

# Yeni Tanımlanmış Bir Glukokinaz Gen Mutasyonuna Bağlı Mody Tip 2 Olgusu

## Mody Type 2 Case Due to Newly Diagnosed Mutations in the Glucokinase

Aslıhan ARASLI YILMAZ,<sup>a</sup>  
Selin ELMAOĞULLARI,<sup>a</sup>  
Meltem TAYFUN,<sup>a</sup>  
Seyit Ahmet UÇAKTÜRK,<sup>a</sup>  
Fatih GÜRBÜZ,<sup>a</sup>  
Fatma DEMİREL,<sup>b</sup>  
Ali Kemal TOPALOĞLU<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Endokrinolojisi Kliniği,  
Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları  
Hematoloji Onkoloji Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,

<sup>b</sup>Çocuk Endokrinolojisi BD,  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Ankara

<sup>c</sup>Çocuk Endokrinolojisi BD,  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Adana

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Aslıhan ARASLI YILMAZ  
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
draslihanarasli@hotmail.com

**ÖZET** 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. MODY olgularının tüm diyabetlilerin %2-5'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. En yaygın formları olan MODY2 ve MODY3 sırasıyla glukokinaz (GCK) ve hepatosit nükleer faktör 1-alfagenlerindeki mutasyonlar nedeni ile oluşur. MODY2 hastalarında glukoz düzeyinin algılanmasındaki bozukluk nedeniyle yaşam boyu hafif açlık hiperglisemisi oluşur. Medikal tedavi ihtiyacı olmaz ve nadiren mikrovasküler komplikasyon gelişimi görülür. Bu hastalarda moleküler tanı, hastalığın doğru yönetimi ve asemptomatik diğer aile bireylerinin erken tanınması açısından son derece önemlidir. Bu olgu sunumunda GCK geninde daha önce tanımlanmamış heterozigot p.L164I(c.490C>A) mutasyonu saptanan bir aile sunulmuştur.

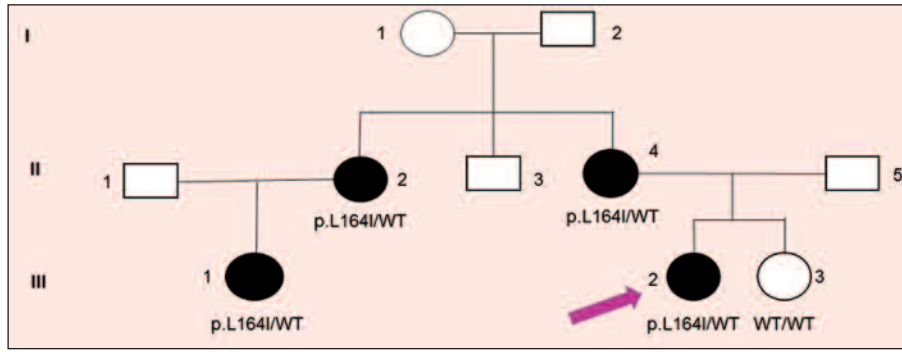
**Anahtar Kelimeler:** Glukokinaz, monogenik diyabet, moleküler tanı

**ABSTRACT** 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 hepatocytenuclear factor-1- $\alpha$  (MODY3). MODY2 patients is characterized by glucose sensing defects, leading to have mild fasting hyperglycemia throughout life, and rarely require medication or develop microvascular complications. A precise molecular diagnosis is crucially essential because it leads to optimal treatment of the patients and allows early diagnosis for their asymptomatic family members. In this article we report a new mutation of the GCK gene caused by a heterozygous p.L164I(c.490C>A) in a family.

**Key Words:** Glucokinase, monogenic diabetes, molecular diagnosis

**Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(Suppl):S1-S5**

**G**ençlikte 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, olguların 25 yaşından küçük olması, aile öyküsünde iki kuşakta olan ve 25 yaşından önce ortaya çıkan diyabet olması ve insülin bağımlı olmamasıdır.<sup>1</sup> MODY olgularının tüm diyabetlilerin %2-5'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir.<sup>2</sup> Son yapılan çalışmalarda MODY prevalansının çocuklarda 21-45/1.000.000, erişkinlerde ise 100/1.000.000 olduğunu göstermekle beraber, 45 yaş öncesinde diyabet tanısı alan bireylerin %5'inin MODY olduğu ve bu bireylerin %80'inin yanlışlıkla tip 1 veya



ŞEKİL 1: Soy ağacı.

tip 2 diyabet mellitus (DM) tanısı aldığı belirlenmiştir.<sup>2-5</sup> Ek olarak çocukluk döneminde yapılan çalışmalar yanlışlıkla tip 1 DM tanısı alan çocukların %36'sının ve tip 2 DM tanısı alan çocukların da %51'inin aslında MODY'ye sahip olduğunu göstermiştir.<sup>4</sup> Günümüzde MODY'e neden olan en az 10 farklı gende mutasyon tanımlanmıştır. En yaygın formları olan MODY2 ve MODY3 sırasıyla glukokinaz ve hepatosit nükleer faktör 1-alfa genlerindeki mutasyonlar nedeni ile oluşmaktadır.<sup>6,7</sup>

Pankreatik  $\beta$ -hücre glukoz sensörü olarak da adlandırılan glukokinaz, glukozun uyardığı insülin salınımında anahtar enzim olarak görev yapar. Glukokinaz geninin heterozigot inaktive edici mutasyonlarında glukozun algılanmasında bozukluk ile karakterize pankreas beta hücre disfonksiyonu ve glukoz duyarlılığında bozulma gözlenmektedir.<sup>8</sup> Bunun sonucu olarak GCK-MODY hastalarında genellikle doğumda başlayan, ilerleyici olmayan hafif açlık hiperglisemisi söz konusudur ve mikrovasküler komplikasyon gelişimi oldukça nadirdir. Genellikle diyet ve egzersiz tedavisi ile glisemik kontrol sağlanabilmekte, nadiren medikal tedavi gerekmektedir.<sup>1,2</sup> Bu olgu sunumunda GCK geninde daha önce tanımlanmamış heterozigot p.L164I (c.490C>A) mutasyonu saptanan bir aile sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

On beş yaş altı aylık kız hasta yapılan rutin tetkiklerinde açlık kan şekeri 116 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

3300 gram olarak doğduğu ve başvuru tarihine kadar herhangi bir sağlık sorununun olmadığı öğrenildi. Soy geçmişinde hastanın annesinin 26 yaşında iken ikinci gebeliği sırasında gestasyonel diyabet geliştiği, sonrasında kalıcı diyabet tanısı olarak, sekiz yıldır metformin tedavisi aldığı, teyzesinde, anneannesinde diyabet ve kuzeninin de gebeliğinde gestasyonel diyabet ortaya çıktığı öğrenildi (Şekil 1).

Fizik bakısında ağırlık: 60,2 kg (50-75 p), boy: 159,5 cm (25-50 p), vücut kitle indeksi: 23,7 kg/m<sup>2</sup> (83 p), pubertesi Tanner evre 5 olarak saptandı. Akantozis nigrikans saptanmayan olgunun sistem muayeneleri olağandı. Bozulmuş açlık glukozu nedeni ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılan hastada açlık kan şekeri: 103 mg/dL, tokluk kan şekeri: 153 mg/dL saptandı (Tablo 1).

Glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyi %5,56 olan olgunun tam idrar analizinde idrar glukoz ve ketonu negatif idi. Diyabet otoantikörleri negatif olarak saptandı. Hafif düzeyde stabil açlık hiperglisemisinin olması, diyabet semptomlarının olmaması, ailede 3 kuşak diyabet öyküsünün olması, obezite ve akantozis nigrikansın olmaması, OGTT ikinci saat kan şekeri artışının hafif olması nedeni ile olguda GCK-MODY olabileceği düşünüldü. Hastadan ve ailesinden GCK-MODY mutasyon analizi gönderildi. Hasta, annesi, teyzesi ve kuze-

TABLO 1: Hastanın oral glukoz tolerans testi (OGTT).

OGTT	Glukoz (mg/dl)	İnsülin ( $\mu$ U/ml)
0'	103	4,23
120'	153	20,88

ninde GCK geni 5. ekzonda daha önce tanımlanmamış heterozigot p.L164I (c.490C>A) mutasyonu saptandı (Şekil 2). Hastanın diyabet olduğu bilinen ve oral antidiyabetik kullanan anneannesinde de aynı mutasyonun olabileceği düşünülerek genetik analiz planlanmış, ancak hastaya ait nedenlerle yapılamamıştır.

Tanının moleküler olarak doğrulanması ile olguya diyabetik diyet verilerek izleme alındı. Aileye genetik danışma verildi.

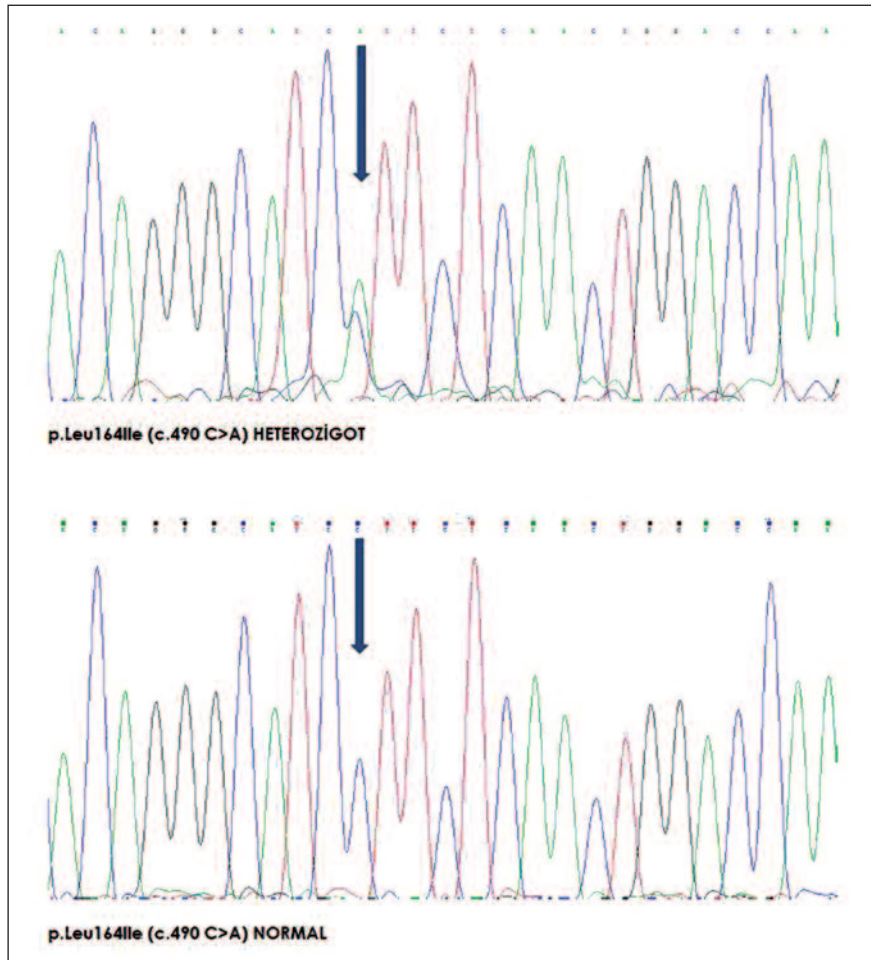
Hastanın ailesinden aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır.

## TARTIŞMA

MODY genetik, metabolik ve klinik farklılıklar gösteren, otozomal dominant olarak kalıtılan monogenik nadir bir diyabet formudur. MODY tipleri

arasında en sık görülen alt tiplerden birisi olan, GCK-MODY hastaları genellikle asemptomatiktir ve sıklıkla da rastlantısal olarak saptanan hiperglisemi ile tanı alırlar. Pek çoğunun aile hikayesinde tip 2 DM ya da gestasyonel DM öyküsü bulunmaktadır. Asemptomatik veya rastlantısal hiperglisemisi olan çocukların %40-50'sinin GCK-MODY olduğu gösterilmiştir.<sup>9-11</sup> Olgumuzda da diyabete ait herhangi bir semptom olmaksızın, ailede yüklü diyabet öyküsü olması ve rastlantısal olarak ölçülen kan şekereğinin yüksek saptanması ile MODY olabileceği düşünülerek tanı alması literatür ile uyumludur.

Pankreatik  $\beta$ -hücre glukoz sensörü olarak da adlandırılan glukokinaz, glukozun uyardığı insülin salınımlarında anahtar enzim olarak görev yapar. GCK genindeki heterozigot inaktive edici mutasyonlar sonucunda azalan enzim aktivitesi ile bir-



ŞEKİL 2: GCK geni 5.ekzon heterozigot p.L164I (c.490C>A) mutasyonuna ait görüntü.

likte glukozun fosforilasyonunda ve  $\beta$  hücrelerinin glukoz duyarlılığında azalma görülür.<sup>8</sup> Bunun sonucu olarak GCK-MODY hastalarında insülin sekresyonunun uyarılması için gereken glukoz konsantrasyonu eşiği artmış olup bu hastalarda doğumdan itibaren hafif açlık hiperglisemisi gözlenir (96-140 mg/dl).<sup>12</sup> GCK-MODY hastalarını diğer MODY alt tiplerinden ayıran bir diğer karakteristik laboratuvar bulgusu da OGTT de 120.dk da glukoz artışının hafif olması ve HbA1c düzeyi genellikle %8'in altında olmasıdır.<sup>13,14</sup> Hastaların %70'inde bu artış 54 mg/dl'nin altında iken %95'inde 83 mg/dl'nin altında bulunmuştur.<sup>13</sup> Bizim olgumuzda da HbA1c düzeyi %5,56 ve OGTT de kaydedilen artış 53 mg/dl idi.

Bu hastalarda hiperglisemi hafif olduğundan mikrovasküler komplikasyonlar gözlenmemektedir.<sup>15</sup> Bu nedenle, bu hastalarda moleküler olarak tanının doğrulanması hastaların gereksiz yere insülin almasını önleyecektir. Makrovasküler komplikasyonlarla ilgili uzun süreli veri bulunmamakla birlikte bu hastalarda kardiyovasküler riskin artmadığı düşünülmektedir.<sup>16</sup> Martin ve ark. izlemde GCK-MODY hastalarının vücut kitle indeksi ve kan şekerlerinin yükseldiğini, insülin duyarlılığının ise azaldığını bildirmişlerdir.<sup>17</sup> Bu nedenle de GCK-MODY hastalarına yılda bir kez HbA1c bakılması önerilmektedir. Hastamız da takibe alınmış ve yıllık HbA1c bakılması planlanmıştır.

Glukokinaz geninde bugüne kadar 620 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>12</sup> Olgumuzda tanımlanmış olan L164I heterozigot mutasyonu daha önce tanımlanmamış olup, yapılan in silico analizlerde hastalık nedeni olabileceği gösterilmiş ve GCK-MODY fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca olgumuz ve aile bireylerinde saptanan mutasyonda bir diğer ilginç nokta da 164. nükleotid pozisyonunda benzer yapıya sahip lösin ve izolosin aminoasitlerinin değişiminin hastalığa yol açmasıdır.

Sonuç olarak, rastlantısal olarak kan şekeri yüksekliği saptanan ve ailesinde diyabet öyküsü olan çocuklarda MODY düşünülmelidir. Kesin tanı için olgular ve diyabet öyküsü olan aile bireyleri mutasyon açısından taranmalıdır. Tanının moleküler olarak doğrulanması çoğunlukla diyet tedavisinin yeterli olduğu ve mikrovasküler komplikasyonların nadir görüldüğü bu olgularda hem gereksiz insülin tedavisinin önüne geçmek, hem de diğer diyabetli aile bireylerinin tedavisinin düzenlenmesine olanak tanıdığı için son derece önemlidir.

## KAYNAKLAR

- McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem* 2013;50(Pt 5):403-15.
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010;53(12):2504-8.
- Kropff J, Selwood MP, McCarthy MI, Farmer AJ, Owen KR. Prevalence of monogenic diabetes in young adults: a community based, cross-sectional study in Oxfordshire, UK. *Diabetologia* 2011;54(5):1261-3.
- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, 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(10):4055-62.
- Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 2012;35(6):1206-12.
- Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L, et al. Whole-exome sequencing and high through put genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One* 2012;7(6):e37423.
- 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(4):546-53.
- Matschinsky FM, Glaser B, Magnuson MA. Pancreatic beta-cell glucokinase: closing the gap between theoretical concepts and experimental realities. *Diabetes* 1998;47(3):307-15.
- Feigerlová E, Pruhová S, Dittertová L, Lebl J, Pinterová D, Kolostová K, et al. A etiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2006;165(7):446-52.
- Codner E, Rocha A, Deng L, Martínez-Aguayo A, Godoy C, Mericq V, 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(6):382-8.
- Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7(3):171-85.

12. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanné-Chantelot C, Ellard S, 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(11):1512-26.
13. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem* 2013;50(Pt 5):403-15.
14. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest* 1993;92(5):2092-8.
15. 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.
16. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, 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 multi centre database. *Diabet Med* 2009;26(5):466-73.
17. 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(7):1321-3.