

Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Case Report

Gülçin CENGİZ ECEMİŞ,^a
Elif KILIÇ KAN,^a
Hulusi ATMACA,^a
Ramis ÇOLAK,^a
Ayşegül ATMACA^a

^aEndokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Samsun

Geliş Tarihi/Received: 23.01.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 20.03.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Gülçin CENGİZ ECEMİŞ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD, Samsun,
TÜRKİYE/TURKEY
drgcengiz@yahoo.com

ÖZET “Maturity-onset diabetes of the young (MODY)”, diyabetin otozomal dominant formu olup, tipik olarak 25 yaşın altında insülin sekresyonundaki eksikliğe bağlı olarak oluşur. Tüm nedenlere bağlı diyabetlerin %2-5’inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. En yaygın formları olan MODY2 ve MODY3 sırasıyla glukokinaz ve hepatosit nükleer faktör 1-alfa genlerindeki mutasyonlar nedeni ile oluşur. MODY2 hastalarında glukoz düzeyinin algılanmasındaki bozukluk nedeni ile, insülin sekresyon eşiğinde artış, yaşam boyu hafif açlık hiperglisemisi oluşur. Medikal tedavi ihtiyacı olmaz ve nadiren mikrovasküler komplikasyon gelişimi görülür. MODY3 hastaları glukoz alımı ile insülin sekresyonunda ciddi eksiklik ile karakterizedir. Artan hiperglisemi tedavi gerektirir ve mikrovasküler komplikasyonlar sıklıkla görülür. MODY’nin klinik olarak tanınması; doğru hasta yönetimi ile Tip 1 ve Tip 2 diyabetle karışmaması için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, tip 2; hepatosit nükleer faktör 1-alfa; glukokinaz

ABSTRACT Maturity-onset diabetes of the young (MODY), an autosomal dominant form of diabetes typically occurring before 25 years of age caused by primary insulin secretion defects. MODY is supposed to be responsible for 2-5% of all cases of diabetes. The most common are MODY2 and MODY3, caused by mutations in the genes encoding glucokinase and hepatocyte nuclear factor 1-alpha respectively. MODY2 patients is characterized by glucose sensing defects, leading to an increase in insulin secretion threshold and have mild fasting hyperglycaemia throughout life, and rarely require medication or develop microvascular complications. MODY3 patients is characterized by a severe insulin secretion defect in response to glucose. They show increasing hyperglycaemia and treatment requirements with frequent microvascular complications. Clinical recognition of MODY is important for patient’s proper management and to avoid confusion with Type 1 and Type 2 diabetes mellitus.

Key Words: Diabetes mellitus, type 2; hepatocyte nuclear factor 1-alpha; glucokinase

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2013;8(1):23-8

Terminoloji olarak “Maturity-onset diabetes of the young (MODY)”, diyabetin eski sınıflandırmasında juvenil ya da erken başlangıçlı diyabet olarak yer almaktadır. Amerikan Diyabet Birliği [(American Diabetes Association (ADA)] ve Dünya Sağlık Örgütü [(World Health Organization (WHO))] tarafından etiyoloji temel alınarak yapılan sınıflandırmada MODY tanımı değişime uğrayarak beta (β) hücre fonksiyonlarında genetik mutasyon içeren grup içerisinde yer almıştır. Yeni sınıflandırmaya göre MODY, çocukluk adolesan ve genç erişkin dönemde başlayan, esas olarak insülin sekresyonunda bir eksikliğin olduğu ailesel diyabet formudur.¹

MODY insülin bağımlı olmayan diyabetin bir formu olup, otozomal dominant kalıtım mevcuttur. Tüm dünyada yaygın olarak görülmesine rağmen gerçek prevalansı halen bilinmemektedir. Klinik özellikleri çoğunlukla diyabetin diğer alt tipleri ile çakıştığı için tanısı çoğu zaman yanlış konulmaktadır. Bu nedenle gerçek prevalansın tahmin edilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir. Yaklaşık olarak tüm diyabetiklerin %2-5'inden sorumludur.² Günlük pratikte Tip 1 veya Tip 2 diabetes mellitus (DM) olarak tanı koyduğumuz veya izlem altına aldığımız olguların bir kısmı gerçekte MODY olabilir. Kesin tanının ve alt tipten genetik analizle sağlandığı bu diyabet tipinin Türkiye'deki sıklığı bilinmemektedir. Bu çalışmada dört olgu örneği ile MODY'yi tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Yirmi sekiz yaşındaki kadın hastaya 17 yaşında iken Tip 1 DM tanısı konmuş ve yoğun insülin tedavisi başlanmış. Son bir yıldır hipoglisemiler nedeni ile insülin tedavisini kesen hastada herhangi bir acil hiperglisemik durum gelişmemiş. Bu sürede hasta kan şekeri takibi yapmamış. Hastanın aile öyküsünde baba ve babaannesinin diyabeti olduğu öğrenildi. Açlık kan şekeri (AKŞ): 197 mg/dL ve HbA1c: %9,9 olan hastanın beden kitle indeksi (BKİ):25 kg/m² idi. Glukozüri ve ketonüri negatif, lipid paneli normaldi. Günlük 10-14 ünite insülin tedavisi ile hipoglisemi atakları gözlenen hastanın bazal C-peptid düzeyi 1.02 ng/mL ölçüldü. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası glukozüri pozitifliği saptanan hastada insülin ve C-peptid yanıtları yeterli idi (Tablo 1). İnsülini kesilen hastada kan şekeri 150-250 mg/dL arasında seyretti. Komplikasyon taramasında mikroalbuminüri ve diyabetik retinopati tespit edilmedi. Glimeprid 1x0.5 mg tablet başlanan hastanın AKŞ düzeyi 90-110 mg/dL ve tokluk kan

şekeri (TKŞ) düzeyi 140-150 mg/dL arasında seyretti. Ayrıca, bir haftalık izlemde hipoglisemi gözlenmeyen hasta mevcut tedavi ile izleme alındı.

Aile öyküsünde üç kuşak DM varlığı, 17 yaşında başlangıç gösteren DM, obez olmaması, OGTT'ye yeterli insülin ve C-peptid yanıtının olması ve sülfonülide tedavisine yanıt alınması hastada MODY olabileceğini gösteren bulgulardır. Ayrıca, OGTT'ye 2. saat glukoz yanıtının >90 mg/dL olması ve 2. saatte glikozüri müspetliği MODY3'ü desteklemektedir.

OLGU 2

Gebelik planlayan ve öyküsünde ilk kez 20 yaşında iken AKŞ değeri 110 mg/dL ölçülen, sonraki izlemlerinde AKŞ değerleri 100-120 mg/dL, TKŞ 'i 100-140 mg/dL olan 30 yaşındaki kadın hasta, kontrol amaçlı başvurdu. Annesi 45 yaşında iken DM tanısı almış ve oral antidiyabetiklerle kan şekeri kontroldeymiş. Dede ve ninelerinde bilinen diyabet öyküsü yokmuş. Anne, baba ve kardeşlerinde obezite öyküsü olmayan hastanın BKİ: 20 kg/m², AKŞ 115 mg/dL, TKŞ 120 mg/dL, HbA1c %5,9 ve glikozüri negatif tespit edildi. Total kolesterol 203 mg/dL, trigliserid 117 mg/dL, HDL kolesterol 78 mg/dL ve LDL kolesterol 102 mg/dL olarak ölçüldü. Bazal insülin düzeyi: 5,6 mU/mL ve C-peptid düzeyi: 1,2 ng/mL tespit edilen hastanın OGTT'de 2. saat plazma glukozu 136 mg/dL idi. Daha sonra gebe kalan hastanın gebeliğinin 1. ayında AKŞ 116 mg/dL, 5. ayında 101 mg/dL ve 7. ayında 96 mg/dL olarak ölçüldü. Yedinci ayında yapılan 100 gr OGTT sonucu gestasyonel DM ile uyumlu bulunmuştur. Diyet tedavisi önerilen ve insülin ihtiyacı olmayan hastanın gebeliği sorunsuz seyretti. Gebeliğinin 35. haftasında biri 2400 g ve diğeri 2500 g olan ikiz çocuk doğuran hasta ilaçsız takibe alındı. Yenidoğan dönemi boyunca bebeklerde kan şekeri normal izlemiş.

TABLO 1: Olgu 1'in 75 g OGTT'ye glukoz, insülin, C-peptid ve glikozüri yanıtları.

Dakika	0	30	60	90	120
Glukoz (mg/dL)	138	235	283	323	294
İnsülin (mU/mL)	<2	11,4	14,1	9,5	9,6
C-peptid (ng/mL)	1,02	2,8	4,29	3,51	2,58
Glukozüri (mg/dL)	Negatif				1000

Obezitenin eşlik etmemesi, 20 yaşında tesadüfen DM tanısı konması, 10 yıl boyunca gebelikte bile progresyon göstermeyen AKŞ yüksekliği ve vasküler komplikasyon gelişmemesi, TKŞ'nin normal olması, ailede iki kuşak DM olması, HbA1c'nin %5.9 olması, OGTT'de 2. saat glukoz artışının <60 mg/dL olması ve yeterli insülin ve C-peptid yanıtlarının olması özellikle MODY2'yi düşündürmüştür.

OLGU 3

Karın ağrısı şikâyeti ile üç yıl önce 26 yaşında iken doktora başvuran hastanın o dönem kan şekeri 300 mg/dL olarak ölçülünce diyabet tanısı konulmuş, ilaç başlanmamış, diyet önerilmiş. Diyetine dikkat eden hastanın evdeki izlemlerinde AKŞ düzeyi 80-100 mg/dL TKŞ ise 160 mg/dL'yi geçmiyormuş. İki yıl önce gebeliği sırasında intensif insülin tedavisi uygulanmış. Kristalize insülin 3x6 U, NPH insülin 1x6 U tedavisi ile kan şekerleri gebelik sırasında stabil seyretmiş. Bebeği 3700 g olarak doğmuş. Hastanın gebelik sırasında ve sonrasında çok sık hipoglisemileri oluyormuş. Kan şekerlerinin 20 mg/dL'ye kadar düştüğü oluyormuş. Birkaç kez bilinci kapalı bir şekilde acil servise götürülmüş. Doğum sonrası bir dönem karışım insülin kullanan hasta son olarak, insülin glargin 10 U ve akarboz 50 mg 1x1 kullanıyormuş. Tip 1, Tip 2 DM ayırımının yapılması ve kan şekeri regülasyonunun sağlanması amacıyla tetkik edilen ve izlem altına alınan hastanın kullandığı insülin ve oral antidiyabetik tedavisi kesilerek 75 g glukoz ile OGTT yapıldı ve glukoz, insülin, C-peptid tetkikleri istendi (Tablo 2). Hastanın TKŞ'leri hiperglisemikti, ancak bazal insülin

ve C-peptid değerleri düşük olmasına rağmen glukoz yüklemesine artış sağlandı. BKİ'i 22,3 kg/ m² olan hastada mikroalbüminüri ve diyabetik retinopati yoktu. Anti (glutamik asit dekarboksilaz (GAD) 1,36 (0-4,9 iU/mL), HbA1c'si %6,8 olarak geldi. Aile öyküsünde annesinin diyabeti olduğu öğrenildi. İzlemlerinde AKŞ'leri 90-130 mg/dL, TKŞ'leri 130-145 mg/dL arasında seyreden hastaya diyabetik diyet ile birlikte glimepirid tedavisi başlandı.

OLGU 4

Diş hekimliği muayenesi sırasında vitamin D eksikliği olabileceği şüphesi ile endokrinoloji polikliniğine yönlendirilen 31 yaşındaki kadın hastanın ölçülen AKŞ değeri 114 mg/dL olarak gelince diyabet açısından değerlendirildi. Soy geçmişinde; annesinde ve anneannesinde diyabet öyküsünün olduğu, kız kardeşine 28 yaşında diyabet teşhisi konulduğu öğrenildi. Ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi gibi hiperglisemiye bağlı şikâyetleri olmayan hastanın BKİ'si: 23,5 kg/m², TKŞ'si 134 mg/dL HbA1c'si %6,3'tü. Lipid paneli normal olan hastada 75 g glukoz ile OGTT yapılarak glukoz, insülin, C-peptid tetkikleri istendi (Tablo 3). Hastanın eski tetkikleri istendiğinde 1,5 yıl önce açlık kan şekerinin 113 mg/dL olduğu görüldü.

Hafif düzeyde tedavisiz stabil açlık hiperglisemisinin olması, üç kuşak DM aile öyküsünün olması, obez olmaması, HbA1c'nin %6,3 olması, OGTT'de 2. saat glukoz artışının <60 mg/dL olması ve yeterli insülin ve C-peptid düzeyinin olması nedeni ile hastada MODY2 düşünülmüş olup, diyabetik diyet önerilmiştir.

TABLO 2: Olgu 3'ün 75 g OGTT'ye glukoz, insülin, C-peptid ve yanıtları.

Dakika	0	30	60	90	120
Glukoz (mg/dL)	118	223	314	278	325
İnsülin (mU/mL)	<2,0	<2,0	3,56	3,22	2,93
C-peptid (ng/mL)	0,37	0,64	1,2	1,6	1,8

TABLO 3: Olgu 4'ün 75 g OGTT'ye glukoz, insülin ve C-peptid yanıtları

Dakika	0	30	60	90	120
Glukoz (mg/dL)	95	158	223	204	137
İnsülin (mU/mL)	2,1	16,1	37,8	58	35,8
C-peptid (ng/mL)	1	3,2	6,5	9,1	6,9

TARTIŞMA

MODY prevalansı Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık %5'i kadardır. Temel tanı kriterleri Tablo 4'te görülmektedir.

MODY genetik, metabolik ve klinik heterojenite gösteren bir antitedir. Günümüzde MODY'e neden olan en az sekiz farklı gende heterozigot mutasyonlar saptanmıştır. Bu genler; hepatosit nükleer faktör-4 α (HNF-4 α) (MODY1), glukokinaz enzimini (MODY2), HNF-1 α (MODY3), insülin promotör faktör 1 (IPF-1) (MODY4), HNF-1 β (MODY5) ve nörojenik diferansiyasyon faktör 1'i (NeuroD1/BETA2) (MODY6) kodlamaktadır. Bazı MODY ailelerinde bilinen altı genetik lokus ile tam olarak örtüşmeyen genetik mutasyonlar mevcuttur. Bu şekildeki MODY tipi MODY-X olarak tanımlanmaktadır. MODY'nin farklı subtiplerinin prevalansı, farklı popülasyonlardaki ailelerde değişiklik göstermektedir.² MODY 2 %10-60, MODY3 %20-65 sıklıkla görülmektedir. Diğer MODY tipleri daha nadirdir ve tanımlanmış aileler mevcuttur. Ek olarak lokusu bilinmeyen MODY-X %20-50 sıklıkla görülmektedir.¹ Bu genler tarafından kodlanan 5 protein, β hücre nükleusunda bulunan transkripsiyon faktörleridir. Sadece glukokinaz, diğerlerinden farklı olarak enzimdir ve ekзокrin pankreas ve karaciğerde ekspres edilir.⁴

Spesifik MODY tiplerinin tanımlanması, hastalığın klinik bulgularının yönetimi ve genetik danışmanlık için önemlidir.

Glukokinaz, glukoz metabolizmasındaki ilk basamak olan glukozun glukoz-6 fosfata fosforilasyonunu katalize eden enzim olan dört heksokinaz izoformundan biridir. Diğer heksokinazlardan farklı olarak glukoz için düşük bir afiniteye sahiptir ve kendi ürünleri tarafından inhibe olmaz.⁵ Glukokinaz mutasyonu olan hastalarda (MODY2)

glukozun algılanması ile karakterize bir β -hücre mutasyonu olduğu gösterilmiştir. İntravenöz glukoz bolusuna ilk faz insülin yanıtı korunmuştur.⁵ β hücrelerindeki glukoz duyarlılığında bozulma ile ilişkili olarak orta düzeyde bir diyabetik fenotip görülür. Açlık glukoz düzeyinde orta derecede yükseklik erken çocukluk döneminde mevcut olup, hayatın geri kalan kısmında tipik olarak stabil kalır. Tanı yaşı, ilk kez kan glukoz ölçümünün yapıldığı zamana bağlı olarak değişkendir. Örneğin; çocukluk döneminde ciddi bir enfeksiyon hastalığı sırasında bakılan kan şekeri yüksekliği ile tanı konulabileceği gibi, gebelik sırasındaki rutin taramada gestasyonel diyabet tanısı alarak ortaya çıkabilir.⁴ MODY2 tanısı diğer diyabet tiplerinden farklı olarak hastalığın ortaya çıkışından on yıllar sonra konulabilir.⁵ HbA1c düzeyi ortalama %7 civarındadır. Diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonları ile ilişkisizdir.⁶ Tedavide çoğu zaman diyet yeterli olur.⁴ Karaciğerde glukojen sentez ve depolanmasında azalma ve standart öğünden sonra glukoneogeneziste artma olmaktadır. Hepatik glukoz metabolizmasındaki bu eksiklik MODY2 hastalarındaki postprandial hiperglisemiye neden olur.⁷ OGTT'de 2. saatteki glukoz artışı genellikle 54 mg/dL'nin altındadır.⁸ MODY2'de makrovasküler hastalığın klasik risk faktörlerinden hipertansiyon, obezite, dislipidemi çok nadir olduğu için koroner arter hastalığı riski daha azdır.²

HNF mutasyonları ile gelişen MODY tipleri (MODY1, MODY3, MODY5) genellikle yaşamın 2.ve 3. dekadlarında başlangıçta oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edildikten bir süre sonra insülin ihtiyacının geliştiği belirgin postprandial hiperglisemi ile tanı alırlar. Sıklıkla diyabetin kronik komplikasyonları ile birlikte dir. Hepatosit nükleer faktörler pankreas haricinde birçok organda eks-

TABLO 4: MODY tanı kriterleri.

En az bir, ideali iki aile bireyinde erken yaşlarda diyabet ortaya çıkması (sıklıkla <25 yaş)
Teşhis sonrası beş yıllık dönemde insülin tedavisine gerek duyulmaması ya da insülin tedavisi altında önemli C-peptid düzeyinin olması ile insülin bağımsızlığının gösterilmesi
Otozomal dominant kalıtım (Benzer fenotipe sahip diyabetik aile bireylerinde en az iki, ideali üç kuşak boyunca vertikal geçiş olması)
Obezite ile nadir ilişkili olması (MODY gelişimi için obezite gerekmemektedir)
İnsülin seviyeleri sıklıkla normal sınırlarda olmasına rağmen hiperglisemi düzeyine göre uyumsuz düşüklükte bulunur. ³

prese edildiği için bazı ekstrapankreatik fenotipik manifestasyonlar görülür. Örneğin; uterus ve böbrek anomalileri (renal agenezis, multipl kistler) MODY5'te görülebilir. Diyabetin kronik komplikasyonları pek çok organ sistemini tutar ve hastalıkla ilişkili morbidite ve mortaliteden sorumludur. Benzer şekilde, HNF mutasyonları ile gelişen MODY tiplerinde diyabetin kronik komplikasyonları görülmektedir.^{4,9}

HNF1 α mutasyonu olan hastalarda (MODY3), glukokinaz mutasyonlarında olduğu gibi glukoz alglamasında defekt yoktur, progresif β hücre defekti vardır. Fizyolojik çalışmalarda, bu mutasyona sahip diyabetik olmayan hastalarda açlık insülin yanıtları uygunken glukoz düzeyleri arttıkça insülin düzeylerini arttıramadıkları gösterilmiştir. HNF1 α mutasyonu ile ilişkili fenotip özellikleri glukokinaz mutasyonu olan hastalardankinden belirgin olarak farklıdır. On yaşın altındaki olgulardan çoğu, normal açlık glukoz düzeyleri ve normal glukoz toleransına sahiptir. Adolesan ve genç erişkin dönemde açlık glukozunda minimal bir yükseklik varken, OGTT'de 2. saatte diyabetik değerler mevcuttur.¹⁰ Tanı adolesan ve pubertede konulur ve yaşın ilerlemesiyle tanı almaya devam ederler. Penetrans 25 yaşta %63; 35 yaşta %78 ve 55 yaşta %95 civarındadır.² β hücre fonksiyonlarında progresif bir bozukluk görülür. Diyabetin klinik tanısının ortalama yaşı 22'dir ve çoğu olgu poliüri, polidipsi gibi hiperglisemi ile ilişkili belirtilerle ortaya çıkar.¹⁰ Glukozüri azalmış glukoz eşliğinin bir sonucu olarak erken bir göstergeci.⁵

Glukokinaz mutasyonu olan hastaların stabil hafif hiperglisemilerinin aksine, HNF1 α mutasyonu olan hastalarda bir kez diyabet ortaya çıktıktan sonra glukoz toleransları ilerleyici bir bozulma ile seyredir. Tedavi ihtiyaçları da yaş ilerledikçe artma eğilimindedir.⁵ Açlık plazma glukozu ve oral glukoz yükleme testine yanıt MODY'nin en sık görülen iki farklı alt tipini ayırt etmede oldukça yardımcıdır. Glukokinaz mutasyonu olan MODY2'de hastaların %98'inde erken çocukluk döneminden itibaren açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dL şeklindedir. OGTT'de 2. saat glukoz artışı 54 mg/dL'den azdır. HNF1 α mutasyonu olan MODY3 hastala-

rında açlık plazma glukozu normal olmasına rağmen OGTT'de 2. saatte tipik olarak 90 mg/dL'den fazla artış görülür.⁸ HNF1 α mutasyonu olan hastalar sülfonilürelerin hipoglisemik etkilerine aşırı hassasiyet gösterebilir. Tip 2 diyabetli hastalarda hiperglisemiyi azaltmada sülfonilüreler ve metformin eşit etkinliğe sahipken, HNF α mutasyonu olan hastalarda sülfonilürelerden metformine geçiş yapıldıktan sonra glisemik kontrolde belirgin kötüleşme gözlenmiştir. Bu nedenle HNF1 α mutasyonu olan hastalarda düşük doz sülfonilüreler birinci tedavi seçeneğidir.¹¹

Tip 1 veya Tip 2 DM tanısı alan, fakat bu hastalıklar açısından atipik bulgular barındıran her hastada MODY'den şüphelenilmelidir. Erken yaşlarda Tip 2 DM tanısı alan bir hastada obezite, akantozis nigrikans ve açlık hiperinsülinemisi gibi insülin direnci bulgularının olmaması MODY'yi akla getirmelidir.^{12,13} Aynı şekilde bazı hastalar, geç çocukluk ve 20'li yaşların başlarında osmotik belirtiler ve 270-360 mg/dL arasında değişen herhangi bir zamanda bakılmış kan glukozu değerleri ile yanlışlıkla Tip 1 diyabet tanısı olarak insülin tedavisine başlanabilir. Böyle hastalarda pankreatik otoantikörlerin negatif olması, insülin ve C-peptid düzeylerinin ölçülebilir düzeyde olması (balayı dönemi haricinde) MODY açısından anlamlıdır.¹⁴ Ayrıca, düşük insülin dozlarına rağmen (<0,5 U/kg) mükemmel glisemik kontrolün sağlanması ve insülin tedavisi ihmal edildiğinde bile ketoasidoz gelişmemesi ile de dikkat çekebilirler.⁵ Gerek Tip 1 gerekse Tip 2 tanısı alabilen bu hastalarda aile öyküsünde iki veya tercihen üç kuşak DM öyküsü ve birinci derece aile bireylerinde benzer fenotipi gösteren DM varlığı MODY için anlamlıdır.¹³ MODY'nin Tip 1 ve Tip 2 DM'den ayrımını sağlayan özellikler Tablo 5'te görülmektedir.

Genetik tanı sağlanamamakla beraber, öykü, klinik ve laboratuvar özellikleri sonucu olgu 1 ve 3 MODY3 olarak düşünülmüş ve düşük doz sülfonilüre ile kan şekeri başarılı bir şekilde kontrol edilmiştir. Bu olgular hiperglisemi progresyonu ve diyabetik kronik komplikasyonlar açısından Tip 1 veya Tip 2 DM'de olduğu gibi izlenecektir. Olgu 2 ve olgu 4 MODY2 olarak değerlendirilmiş ve ilişiz

TABLO 5: MODY, Tip 1 ve Tip 2 diyabetin karşılaştırılması.¹³

	Tip 1	Tip 2	MODY
Başlangıç yaşı	5 ve 15 yaşlarında pik yapar	40-60 yaş, obezite varsa adolesan	<25 yaş
Özellikle görüldüğü			
ırk veya etnik grup	Tüm ırklar	Zenci, İspanyol kökenli ve Kızılderililerde	Beyaz
Başlangıç	Akut, şiddetli, insülin ihtiyacı var	Sinsi başlangıçlı, insülin ihtiyacı genelde olmaz	Sinsi başlangıçlı, insülin ihtiyacı genelde olmaz
Ketoasidoz	Yaygın	Yaygın değil	Nadir
Obezite	Yaygın değil	>90	Yaygın değil
Uzun dönem gidişat	İnsülin bağımlı	İnsülin bağımlı değil	İnsülin bağımlı değil
Kalıtım	Poligenik	Poligenik	Monogenik (otozomal dominant)
Adacık otoantikoru	(+)	(-)	(-)
Akantozis nigrikans	(-)	Sık	(-)
Birinci derece akrabalarda oran	%5-10	>%75	%100

izlem altına alınmıştır. Diğer diyabet tiplerinde olduğu gibi komplikasyonlar ve glisemi progresyonu açısından sık olarak izlenmesine gerek yoktur. MODY2 şüphesinde aile öyküsü DM açısından dikkatli sorgulanmalıdır. Ailede diyabet öyküsü olmasa da, olgular asemptomatik izlediği için mümkünse üç jenerasyon (indeks olgu, çocuğu, anne ve babası şeklinde) diyabet açısından taranmalıdır. Olgu 2'nin annesinde diyabet öyküsü olmasına rağmen anneannesinde ve dedesinde yoktu. Bu nedenle hastaya çocuklarının, anneannesinin ve dedesinin kan şekeri taraması önerilmiştir.

SONUÇ

MODY hastaları çoğunlukla Tip 1 veya Tip 2 DM tanısı almaktadır. Moleküler genetik testler MODY'nin tanısının kesinleşmesini ve alt tiplerinin belirlenmesine imkân sağlayarak klinik seyir ve prognozun tayin edilmesi ile tedaviye yardımcı olacaktır. Ayrıca, MODY ile ilgili farkındalığın artması ile ülkemizdeki MODY sıklığı konusunda yeni veriler sağlanabilir. Hastaların zamanında tanı alması, doğru bir şekilde tedavi ve edilmeleri ve izlenmelerine olanak sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2008;29(3):254-64.
- Giuffrida FM, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(4):318-26.
- Vaxillaire M, Froguel P. Genetic basis of maturity-onset diabetes of the young. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35(2):371-84, x.
- Malecki MT, Mlynarski W. Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(8):607-16.
- Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.463-76.
- Velho G, Blanché H, Vaxillaire M, Bellanné-Chantelot C, Pardini VC, Timsit J, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997;40(2):217-24.
- Velho G, Petersen KF, Perseghin G, Hwang JH, Rothman DL, Pueyo ME, et al. Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY-2) subjects. *J Clin Invest* 1996;98(8):1755-61.
- Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njolstad PR, Hansen T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002;45(3):427-35.
- Satman İ. [Diabetes mellitus: introduction, secondary complications]. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2010;3(1):1-5.
- Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998;15(1):15-24.
- Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corral RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* 2000;17(7):543-5.
- Weintrob N, Stern E, Klipper-Aurbach Y, Phillip M, Gat-Yablonski G. Childhood obesity complicating the differential diagnosis of maturity-onset diabetes of the young and type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008;9(1):60-4.
- Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(4):422-6.
- Winter WE. Molecular and biochemical analysis of the MODY syndromes. *Pediatr Diabetes* 2000;1(2):88-117.