküler komplikasyonlar izlenmemektedir (8). Hafif hiperglisemi varlığı, uzun dönemde mikrovasküler komplikasyonların görülememesi, tedavinin kan glikoz düzeyi üzerine etkisinin düşük olması nedeniyle genellikle tedavi gerektirmez. Bu yüzden bu olgularda genetik tarama ile MODY tip 2 tanısının konması gereksiz insülin kullanımını da önleyecektir. Makrovasküler komplikasyonlar açısından uzun süreli veriler yetersizdir. Ancak bu hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların artmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (9). GCK-MODY hastalarına yılda bir defa HbA1c kontrolü önerilmektedir (10). Gebelikte hiperglisemiye bağlı fetal büyümeyi önlemek için insülin tedavisi gerekebilir

Diğer sık görülen MODY tiplerinin klinik özellikleri ve tedavi yöntemleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. HNF4A (MODY 1) olguları MODY olgularının %10'unu oluşturmaktadır. Bu olgular daha geç başlangıç, renal glikozürinin olmaması, fetal makrozomi ve neonatal hipoglisemi görülmesi gibi klinik özellikler gösterebilirler. HNF1A mutasyonu saptanmayan ancak MODY düşünülen olgularda HNF4A mutasyonu araştırılmalıdır. MODY tip 1 olgularında beta hücre disfonksiyonu ilerleyici olduğu için tedavi gereklidir. Sülfonilüre tedavide kullanılabilir. Yanıt vermeyen hastalarda insülin tedavisi önerilir (11).

HNF 1A (MODY 3) olgularında pozitif aile öyküsü, negatif otoantikor, genç yaşta başlayan diyabet gibi klinik özelliklerin yanında kan şekeri düzeyi 180 mg/dl (10 mmol/l) nin altında glikozüri görülebilir. HNF1A mutasyonlarının genetik nüfus oranı yüksektir ve 25 yaşına kadar bireylerin % 63'ü ve 55 yaşına kadar olanların % 96'sında diyabet gelişir (11,12). Hastalığın erken dönemlerinde OGTT 2. saatinde belirgin kan şekeri artışı (>90mg/dl) izlenebilir (13). HNF1A böbrek proksimal tübüllerinde sodyum glikoz transporter-2 aracılı ile glikoz reabsorbsiyonunda etkilidir. Bu yüzden HNF1A mutasyonu taşıyan olgularda diyabet gelişmeden glikozüri başlayabilir (14). Bu olgularda sulfonilüre tedavisi etkin bulunmuştur. Gliklazidin açlık kan şekeri üzerine metforminden 5.2 kat daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (15).

MODY tanısı kuşkuyla gen mutasyonunun saptanılmasıyla konulur. Doğrudan DNA sekanslaması ile MODY tanısı %100 duyarlılık ile konabilir (16). Sıklıkla diğer diyabet türleri ile karıştırılan MODY olgularının tanısının konması etkin tedavinin sağlanması ve takip açısından oldukça önemlidir

Bizim olgumuzda olduğu gibi daha önce literatürde rastlanmayan mutasyonların da olabileceği göz önüne

alındığında MODY tip diyabet hakkında bilgilerimizin henüz tamamlanmadığını söylemek yanlış olmayacaktır. Bu vaka ile klinisyenlerin diyabet tanısı koyarken MODY tip diyabeti de uygun vakalarda araştırmalarının öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Sonuç olarak erken yaşta diyabet tanısı alan, aile öyküsü olan, normal kilolu, insülin direnci bulguları göstermeyen, ketoasidoza eğilimi olmayan, pankreas otoantikörleri negatif olan bireylerde MODY akla gelmeli, genetik testler istenmeli böylece yanlış tanıların önüne geçilmeli ve gereksiz insülin tedavileri engellenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011;34:1878-84
2. Ledermann HM. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed? *Diabetologia* 1995;38:1482.
3. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, et al. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4055-62
4. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:403-15.
5. Winter WE. Molecular and biochemical analysis of the MODY syndromes. *Pediatr Diabetes* 2000;1:88-117
6. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:422-6.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. 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. *Hum Mutat* 2013;34:669-85.
12. Harries LW, Ellard S, Stride A, Morgan NG, Hattersley AT. Isoforms of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes. *Hum Mol Genet* 2006;15:2216-24.
13. 4. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njolstad PR, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002;45:427-35
14. Pontoglio M, Prie D, Cheret C, Doyen A, Leroy C, et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep* 2000;1:359-65
15. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003;362:1275-81.
16. Kavvoura FK, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;10:234-42.