

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İZLENMEKTE OLAN DİYABETLİ HASTALARIMIZ ARASINDA  
MONOGENETİK DİYABET İÇİN GENETİK ANALİZE ADAY HASTA  
SEÇİMİ**

**Dr. ELİF ÖZSU**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALI YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Temmuz 2013**

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İZLENMEKTE OLAN DİYABETLİ HASTALARIMIZ ARASINDA  
MONOGENETİK DİYABET İÇİN GENETİK ANALİZE ADAY HASTA  
SEÇİMİ**

**Dr. ELİF ÖZSU**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALI YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Filiz Mine ÇİZMECİOĞLU**

**Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Şükrü HATUN**

**Etik kurul Onay Tarihi: 4.12.2012/ KOU KAEK 2012/145**

**Temmuz 2013**

## TEŞEKKÜR

Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Yan Dal eğitimim sürecinde bilgi, destek ve hoşgörülerini esirgemeyen, ufkumu açan ve mesleğime olan sevgi ve inancımı arttıran değerli hocalarım Prof. Dr. Şükrü Hatun'a ve Doç. Dr. Filiz Mine Çizmecioğlu'na

Tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim elemanlarına,

Başladığım ilk günden itibaren hep yanımda olan, iyi bir ikili olduğumuza inandığım arkadaşım Uzm. Dr. Rahime Gül Yeşiltepe Mutlu'ya, bitmez sabrı ve sakinliği için arkadaşım Uzm. Dr. Ayşegül Yüksel Bute' ye, birlikte çalışma olanağım olmasa da gelir gelmez sıcaklığını hissettiren değerli arkadaşım Uzm. Dr. Gülcan Seymen'e onlarsız olmayacağını bildiğim değerli hemşire arkadaşlarım Ebru Ercanlı Ağdaş' a ve Sevgi Akbel'e, varlıkları ile zenginleştiğim Psikolog Asuman Bayhan'a ve Diyetisyen Dr. Alev Keskin'e,

Sabırları ve çalışmaları için tüm asistan ve intern kardeşlerime,

Özverili çalışmaları ve sıcak dostlukları ile değerli tüm yan dal asistanlarına,

Varlıkları ile mesleki hazinelerim olan ve hiç birini unutmayacağım hastalarım ve

Vefakar Annem' e teşekkürler ederim.

Temmuz 2013

Dr. Elif Özsu

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
1. DİYABET VE KLASİFİKASYONU .....	3
1.1. İdiopatik Diyabet (TİP B).....	5
1.2. Latent Otoimmün Diyabet (LADA) .....	5
1.3. TİP 2DM.....	5
1.4. Diğer spesifik Diyabet tipleri.....	7
1.5. İnsülin aktivitesinde Genetik defekt: .....	7
1.6. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları:.....	8
1.7. Endokrinopati: .....	8
1.8. İlaç ve Kimyasallara Bağlı Diyabet: .....	8
1.9. İnfeksiyonlar: .....	8
1.10. İmmün Aracılı Nadir Diyabet Türleri:.....	9
1.11. Diyabetle Birliktelik Gösteren Diğer Genetik Nedenler: .....	9
1.12. Wolfram: (DIDMOAD).....	9
2. ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA MONOGENİK DİYABET .....	11
2.1. Monogenik diyabetin özellikleri ise; .....	11
2.2. Monogenik Diyabet tanısı neden önemlidir?.....	12
3. MODY NEDİR? .....	13
3.1. MODY Klinik Olarak Nasıl Prezente Olmaktadır?.....	14
3.2. Tip 1 DM Olan Hastaların Hangi Özellikleri Bizi Tanı Konusunda Şüphelendirmeli? .....	15
3.3. TİP 2 DM Tanısı Alan Hastalardan Ne Zaman Şüphelenilmeli? .....	16
3.4. Monogenik Diyabet Tanısının Konması.....	16
3.5. Mody Alt Tipleri .....	17
3.5.1. HNF1A .....	17
3.5.2. 1aTedavi .....	18
3.6. Glikokinaz Mutasyonları (GCK) .....	18
3.7. 2a Tedavi.....	19
3.8. HNF4 $\alpha$ .....	19
3.8.1. aTedavi .....	20
3.8.2. HNF1B (Hepatosit Nükleer Faktör 1 Homebox B) .....	20
3.8.3. IPF Mutasyonları MODY 4.....	21
3.8.4. Genetik Test İçin Aday Hasta Belirlenmesinde Kullanılan Klinik Özellikler .....	23
4. GENETİK TESTE ADAY HASTA SEÇİMİNDE KLİNİK KRİTERLERİ.....	26
4.1. Hafif Açlık Hiperglisemisi.....	26
5. MODY OLASILIĞINI BELİRLEMEDE KULLANILAN KLİNİK OLASILIK MODELİ .....	30
6. MODY PROBABILITY CALCULATOR .....	33

6.1. MODY ve diğer Diyabet tiplerini ayırmada kullanılan Laboratuvar Parametreler(short report Mc Donalds) .....	34
6.1.1. Pankreas Otoantikörleri:.....	34
6.1.2. High-Sensitive C-Reaktif Protein (HsCRP).....	35
6.1.3. Serum C-peptit Ölçümü .....	37
6.1.4. İdrar C-peptit/kreatin oranı.....	37
6.1.5. İnsülinle Tedavi.....	39
6.1.6. Glikan .....	39
6.2. Hiperinsülinemik Hipoglisemide HNF4 $\alpha$ ve HNF1 $\alpha$ Mutasyonları.....	40
6.3. Neonatal Diyabet ve İnfantın Nonotoimmün Diyabeti.....	41
6.3.1. TNDM' da Görülen Genetik Bozuklukları: .....	42
7. GEREÇ ve YÖNTEM.....	44
7.1. Çalışma Grubu .....	44
8. LABORATUVAR .....	51
8.1. Biyokimyasal Analizler .....	51
8.2. İstatistiksel Analiz.....	53
BULGULAR .....	55
TARTIŞMA .....	70
SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	81
ÖZET .....	84
ABSTRACT.....	86
KAYNAKLAR .....	89

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. CTLA-4(Sitotoksik T lenfosit –associated protein 4) ve immun yanıtı .....	4
Şekil 3.1. Diyabet tiplerine göre tanı koyma yaşları.....	14
Şekil 3.2. İnsülin sekresyonu ve MODY sebep olan transkripsiyon faktörleri.....	25
Şekil 6.1. Mody öngörü modeli .....	33
Şekil 7.1. Tip DM vakaların seçimi .....	45
Şekil 7.2. Tip 2 DM vakaların seçimi .....	46
Şekil 7.3. MODY Probabilty Calculator Model .....	50
Şekil 8.1. UCPCR oranları .....	53
Şekil 8.2. Klavuz.....	54
Şekil 8.3. Hastalarımızın tanılarına göre sayıları.....	55
Şekil 8.4. Hastalarımızın MODY şüphesini artıran klinik ve laboratuvar özelliklerine göre sayıları.....	56
Şekil 8.5. Tip 1 DM olup UCPCR>0,2 ve izlem anti-GAD pozitif hastalarımızın MPC>40 olan sayısı.....	56
Şekil 8.6. Genetik analize yönlendirilmesi gereken hasta grubumuz .....	57
Şekil 8.7. Tanı gruplarına göre serum ve idrar C peptit rezervlerinin karşılaştırılması .....	65
Şekil 8.8. UCPCR serum uyarılmış C peptit korelesyonu r: 0,86 (P<0,01) güçlüdür. ....	68
Şekil 8.9. MODY tanısı koymada HsCRP gücü .....	69
Şekil 8.10. Diyabetin sınıflandırılması (139).....	79

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 3.1. MODY ve diğer diyabet tiplerinin özellikleri.....	15
Tablo 3.2. Monogenik diyabete neden olan tek gen mutasyonlarının sınıflandırılması .....	22
Tablo 5.1. MODY'ye sebep olan mutasyonlar ve OMIM' deki gen numaraları.....	32
Tablo 6.1. Çocukluk ve erken erişkinlik döneminde diyabet tipleri klinik ve moleküler özellikleri .....	43
Tablo 8.1. Grupların demografik ve laboratuvar özellikleri .....	58
Tablo 8.2. Genetik analize aday hasta grupları .....	59
Tablo 8.3. Hasta grupları arasında MPC, UCPCR ve HsCRP bakımından farklar ...	60
Tablo 8.4. Tip 1 DM ve rezervi olan hastaların asidoz durumu .....	61
Tablo 8.5. Tip 1 DM'li hastalarımızın rezerv durumlarına göre karşılaştırılması .....	61
Tablo 8.6. Tip 1 DM ve rezervi olan hastaların izlem otoimmünite durumu .....	62
Tablo 8.7. Tanı yılı 3 yılı geçen ve MPC>40 olan Tip 1 DM 'li olgularımız.....	62
Tablo 8.8. Tanı süresine göre UCPCR değerleri ve olası MODY olan vakalar .....	62
Tablo 8.9. Rezerv durumuna göre tip 1 DM .....	63
Tablo 8.10. MODY tanı koymada UCPCR değerlerine göre sensitivite ve spesifite ..	63
Tablo 8.11. Gruplar arasında 3 jenerasyon aile öyküsü bulunan hastalar.....	64
Tablo 8.12. Rezervi olan ve olmayan vakaların MPC, HsCRP izlem C- peptit değerlerinin karşılaştırılması.....	64
Tablo 8.13. MPC 40 üzeri ve altında olan vakalarımız.....	66
Tablo 8.14. MPC≥40 olan vakalarımızın Tanıları .....	66
Tablo 8.15. MPC≥40 olan 3 yılı geçen tip 1 DM Li vaka sayısı .....	67
Tablo 8.16. MPC≥62 olan vakalarımız (Bulduğumuz cut off) .....	67
Tablo 8.17. İnsulin ihtiyacı ≤0,5 U/kg/g ve Rezervi olan tip 1 DM .....	67
Tablo 8.18. Olası GCK mutasyonu olan ve olmayan MODY vakaları ve rezervi olan tip 1 DM lilerin karşılaştırılması .....	68

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

A.N.	: Akontosiz Nigrikans
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CTLA- 4	: Sitotoksik T Lenfosit –Associated Protein
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
GAD-65	: Glutamik Asid Dekarboksilaza
GCK	: Glikokinaz
GWAS	: Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları
HbA1C	: Glikolize Hemoglobin
HH	: Hiperinsülinemik Hipoglisemi
HNF1 $\alpha$ -4 $\alpha$	: Hepatosit Nükleer Faktör 1 Alfa ve 4 Alfa
HNF1 $\beta$	: Hepatosit Nükleer Faktör 1 beta
HNF4a	: Hepatosit Nükleer Faktör 1 Alfa ve 4 Alfa
HsCRP	: High-Sensitive C-Reaktif Protein
IA2 ve IA2 $\beta$	: Tirozin Fosfataz
LADA	: Latent Otoimmün Diyabet
MELAS	: Mitochondriyel Ensefalopati Laktik Asidoz ve Stroke
MMT	: Mixed Meal Tolerans Testi
NDM	: Neonatal Diyabet
O.D.	: Otozomal Dominant
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PTPN22	: Lenfoid Tirozin Protein Fosfataz
UCPCR	: Postprandial İdrar C-Peptit /Kreatinin Oranı
ZnT8	: Zinc Transporter



## **GİRİŞ ve AMAÇ**

MODY (maturity-onset diabetes of the young) otozomal dominant geçişli, genellikle 25 yaş altında başlayan ve insülin bağımlı olmayan diyabet kliniğe yol açan, pankreasın  $\beta$ -hücre hastalığıdır. MODY' nin klinik özellikleri genetik etyolojiye bağımlı olarak oldukça heterojen dağılım gösterir. Ancak moleküler defekt her zaman klinik bulgular ile uyumlu olmayabilir. Genellikle otozomal dominant kalıtılan bu genetik defektler kimi zaman hafif bir klinikle seyrederken kimi zaman da komplikasyonların eşlik ettiği tablolara neden olmaktadır. Bu nedenle MODY tanısı güç olup olguların büyük kısmı yanlış tanı alarak tip 1 ve tip 2 diyabet olarak izlenmekte, bu nedenle tedavide ilk seçim çoğu kez insülin olmaktadır.

Etnik kökene göre değişmekle birlikte en sık MODY 3 (%52), MODY 2 (%32) ve MODY 1 (%10) görülürken bu mutasyonlar yaklaşık olarak tüm diyabetlerin %1-2'sinden sorumludur. Farklı kaynaklara göre klinik olarak MODY şüphesi belirgin olan hastaların ancak %20 ile 50'sinde mutasyon saptanabilmektedir. Bu da gerçek prevalansın %1-2 den daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Tip 1 diyabet olarak izlenen olguların %1'i, otoantikoru negatif tip 1 diyabetli olguların %15'i ve tip 2 diyabet tanısı ile izlenen olguların yaklaşık %20'si moleküler analizler ile yeniden değerlendirildiğinde MODY tanısı almıştır. Yanlış tanı ile izlenen bu hastalar da gerçek prevalansın düşük tahmin edilmesine yol açmaktadır. MODY olgularının doğru tanısı ve alt gruplarının saptanması doğru tedavi seçimi açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle klinik pratikte hangi hastalar MODY açısından şüphelidir? MODY şüphesini güçlendiren laboratuvar yöntemleri nelerdir? Genetik analiz için yönlendirilecek olgular kimler olmalıdır? Soruları yanıtlandırılmalıdır

Moleküler genetik analizlerin yüksek maliyeti ve güçlükleri, genetik tanıya yönlendirilecek hastaların seçimi için klinik ve bazı laboratuvar verilerin kullanıldığı hesaplama modelleri geliştirilmesine neden olmuştur. Modele göre belirli bir eşik değer üzerindeki puan alan hastalar genetik analiz için aday olmaktadır.

**Çalışmamızın amacı;** kliniğimizde diyabet tanısıyla izlenmekte olan hastalar arasında klinik ve laboratuvar olarak MODY şüphesi yüksek olan olguların genetik analiz için aday olarak belirlenmesi, rezervi olan Tip 1DM'li vakaların belirlenmesinde idrar cpeptit/ kreatin oranının kullanılması (UCPCR) ve ülkemiz şartlarında MODY Probabilty Calculator (MPC) modelinin kullanılabilirliğini göstermek amacıyla planlanmıştır.



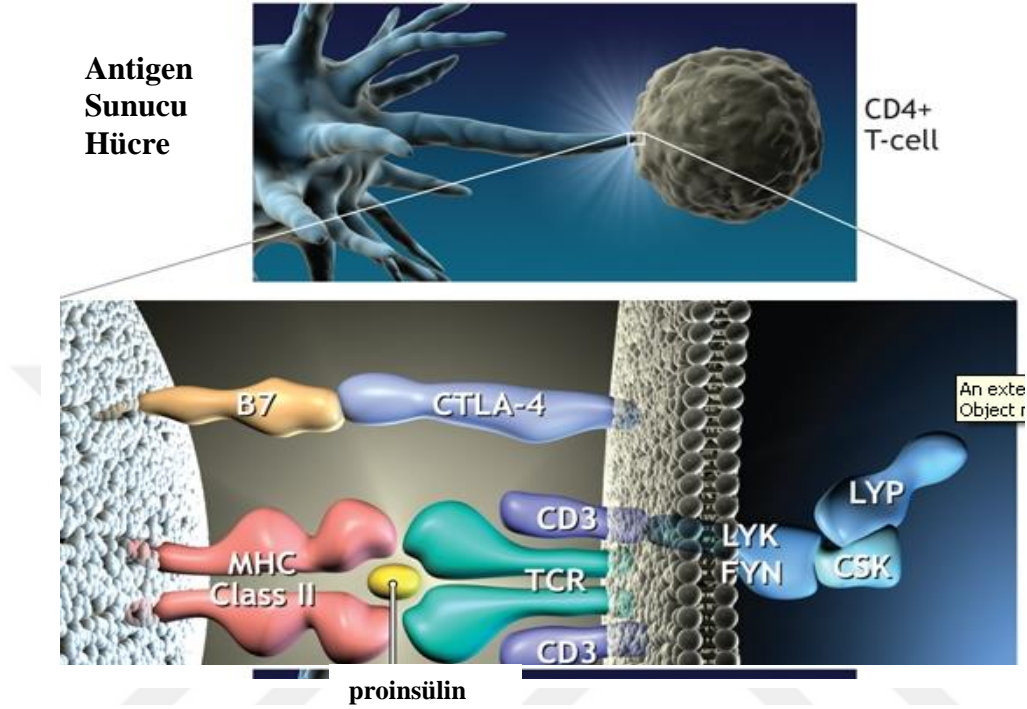
## 1. DİYABET VE KLASİFİKASYONU

Diyabetes Mellitus (DM); insülin sekresyon ve /veya fonksiyonundaki defekt sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Pek çok patojenik yolaklar DM gelişiminde rol almaktadır. Bu süreç beta hücrelerinde otoimmün aracılı yıkım sonucu insülin yetmezliğinden, insülin direnci sonucu oluşan yetmezliğe kadar değişen bir yelpaze içindedir. Karbonhidrat yağ ve protein metabolizmasında oluşan defektlerin esası insülinin hedef dokulardaki etkinliğindeki yetersizliktir. Bu yetmezlik insülin salgılanması ya da doku cevabındaki yetersizliktendir. Kimi zaman aynı hastada hem sekresyondan hem de cevaptan kaynaklanan yetmezlik görülebilir (1).

Otoimmün mekanizmaların rol oynadığı, beta hücre hasarı ile insülin yetmezliğine yol açan heterojen bir grubu oluşturan tip 1 Diyabet ise daha çok çocuk ve adölesanlarda görülmektedir. Sıklıkla hiperglisemi semptomları ile presente olmaktadır. Tip 1 DM çocukluk çağının sık görülen kronik hastalıklarından olup, çocukluk çağı diyabetinin yaklaşık 2/3 'ünü oluşturmaktadır (2). Amerika'da Prevelansı 1.7-2.5/1000, insidansı 15-17/100000/yıl olup her yıl yaklaşık 15000 yeni vaka tanı almaktadır(3). Ülkemizde bu rakamın 1700/yıl olduğu tahmin edilmektedir. Tüm dünyada her yıl tanısında %3 lük bir artış olmaktadır. (4). Tip 1 DM immün aracılı ve idiopatik olarak 2 alt başlık altında sınıflandırılır. Bahsedilen ilk tipte genetik yatkınlığın da katkıda bulunduğu hücre aracılı otoimmün yıkım mevcuttur ve immün destruksiyon markerları olarak adacık hücrelerine, insüline, glutamik asid dekarboksilaza (GAD-65)ve Tirozin fosfataz IA2 ve IA2 $\beta$  ve Zinc Transportere (ZnT8 ) karşı otoantikolar saptanmaktadır (1) Bu antikolar açlık hiperglisemisi başlayan vakaların %85'inde saptanabilir haldedir.

Tip 1 DM multifaktöriyel ve poligenik kalıtım özelliği gösterir. Bu tipin HLA doku grupları ile yüksek affinitesi mevcuttur ve HLADQA ve DQB genleri ile ilişkilidir, HLADR/DQ alleleri hastalığa yatkınlık ve hastalıktan korunmada

önemlidir. HLADR4-DQ8 ve DR3-DQ2 taşıyıcılığı diyabete büyük oranda yakınlık oluşturur.



Şekil 1.1. CTLA-4(Sitotoksik T lenfosit –associated protein 4) ve immun yanıtı

Tip 1 DM ile ilgili yaklaşık 15 farklı gen bölgesi ve T hücre aktivasyonu ile ilgili 2 genin varlığı gösterilmiştir. CTLA-4 immun yanıtı baskılar (Şekil 1.1) CTLA-4 antigen sunan hücreler üzerindeki B7'ye yüksek bir etkileşimle bağlanır. İşte bu gende meydana gelen defektler otoimmüneye zemin hazırlar. PTPN22 ise T hücre aktivasyonunu baskılayan lenfoid tirozin protein fosfataz genini kodlar bu gendeki mutasyonlar da otoimmun süreci hızlandırır (5).

Bu formda beta hücrelerindeki harabiyet hızı oldukça değişkendir kimi vakalarda çok hızlı seyir gösterir (infant ve çocuk) erişkinlerde ise bu süreç daha yavaştır. Çocuk ve adölesanlarda prezentasyon bulgusu sıklıkla ketoasidoz (DKA) iken, erişkinler hafif açlık hiperglisemisinden ağır hiperglisemiye ya da stres ve enfeksiyonun tetiklediği DKA başvurabilirler. Çocuklardan farklı olarak erişkin grupta beta hücre rezervi yıllarca korunabilir ve DKA daha nadir izlenir. Ancak sonunda beta rezervi tamamen yok olur ve DKA için çocuklar gibi riskli grubu

oluştururlar. Hastalığın son evresinde insülin sekresyonu iyice azalır ve c-peptit seviyeleri ölçülemez hale gelir. İmmun aracılı diyabet çocukluk ve adölesan dönemde daha sık izlenmesine rağmen her yaşta karşılaşılabılır hatta 8-9. dekadlarda bile tanı alan hastalar olabilir. Beta cell de meydana gelen destruksiyon çevresel etkenler ile ilgili olduğu gibi henüz tam açıklanamamış genetik mekanizmaların da katkısı bulunmaktadır.

### **1.1. İdiopatik Diyabet (TİP B)**

Bazı tip 1 DM' li vakalarda etyoloji aydınlatılamamaktadır. Bunların bir kısmı insülin eksikliği gösteren ve DKA eğilimli hastalar olmakla birlikte otoimmunitenin herhangi bir bulgusunu taşımazlar. Tip 1 DM 'li hastalar içinde çok az bir yüzde bu grup içinde anılmaktadır. İlginç olarak ketoasidoz epizotları ve aralıklı insülinopeni yaşayan bu hastalarda diyabet kalımsal olup otoimmünite bağımlı değildir ve HLA ile ilişkisi gösterilememiştir. İnsülin tedavi ihtiyacı periyotlar halindedir (1).

### **1.2. Latent Otoimmün Diyabet (LADA)**

Genellikle erişkinlerde izlenen, tanı anında insülin gereksinimi olmayıp, aylar yıllar sonra olan ve diyabetik hastaların oldukça az bir kısmını içeren bir antitedir. Otoantikör titreleri yüksektir. Bu subtip hem tip 1 hem de tip 2 DM'in genetik özelliklerini içerir. HLADQ1 gibi tip 1 vakalarında sık görülen ya da transkripsiyon faktör 7-like 2( TCF7L2) gibi tip 2 DM 'de fazlaca görülen yakınlık genlerini taşır. LADA kabaca insülin yetmezliği açısından tip1 ile 2 DM spektrumu arasında bulunan bir diyabet tipidir (6).

### **1.3. TİP 2DM**

Çocukluk çağı obezitesinin 1980 sonlarından itibaren artmaya başlaması bu çağda görülen DM tekrar sınıflandırılmasını gerekli kılmıştır. Zira erişkin yaş grubunun hastalığı olarak bilinen tip 2 DM artık çocukluk çağında da ayırıcı tanıda akla getirilmelidir. İlk kez Pima Kızıldereli çocuklarında tanımlanarak gündeme gelen tip 2 DM prevelansı ülkelere göre değişmekle beraber endüstriyel ülkelerin

halk sağlığı sorunu olma yolundadır. Pima Kızılderelilerinde 50/1000 Japonlarda 14/1000000 ABD 7/10000 olarak rapor edilmiştir. Son 20 yılda prevelansında ciddi artış saptanmıştır. Ancak tip 1 tanısı alan obez çocuklarında sayısındaki artma tip2 DM ile ayırımını zorlaştırmaktadır. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda çocukluk çağında tip 2 DM prevelansı yaklaşık %2 civarındadır (7). Özellikle insidanstaki artışın genetik yatkınlıkla ilişkisi saptanmış olup Japonlarda çocukluk çağı diyabetinin %80'i tip 2 DM dir (4).

Patofizyolojisinde; Tip 1 DM den farklı hem insülin eksikliği hem de insülin direncinin rol aldığı heterojen bir durumdur. Bu insülin eksikliğinin mutlak değil göreceli olduğunun göstergesidir (8). Pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı(sekresyon) periferik dokuların kullanımı (duyarlılık) arasında hassas bir denge vardır ve aralarında ters bir ilişki olup duyarlılık azaldıkça direnç meydana gelir. Erken faz insülin salınımında azalma, postprandinal hiperglisemi, ardından açlık hiperglisemisi bu tip diyabetin patofizyolojik süreçlerini oluşturur (9). Hastalardaki bozulmuş glukoz regülasyonu direk pankreas beta hücrelerini etkileyerek toksisite de oluşturmaktadır. Genetik yapı, etnik özellikleri İnsülin direnç fenotipi ve çevresel faktörler tip 2 DM oluşmasındaki risk faktörleri olarak sayılabilir.

Tip 2 DM olan ailelerin çocuklarında insülin duyarlılığı düşük olduğu gibi kompensatuar insülin salgılanma kapasitesinde de azalma saptanmıştır (10). Klinik geniş bir spektrum göstermektedir. Bir tarafta tesadüfen saptanan hiperglisemi mevcutken diğer taraftan insülin yetmezliğinin tüm bulguları ile karşılaşılabilir.

#### **Çocuklarda Tip 2DM tarama kriterleri:**

-Yaş ve cinse için BMI>85p ve ek risk faktörlerinden (aile öyküsü, ırk etnik köken, insülin direnç bulguları olması (Akontosiz Nigrikans, hipertansiyon dislipidemi, polikistik over sendromu) iki tanesinin olması vakaların 2 yılda bir açlık kan şekeri takibi yapılmasını önermektedir (11).

#### **1.4. Diğer spesifik Diyabet tipleri**

##### **Beta Hücresinde Genetik Defekt: MONOGENİK DİYABET**

MODY( Maturity Onset Diabetes Of The Young); ayrıntılı anlatılmıştır.

Mitokondriyel Diabet:

Mitokondriyel DNA' daki noktasal mutasyonlar diyabet ve sağırlığa sebep olmaktadır. En sık görülen mutasyon ise tRNA'nın lösin geninde 3243. pozisyonda A-G transisyonudur. MELAS olarak isimlendirilen oldukça tanımlayıcı bir mitokondriyel diyabet olan bu hastalıkta; mitokondriyel miyopati, ensefelopati, laktik asidoz, stroke benzeri sendrom komponentlerinden oluşur. Aslında diyabet bu sendromun bir komponenti olmamakla birlikte genetik defektlerdeki farklı ekspresyonlar ile de diyabet prezente olabilir (12). Pek az ailede tanımlanan diğer bir genetik anormallik de proinsülinin insüline çevrilmesinde sorundan kaynaklanan otozomal dominant (O.D) pattern gösteren bir tiptir. Benzer şekilde üretilen mutant insülin molekülünün reseptöre bağlanmasında azalma ile giden ailesel O.D. geçişli hafif bozulmuş hatta kimi zaman normal olabilen glukoz metabolizması ile giden aileler de tanımlanmıştır (13)

##### **1.5. İnsülin aktivitesinde Genetik defekt:**

İnsülin aktivitesinde defektin diyabete sebep olduğu nadir durumlar da mevcuttur. İnsülin reseptöründe genetik defekt, hiperinsülinemiden hafif hiperglisemiye hatta aşık diyabete kadar geniş bir kliniğe sebep olabilir. Eski terminolojide Tip A İnsülin direnci denen bu tipte hastaların bir kısmında ciddi Akontosiz Nigrikans (AN) ve kadınlarda ciddi virilizasyonla beraber büyük kistik overler izlenebilir. Leprechaunism ve Rabson–Mendenhall sendromları çocukluk çağında görülen insülin reseptör geninde mutasyonların olduğu, insülin reseptör fonksiyonlarında alternasyonların ve ağır insülin direncinin görüldüğü sendromlardır. Bunların özel bir yüz görünümüleri vardır. Genellikle infant döneminde fatadır, diş tırnak anomalileri eşlik edebilir nadiren de pineal glandta hiperplazi bildirilmiştir.

Postreseptör sinyal iletim defektleri sonrasında oluşan mutasyonlarda lipoatrofik diyabete sebep olmaktadır.

### **1.6. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları:**

Pek çok hasar pankreası etkileyerek diyabet gelişimine neden olabilir. Pankreatit, travma, infeksiyon, pankreatomi gibi kazanılmış sebepler ile de diyabet gelişir. Kistik fibroz, hemakromatosis beta hücrelerinde defekte neden olarak insülin sekresyonunu azaltır.

### **1.7. Endokrinopati:**

Büyüme hormonu, kortizol, glukagon ve epinefrin gibi bir takım hormonlar insülin etkisini antogonize ederler. Bu hormonların artışı ile giden patolojilerde (Akromegali, cushing, feokromasitoma, glukagonoma, hipertiroidizm ) diyabete sebep olurlar. Hatta bu hastalıklarda diyabet haberci bir durum dahi olabilir ve hormon seviyelerinde düzelme ile diyabet ortadan kalkar.

### **1.8. İlaç ve Kimyasallara Bağlı Diyabet:**

Bazı ilaçlar insülin sekresyonunda azalmaya yol açabilir. ilaçlar kendileri direkt diyabete sebep olmaz fakat insülin direncine sebep olarak diyabet gelişimini presente ederler. Vacor, intravenöz pentamidin, pankreas beta hc kalıcı olarak harap ederler. Steroid ve nikotinik asid gibi ajanlar da insülin aktivitesinde azalmaya sebep olurlar. alfa interferon adacık hücre antikoru geliştirerek diyabet yaptığı belirlenen bir başka ilaçtır. Siklosporin, Glikokortikoidler, L-Asparaginaz, beta-blokerler, Fenitoin, alfa interferon, Nikotinik asit, Diazoksid en çok bilinenlerdir.

### **1.9. İnfeksiyonlar:**

Beta hücre defektine yol açtığı bilinen bazı virüsler mevcuttur. Kongenital Rubella enfeksiyonu, Koksaki, Sitomegalovirüs, Adenovirüs ve Kabakulak immun aracılı diyabet gelişimine yol açarlar.



### **1.10. İmmun Aracılı Nadir Diyabet Türleri:**

Stiff-man Sendromu: Santral sinir sistemini etkileyen otoimmün bir hastalık olup, aksiyel kaslarda ağırlı spazmlara yol açan bir sendromdur. Hastalarda yüksek titrede GAD otoantikörleri saptanır ve 1/3 vakada diyabet gelişir. Anti-insülin reseptör antikörleri insülin reseptörlerini inhibe ederek diyabete sebep olabilirler. Kimi zaman da insülin agonisti gibi davranarak hipoglisemiye sebep olabilirler. Sistemik lupus eritematosus ve bazı otoimmün hastalıklarda bu antikörler saptanır ve ciddi AN sebep olurlar. Eski terminoloji ile bunlar tip B insülin Direnci olarak isimlendirilmektedir (14).

### **1.11. Diyabetle Birliktelik Gösteren Diğer Genetik Nedenler:**

Kimi genetik defektlerde diyabet insidansında artma bildirilmektedir. Kromozomal anomalilerden Down ve Klinefelter, Turner sendromu gibi.

### **1.12. Wolfram: (DIDMOAD)**

Diyabet ile assoisye olan nadir genetik sendromlardandır. İnkomplete penetrans gösteren otozomal resesif (O.R) geçişli olup tip 1 diyabetli 150 vakadan birinde olduğu düşünülmektedir. Erken çocuklukta insülin gerektiren diyabet ve optik atrofi ilerleyen yaşlarda da Diyabetes İnsipitus kliniği ile tanınırlar. Sağırılık, hidronefroz, nörolojik disfonksiyonu olan hastalardır ve biyopsi materyallerinde beta hücresi izlenmediği ancak otoimmün sürecin patofizyolojisinde rol almadığı bilinmektedir (15).

### **DM tanı kriterleri (Ada 2011)**

1) Standart (NGSP sertifikalı) ve güvenilir laboratuvarında  $HbA1C \geq 6.5$  (DCCT yöntemi ile) Veya

2)Diyabet semptomları ile birlikte herhangi bir zamanda kan şekerinin  $\geq 200$ mg/dl(11.1mmol/l) Veya

3)Açlık plazma Glukozu  $\geq 126$  mg/dl (7mmol/l) (açlık en az 8 saattir kalorik alım olmaması). Veya

4) Yükleme sonrası 2. saat glukoz değerinin  $\geq 200\text{mg/dl}$  olması



## 2. ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA MONOGENİK DİYABET

Monogenik diyabet; tek gendeki mutasyon/mutasyonlar ile oluşan ve oldukça fazla fenotipik çeşitliliğe sahip olan bir hastalıktır. Otozomal dominant, otozomal resesif katılabileceği gibi sporadik vakalarda bildirilen *de nova* mutasyonlar sonucunda da meydana gelebilir. Çocuklardaki tüm monogenik diyabet tiplerindeki alta yatan temel mekanizma pankreas beta hücrelerinin fonksiyonel ve gelişimsel süreçleri ve bunların regülasyonları ile ilgili genlerdeki defektlerdir, çok nadir bir kısmı da ağır insülin direncine sebep olan mutasyonlar sonucunda olur. Kısaca monogenik Diyabet

- Neonatal diyabet veya infant döneminin monogenik diyabeti,
- Erken başlangıçlı otozomal dominant ailesel diyabet (MODY)
- Sendromlar ile birliktelik gösteren nadir diyabet tiplerini içermektedir(16-18).

Tüm bu diyabet tipleri erken başlangıçlı ve otoimmünite ile ilişkisi olmayan diyabet çeşitleridir.

### 2.1. Monogenik diyabetin özellikleri ise;

1. Neonatal dönemde veya hayatın ilk 6 ayındaki diyabetler
2. En az bir ebeveynin etkilendiği ailesel diyabet
3. Hafif açlık hiperglisemisinin olduğu özellikle genç yastaki diyabet
4. Ekstra pankreatik bulguların olduğu diyabet.

## 2.2. Monogenik Diyabet tanısı neden önemlidir?

Genetik olarak kanıtlanmış monogenik Diyabeti olan hastaların çok büyük kısmı yanlışlıkla tip1 veya tip 2 DM tanılarıyla izlenmektedir. Hastalığın tanınması ve diğer diyabet tiplerinden ayrılması optimal tedavi için oldukça gereklidir (18,19).

Hastalığa doğru tanı koymanın getirdiği önemli yararlar bulunmaktadır. Bunlar;

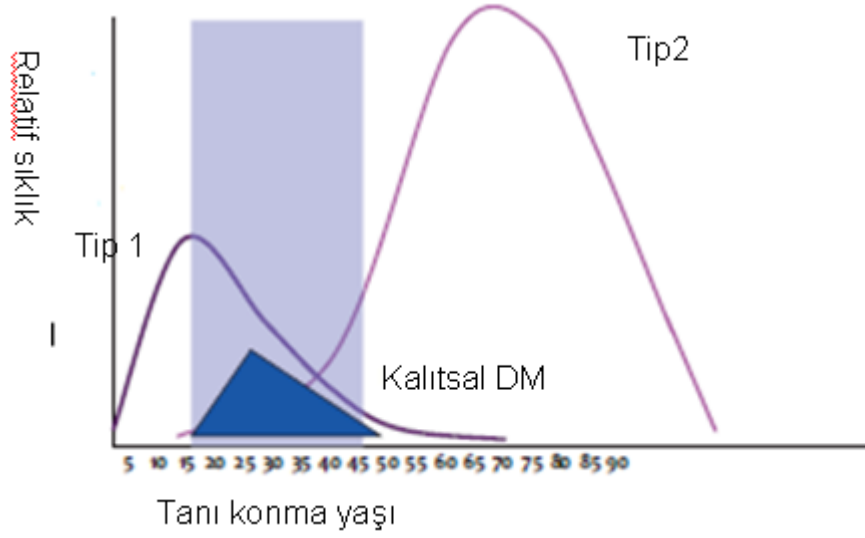
1. Hastalığın klinik gidişi hakkında ön görü sahibi olabilmek için
2. Eşlik eden diğer klinik özelliklerin açıklanabilmesi için
3. Diğer aile bireylerinde diyabeti olanlara genetik tanının konabilmesi ve tedavinin düzeltilmesi için,
4. En önemlisi de en uygun olan tedavinin seçilebilmesi için Monogenik diyabet tanısı önemlidir.

### 3. MODY NEDİR?

MODY (maturity-onset diabetes of the young) otozomal dominant geçişli, genellikle 25 yaş altında başlayan ve insülin bağımlı olmayan diyabet kliniğe yol açan, pankreasın  $\beta$ -hücre hastalığıdır. İlk kez 1974 yılında Tattersal tarafından tanımlanmıştır (20).

MODY'nin moleküler genetik çalışmaları 1990'lı yıllarda başlamış ve genetik mekanizmaları anlaşılma çalışılmıştır. Şimdiye kadar bildirilen 10 farklı tipi olsa da Glikokinaz (GK), Nükleer transkriptör faktör hepatosit nükleer faktör 1 alfa ve 4alfa en sık izlenen tipleridir. İngilterede sırasıyla bildirilen oranlar %32,%54ve %10'dir. MODY alt tiplerindeki prevalans her ülkeye göre değişmektedir. Örneğin Fransa İspanya ve İtalya' da asemptomatik kişilerden kan şekeri bakılarak elde edilen değerlere göre GK prevalansı yüksek saptanırken, random kan şekerinin daha az bakıldığı ülkelerde HNF1A MODY tipi daha sık bildirilmektedir. İngiltere tanı merkezlerine göre yapılan değerlendirme ile tüm MODY alt tiplerinin prevalansı 68-108/1000000, HNF1A-MODY 'nın ise 63-84/1000000 olarak bildirilmektedir (21,22).

MODY pek çok etnik grupta tanımlanmış olmasına rağmen Asya kökenli vakaların genetik test için refere edilme oranları düşüktür. Bunun nedeni MODY olasılığına rağmen genetik analiz yapılmaması ya da hastalar klinik olarak MODY düşündürse bile tip 2 DM olarak izleniyor olmaları olabilir (23). Aşağıdaki şekilde (Şekil 1.2) diyabet tiplerine göre tanı konma yaşları görülmektedir (24).



Şekil 3.1. Diyabet tiplerine göre tanı koyma yaşları

### 3.1. MODY Klinik Olarak Nasıl Prezente Olmaktadır?

Hastaların genellikle aile bireylerinde güçlü bir diyabet öyküsü bulunmaktadır. Bu diyabet tipi herhangi bir diyabet tipi olabilmektedir. Başlangıç yaşı ise daha çok 2. ve 5. dekatlar arasındadır.

- Optimal kontrol için başlangıçta insülin gerekse de hastaların büyük kısmı insülin bağımlı değildir.
- Genellikle insülin direnç bulguları da yoktur.
- Beta hücre otoimmunitesi de genellikle eşlik etmez.

Tüm bunlara rağmen tanı koymak her zaman açık olmaz ve bununla ilgili zorluklar yaşanmaktadır. Çünkü prevalansı az olduğu gibi presentasyon ve klinik özellikleri itibarıyla diğer diyabet tipleri ile overlap olmaktadır (25).

Son bildirilen çalışmalarda MODY klasik özelliklerini taşımayan vakalar tüm MODY vakalarının %50'sini oluşturmaktadır, klasik kriterler karşılanmasa bile bu durumun akılda tutulması gerekmektedir (26).

Tablo 3.1’ de MODY ve diğer diyabet tipleri arasındaki benzerlik ve farklılıkları özetlemektedir.

Tablo 3.1. MODY ve diğer diyabet tiplerinin özellikleri

Özellikler	Tip1 DM	Tip 2DM	GCK-MODY	HNF1A/4A MODY
Başlama yaşı	10-30	>25	Doğumdan-herhangi bir yasa	15-45
Diyabetik ketoasidoz	Yaygın	Nadir	Nadir	Nadir
İnsülin bağımlılığı	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Aile öyküsü	<%15	>%50 genç başlangıçlı tip 2 Diyabet	Eğer test edilebilse ebeveynde açlık hiperglisemisi	>%60-70
Obezite	Yaygın değil	Yaygın	Yaygın değil	Yaygın değil
İnsülin Direnci	Yaygın değil	Yaygın	Yaygın değil	Yaygın değil
Beta hücre otoantikor	>%90	Negatif	Nadir	Nadir
C-peptit konsantrasyonu	Ölçülemez/çok düşük	Normal/yüksek	Normal	Normal
Optimal ilk seçenek tedavi	İnsülin	Metformin	Tedavi yok	Sülfanilüre

### 3.2. Tip 1 DM Olan Hastaların Hangi Özellikleri Bizi Tanı Konusunda Şüphelendirmeli?

1. 6 aydan önce tip 1 DM tanısı almak (tip1 <%1) (27).
2. Anne -babanın etkilendiği aile öyküsü olan DM (tip 1 %2-4) (28).
3. Balayı dönemi dışında (tanıdan 3 yıl sonra ) endojen insülin üretiminin olması( kan şekeri >8mmol/l iken C-peptit düzeyinin 200nmol/l üzerinde olması) (tip 1 DM %1-5)
4. Pankreatik adacık otoantikor saptanmaması (tip 1 %3-30) (29).

Ancak otoantikör prevalansının pek çok seride ciddi varyasyonlar göstermesi farklı assaylerin kullanılmasına bağlanabilir bu verileri direk klinik pratiğe uygulamak doğru olmayabilir. Otoantikör negatifliği mevcutsa diğer parametreler göz önüne alınarak genetiğe aday hasta seçimi yapılmalıdır.

### **3.3. TİP 2 DM Tanısı Alan Hastalardan Ne Zaman Şüphelenilmeli?**

1. Normal kiloda diyabetik aile bireylerinin olduğu non-obeş hastalar (tip 2 %20)
2. Akantosiz Nigricansın saptanmadığı hastalar (tip 2DM %10)
3. Tip 2 DM için prevalansın düşük olduğu etnik gruptan olma Avrupalı Beyazlar(tip 2 %0-45)
4. Açlık C peptit değerinin normal aralıkta olduğu insülin direnç bulgularının olmadığı hasta grubu (tip 2%0-20) (30).

### **3.4. Monogenik Diyabet Tanısının Konması**

Tip 1 veya Tip 2 Diyabet özellikleri göstermeyen hastalarda her ne kadar klinik özelliklerle monogenik diyabet olabilecekleri söylene de genetik olarak monogenik diyabet alt tiplerinin belirlenmesi gerekmektedir. Hastaların yaklaşık %80 kadarına genetik tanı DNA analizi ile koyulabilmektedir. Pek çok Avrupa ülkesi ve Amerika' da bu tip hastalara genetik test önerilmekte pek çok laboratuvar da diğer ülkelerden analiz için örnek kabul etmektedir([www.diabetesgenes.org](http://www.diabetesgenes.org) [www.mody.no](http://www.mody.no)). Bu testler pahalı olsalarda (€500, \$600) probandların belirlenerek tedavi edilmeleri ve diğer aile üyelerinin saptanarak genetik analizlere yönlendirmeleri için oldukça büyük öneme sahiptir. Zira bir mutasyon saptandığında diğer fertlerin taranması için gereken ücret €100 \$120 değerlerine düşmektedir.

Almanya' da klinik kriterler baz alınarak 40 927( normal popülasyondan ) ve 2064 (diyabetli) vaka ile MODY tanısı konarak yapılan prevalans çalışmalarında %0,14-%1,8 'lik bir MODY prevalansı saptanmıştır ve bu sayı 70-900/100000 tekabül etmektedir. Avusturya-Almanya bölgesinde kayıt altına alınan 20 yaş diyabetli 40757 vaka alınarak yapılan çalışmada ise %0,83 klinik olarak MODY tanısı konulurken bu vakaların %0,65'i genetik konfirmasyonla desteklenmiştir.



Norveç' de 1850 Diyabetli vaka arasında yapılan çalışmada ise bu oran %0,4 saptanmıştır (31).

### **3.5. Mody Alt Tipleri**

#### **3.5.1. HNF1A**

HNF1 $\alpha$  daki mutasyonlar İngilterede MODY'nin en sık tipini oluşturmaktadırlar. Almanya, Finlandiya, İtalya, İspanya ve İsviçre' de de en sık izlenen mutasyon HNF1  $\alpha$  da meydana gelen mutasyonlardır. On eksondan oluşur (32-40)

Bu genin knockout edildiği hayvanlarda glukoz transport ve metabolizması ile ilgili anahtar basamaklarda azalma olduğunu gösterilmiştir aynı zamanda beta hücrelerinde de mitokondriyel metabolizmanın bozulduğu izlenmiştir. HNF1  $\alpha$  meydana gelen mutasyonlar yüksek penetransa sahiptir. Mutasyonu taşıyanların %63'ü 25'li yaşlarda %79'u 35'li yaşlarda ve %96'sı 55'li yaşlarda diyabet geliştirir (41). Tanı yaşı mutasyon bölgesinin lokalizasyonu ile bağlantılıdır. Terminal exonlarda meydana gelen mutasyonlarda (exon 8-10), ekzon (1-6) arasında olan mutasyonlara göre tanı 8 yıl daha erken konmaktadır (42). Tipik olarak HNF1  $\alpha$  heterozigot mutasyona sahip bireylerde beta hücrede progresif yetmezlik ve giderek artan hiperglisemi düzeyleri ile klinik erken erişkin ve adolesan dönemlerinde prezente olur. HNF 1 $\alpha$  mutasyonuna sahip taşıyıcılarda diyabet kliniği ortaya çıkmadan önce beta hücrelerinde disfonksiyon görülmektedir. Kan şekerinin normal olduğu mutasyon taşıyan bireylerde insülinojenik indeks düşük ve erken faz insülin yanıtı mutasyon taşımayan aynı aile üyelerine oranla yetersiz saptanmıştır. Açlık kan şekeri 6mmol/l altında saptanan bireylerde dahi oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile 2.saat değerleri 6mmol/l üzerinde artma gösterir. Bu gruptaki hastaların diğer bir özelliği de renal eşiğin glukoz için düşük olmasıdır. Nondiyabetik HNF1A mutasyon taşıyanlarda glikozüri bildirilmiş, bu durum Na –glukoz transporter- 2 ekspresyonunda ve proksimal tübülde glukoz geri emiliminde azalma ile açıklanmaktadır (43).

Progresyon gösterme eğilimine bağlı olarak HNF1  $\alpha$  mutasyonuna sahip bireylerde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar göz önünde tutulmalıdır bu durum tip1 ve tip 2 diyabet özelliklerine benzerlik göstermektedir. Hatta hipertansiyon sıklığının tip 1 diyabettekine benzer olduğu bildirilmektedir (44,45). MODY ve tip 2 diyabeti ayırmada potansiyel bir parametre olarak MODY'li vakalarda artmış HDL-C düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır (46).

### **3.5.2. 1aTedavi**

Etkilenmiş hastaları belirlemede kullanılan önemli diğer bir özellik de Sülfanilüreye hipoglisemik yanıtı olan artmış duyarlılıktır(47-49). Randomize crossover çalışmalarda gösterilmiş ki;açlık şekerleri ve BMI 'lerine göre hastalara SÜ ve metformin tedavileri verildiğinde tip2 diyabetli hastalarda her 2 ilacın da etkisi yaklaşık eşit bulunurken MODY'li vakaların SÜ 'ye yanıtları metformine göre 5 kat daha fazla saptanmıştır. Yine MODY olan grupta Gliklazide 4 kat efektif iken metforminin her iki grupta etkisi aynı olmuştur. Daha önce yanlışlıkla tip 1 diyabet tanısı almış hastalarda ortalama 20 yıldır insülin kullanıyor olsalar bile bu çıkarım sonrasında insülin tedavi kesilerek ketoasidoz riski olmaksızın SÜ tedavisi başlanabilir (50).

HNF1AMODY tanısı alan 34 hastanın insülini kesilerek SÜ tedavisine geçilmiş ve bu hastalardan 24 tanesinde 3 yıl boyunca insülin ihtiyacı saptanmamış, glisemik kontrollerinde dalgalanma da olamamıştır. Nateglinide ise 15 hastada denenmiş ancak hastaların büyük kısmı zamanla insülin ihtiyacı göstermişlerdir (51,52).

### **3.6. Glikokinaz Mutasyonları (GCK)**

GCK mutasyonları MODY' e sebep olan diğer yaygın nedendir. Heterozigot mutasyonları yaşla dalgalanmalar göstererek hafif ve stabil açlık hiperglisemilerine neden olmaktadır (5.5-8mmol/L). Hastalar genellikle asemptomatik olup gebelik ve diğer rutin tıbbi incelemeler sırasında saptanırlar. Glikokinaz glikoz fosforilasyonunda hız kısıtlayıcı basamağı katalizler bu durum karaciğer ve beta hücrelerinin kan şekerine bağlı cevabını belirler (53). Gendeki inaktive heterozigot

mutasyonlar daha yüksek seviyelerdeki glikoz eşiklerinde insülin sekresyonuna neden olur ki, bu durum açlık hiperglisemisi ile sonuçlanır. İnsülin sekresyonu genellikle yeterli olup GCK mutasyonuna sahip hastalarda OGTT ile 2.saat kan şekerinde düşük bir artış saptanır (%70 hastada <3mmol/l) (54). Bu hastalarda glikolize hemoglobin (HbA1C) genellikle <%8 olup 50 yıl süren ortalamının üzerinde glikoz maruziyetinde bile kalsalar diyabet ilişkili mikrovasküler komplikasyonlar genellikle görülmez. Yine bu hastalarda hipertansiyon ve dislipidemi prevalansında belirgin artış saptanmamış olsa da uzun dönem makrovasküler komplikasyonlar çok az olsa da bildirilmiştir (55,56).

### **3.7. 2a Tedavi**

Bu grup hastalarda hipergliseminin hafif olması, mikrovasküler komplikasyonların görülmemesi tedavi ile glisemik kontrolün çok etkilenmemesi nedeni ile genel yaklaşım hastaların tedavisiz izlenmeleridir. Ancak bu duruma istisna gebelik dönemidir, fetal gelişimin abartılı olmasını engellemek için annelere insülin tedavisi gerekebilir. Esasen bu gelişim fetusun GCK mutasyonuna sahip olup olmamasına göre de değişir. Annedeki gibi mutasyona sahip olmayan bir fetus maternal hiperglisemiye insülin sekresyonunda artma ile yanıt vereceğinden büyümesi artacak ancak aynı mutasyona sahip fetusun glikoz eşiği yüksek olduğundan normal kiloda doğacaktır. Bu yüzden annelere verilecek olan ekzojen insülin endojen insülin sekresyonunu azaltacağından makrozomiye engelleyecektir. Burada verilen insülin miktarı ise kan şekerinde düşmeye neden olacak replasman dozundan daha yüksek olmaktadır (57,58).

### **3.8. HNF4 $\alpha$**

Her ne kadar HNF1  $\alpha$  ve GCK mutasyonları monogenik diyabetin yaygın nedenlerinden olsa da hastaların %2-5'inde HNF4-  $\alpha$  mutasyonları bildirilmiştir (59). Genellikle HNF1  $\alpha$  mutasyon taşıyıcıları ile benzer özellikler göstererek başvurular, ancak progresif beta hücre disfonksiyonu göstererek 25 yaşından önce diyabet geliştirirler. Bu hastaları tip 2 diyabet kliniği ile başvuran hastalardan ayırmak zordur. Diyabetli aile bireylerinin varlığı, 40 yaşından önce diyabet olma ve insülin

direnç bulgularının ve obezitenin olmaması klinik kullanımda oldukça yararlı bulgulardır. Bu kriterler kullanıldığında ve GCK mutasyonu dışlandığında HNF4  $\alpha$  mutasyonu HNF1  $\alpha$  mutasyonu negatif hastalar arasında yaklaşık %10-29 oranında bildirilmiştir (60). HNF1-  $\alpha$  için mutasyon saptanamayan ancak kliniği şiddetle HNF1 $\alpha$  mutasyonunu düşündüren vakalarda HNF4  $\alpha$  mutasyonu mutlaka göz önünde olmalıdır.

HNF4  $\alpha$  mutasyon taşıyıcılarında Apo-A2 transkripsiyonunda azalmaya bağlı olarak serum HDL-C seviyelerinde düşüklük saptanır. Bu durum tip 2 de görülen lipid profilinden çok farklı değildir. HNF4  $\alpha$  mutasyon taşıyan bebeklerde doğum ağırlığında ortalama 800 gr'lık bir artış da saptanmakta %56'sı makrozomi ile doğmaktadır. Mutasyon taşıyıcıların %15'inde ise neonatal geçici hipoglisemi ileri yaşlarda beklenen diyabetten önce görülmektedir. Fetal ve neonatal dönemde HNF4  $\alpha$  mutasyonlarının indüklediği hiperinsülinizm yaşamın ileri dönemlerinde insülin sekresyonunda defektlere yol açar. Ancak buna sebep olan mekanizma açık değildir (61).

### **3.8.1. aTedavi**

Beta hücrelerinde disfonksiyon ilerleyici olduğundan bu MODY tipinde tedavi gerekmektedir. Düşük doz sülfonilüre oldukça etkilidir (önerilen dozun %12.5 veya daha da düşük dozları). Bu yanıt HNF1A mutasyonu olanlarda da benzerdir. Hatta 3 dekad sonrasında bile SÜ etkinliği devam etmektedir. Homeostatik model değerlendirme analizlerine göre belirgin beta hücre defektleri görülse de insülin duyarlılığında azalma olmamaktadır (62).

### **3.8.2. HNF1B (Hepatosit Nükleer Faktör 1 Homebox B)**

HNF1B, TCF2 geni ile kodlanır ve pek çok organda gen ekspresyonunun doku spesifik regülasyonunda rol oynar. Karaciğer, böbrek pankreas adacık hücreleri barsaklarda eksprese olur ve embriyolojik gelişimde etkilidir (63). Etkilenmiş hastalarda renal kist, renal displazi, renal-trakt malformasyonları hipoplastik glomerulokistik böbrek hastalıkları gelişebilir. Başlangıçta tübülointerstisyel tutulum olup zamanla erişkin döneme doğru renal tutulum progresyon gösterir ancak

diyabetik nefropati izlenmez. Ek olarak kadınlarda genital trakt anomalileri, pankreatik atrofi ve anormal karaciğer boyutları bildirilmiş (64). İn utero dönemde insülin sekresyonundaki defekte bağlı olarak doğum ağırlığında ortalama 800 gr'lık bir azalma mevcuttur (65).

HNF1B mutasyon taşıyıcılarının yaklaşık yarısında erken başlangıçlı diyabetle prezente olabilirler ve bu durum HNF1A mutasyonlarına benzemektedir. Sıklıkla spontan dö-nova mutasyonlar görüldüğü için ailesinde diyabeti veya renal hastalığı olmayan bireylerde mutasyon analizi yapmaktan uzaklaşılmalıdır (66). İlginç olarak bu mutasyonu taşıyan bireylerde diyabet olmaksızın renal gelişim anaomalileri gözlenirken erişkinlerde diyabet herhangi bir renal patoloji olmaksızın da izlenebilir ve mutasyon taşıyıcılarının %50'si de böyledir (67).

### **3.8.3. IPF Mutasyonları MODY 4**

IPF pankreas ve insülin sekresyonunu kontrol eder. Bu gendeki mutasyonlar sonucu pankreas agenezisi meydana geldiği saptanmıştır. Bu hastalarda neonatal diyabet yanında pankreas ekzokrin yetmezliği de bulunur. Homozigotlarda agenezi varken heterozigotlarda diyabet ortaya çıkar. Klinik MODY 1 benzer ama daha geç ortaya çıkar.

Tablo 3.2.Monogenik diyabete neden olan tek gen mutasyonlarının sınıflandırılması

Gen	Prevelans	Diğer klinik özellikler
HNF1A	%30-50	Yaygın mutasyon. Yüksek penetran OGTT ile 2.saat şekerinde>5mmol/l fazla artış. İlerleyici beta hücre yetmezliği. Sülfanilüreye duyarlı.
GCK	%30-50	Yaygın mutasyon artmış açlık şekeri. OGTT ile 2.saat kan şekerinde <3mmol/l daha az artış. Hafif hiperglisemi genellikle tedavi gerektirmez.
HNF4A	%5	HNF1A mutasyonlarına benzer prezentasyon. Yüksek doğum ağırlığı ve geçici neonatal hipoglisemi. İlerleyici beta hücre yetmezliği. Sülfanilüreye duyarlı
HNF1B	%5	Renal tutulumla karakterize. Kadınlarda genital trakt anomalileri
INS	<%1	Geniş spektrum daha çok neonatal diyabetle prezantasyon ancak çocukluk ve erişkinlikte de prezente olabilir.
IPF1(İnsülin promotör faktör 1)	<%1	Başlangıç yaşı ortalama 35 yaş.IPF1 pankreasın erken gelişiminin regülasyonunda rol alır. Homozigot ve kompond heterozigotlarda pankreatik agenezi bildirilmiştir.
NEUROD1(nörojenik diferantion 1)	<%1(5 aileden az)	Çok nadir. Yirmili yaşların ortalarında prezente olur. İnsülin üretiminde progresif azalma olur etkilenmiş bireyler obez veya fazla tartılı olabilir Tip 2 ile karışır.
CEL(karboksil ester lipaz)	<%1(5 aileden az)	Çok nadir. 35’li yaşlarda prezente olur. Ekzokrin pankreas yetmezliği bildirilmiştir. Endokrin tutulumun mekanizması belli değildir.
PAX4(paired box 4)	<%1(5 aileden az)	Bildirilmiş 2 aile mevcuttur.

### 3.8.4. Genetik Test İçin Aday Hasta Belirlenmesinde Kullanılan Klinik Özellikler

MODY, monogenik diyabet grubu içinde en sık görülen diyabet tipi olup tüm Avrupa'da diyabet tanısı alan hastaların %1-2 'sini oluşturmaya rağmen genellikle yanlış tanı alır. Asıl tanısı farklı genlerdeki mutasyonların belirlenmesi ile moleküler genetik destek ile mümkündür. Tüm hastaların yaklaşık %70 kadarını ise GCK ve HNF1 $\alpha$  mutasyonları oluşturmakta ve sıralama ülkelere göre farklılık göstermektedir. Şöyle ki; genetik teste seçilen hastaların farklılığı, genç erişkinlerde kan şekere bakılarak hasta seçimi ve asemptomatik hastaların belirlenmesi GCK mutasyon oranını büyük ölçüde artırmaktadır (68,71). Fonksiyon kaybı ile giden heterozigot GCK mutasyonları doğumdan itibaren hafif ve stabil bir hiperglisemi tablosuna yol açar. Mikrovasküler komplikasyonlar çok nadirdir, HbA1c ise üst normal sınırdadır ya da hafifçe yüksektir. Bu grup hastaların insülin ya da oral hipoglisemik ajanlarla tedavisi gerekli değildir. İşte bu durum küçük bir topluluğu da oluştursa insülinle tedavi edilen ve yanlış tanı alan GCK mutasyonlu hastalar için çok önemlidir. Gebelikte gestasyonel diyabeti olan kadınlarda GCK mutasyonlarının tanımlanması hamileliğin yönetimi için de çok önemlidir. Çünkü bebek aynı mutasyonu taşımadığında makrozomi riski ile karşı karşıyadırlar (72). HNF1 $\alpha$  ve HNF4 $\alpha$  da meydana gelen transkripsiyon faktör mutasyonları birbirine benzer özellikler gösterir ve HNF4 $\alpha$  mutasyonun penetransı düşük olsa da progresif seyir gösteren bir diyabet tipi sergilerler. HNF1  $\alpha$  mutasyonlarının önemli bir özelliği olan renal glukoz eşliğinin düşük olması riskli aile üyelerinin belirlenmesi için oldukça yararlı bir parametredir (73).

MODY'nin bu en sık görülen genlerindeki mutasyonlar missense, nonsense, splicing, delesyon, insersiyon, duplikasyon, splice bölge ya da promotör bölge mutasyonları olabilirler. HNF1  $\alpha$  ve GCK geninde parsiyel ya da tüm(whole) delesyonlar yeni tanımlanmıştır. HNF1  $\alpha$  daki mutasyonların lokalizasyonları oldukça önemlidir, tanı yaşını etkilerler. Örneğin; exon1-6 arasında olan mutasyonlar exon 8 'de olanlara göre daha erken yaşlarda kliniğe sebep olurlar (74).

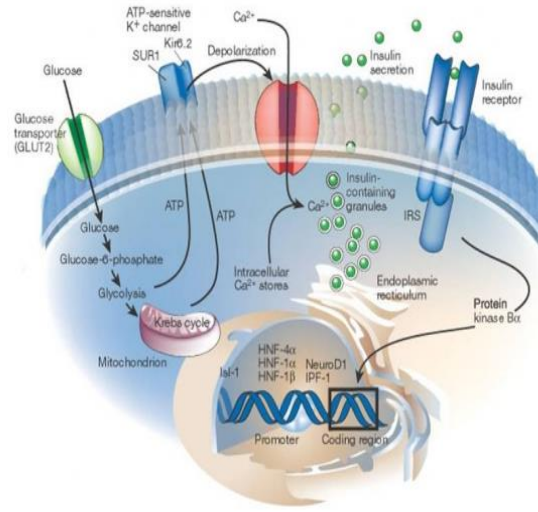
Nadiren MODY'e sebep olan ve PDX ve NEUROD1' deki mutasyonlar rutin moleküler genetik laboratuvarında çalışılmamaktadır (75).

Yine renal kist ve diyabet birlikteliği ise bize HNF1B mutasyonlarını düşündürmektedir. Kist haricinde renal anomaliler, genital malformasyonlar(female), hiperürisemi, pankreatik atrofi ve anormal karaciğer fonksiyon testleri varlığın da bu tip MODY düşünölmelidir (76). Diyabet ve pankreatik ekzokrin disfonksiyon ile giden sendromlarda ise CEL mutasyonları akla gelmelidir, maternal geçiş gösteren sağırlığın da eşlik ettiği mitokondriyel mutasyonlar da mevcuttur (77).

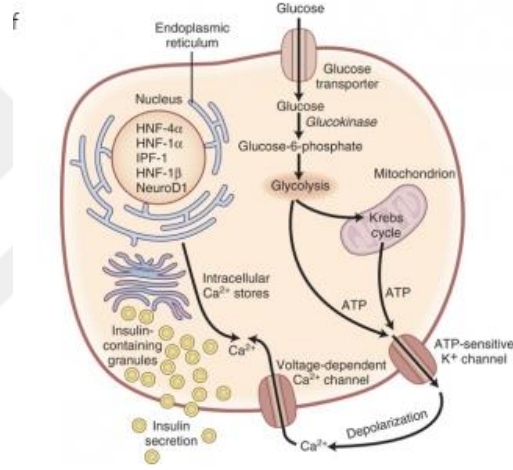
MODY tanısının doğrulanmasında, subtiplerin belirlenmesinde klinik gidişin tahmin edilmesinde ve en önemlisi de tedavi değişikliğinde HNF1  $\alpha$ , HNF4  $\alpha$  ve GCK' daki mutasyonların belirlenmesi çok önemlidir. Mutasyonun kalıtımında birinci derece akrabalar %50 risk altındadırlar. Aynı zamanda asemptomatik aile bireylerinin de erken tanı nedeni ile kan şekerlerine bakılması ve genetik analizlerinin yapılarak uygun tedavi modalitesinin belirlenmesi açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Aşağıdaki şekillerde (Şekil 3.2) transkripsiyon faktörlerinin şematize halleri görölmektedir.





Bell GI, et al, Nature 2001;414:788-91



Şekil 3.2. İnsülin sekresyonu ve MODY sebep olan transkripsiyon faktörleri

## 4. GENETİK TESTE ADAY HASTA SEÇİMİNDE KLİNİK KRİTERLERİ

### 4.1. Hafif Açlık Hiperglisemisi

- **GCK mutasyonu test edilmelidir:**

Genellikle çocuklar ve genç erişkinlerde açlık glukozunu 5.5-8mmol/l (100-140mg/dl) arasında saptamak çok alışıldık bir durum değildir. Bu durum bu tip hastaların tip1 DM geliştirecekleri ya da tip 2 diyabet olduklarına dair bir kaygı oluşturur. Buna rağmen bu hastaların kayda değer oranında obez olmayan hastalar içinde çoğu GCK geninde heterozigot mutasyona sahip bireylerdir. İnsidental hiperglisemisi olan 82 vakanın %43'ünde GCK mutasyonu saptanmıştır (78).

GCK da izlenen tüm mutasyonların fenotik yansıması benzer olup GCK mutasyonu aşağıdaki kriterlerin varlığında mutlak göz önünde bulundurulmalıdır.

1. Açlık hiperglisemisi: kan şekeri  $>5.5\text{mmol/l}$  ( $>100\text{mg/dl}$ ) (%98 vakada mevcuttur ) olup genellikle persistandır (en az 3 ölçümde gösterilmelidir). Stabil bir kan şekeri mevcuttur aylar yıllar boyu birbirine yakın seviyelerde seyreder (79).
2. HbA1c genellikle normal ya da normalin üst limitinde seyreder, %7,5 üzerine nadiren çıkar.
3. OGTT yapıldığında 2.saatte şeker artışı  $<3\text{mmol/l}$  (54mg/dl) kadar olup, 4.6mmol/l 'lik (82mg/dl) bir artış saptanması 90 persentile denk eder ve yapılacak testlerin öncelik sırasını değiştirir.
4. Ebeveynlerde ya komplikasyonsuz tip 2 DM vardır ya da diyabetik değildir. Ancak çocuklarda de novo mutasyon saptansa dahi ebeveynlerden birinde hafif açlık hiperglisemisi (5.5-8mmol/L) (100-140 mg/dl) genellikle saptanmaktadır. Aşikâr olarak etkilenmemiş anne babaların GCK mutasyonu düşünülen bir çocukları varsa açlık kan şekeri bakımından araştırılmaları gerekmektedir.

- **Gestasyonel diyabet; GCK mutasyonu için test edilmeli**

GCK mutasyonları kişide hafif hiperglisemiye hayatının her evresinde sebep olmasına rağmen özellikle hamilelikte yapılan rutin testler sonrasında aşikar hale gelir. Bu gebelerin yüksek kan şekeri eğer bebekte de aynı GCK mutasyonu yoksa makrozomik doğumlara neden olmaktadır (80). GCK mutasyonlarının tanımlanması sadece bebeğin şekerinin hafif yüksek olacağı ve bu durumun tip 1DM düşünmede kaygıları ortadan kaldırmasına yardımcı olması yanı sıra, annelere verilen rehberler pre-tip 2 diyabetlilere verilenlerden farklı olacaktır. Çünkü ikisinin fenotipik özellikleri farklı olup GCK mutasyonuna sahip gebelerde zamanla bir kötüleşme olmayacağı belirtilebilecektir (81).

- **GCK mutasyonunun araştırılmasını ön gören kriterler:**

1. Hamilelik öncesi sonrası ve sırasında açlık kan şekeri değerlerinin 5.5-8mmol/L arasında (100-144mg/dl) olması
2. Hamilelik öncesi ve sırasında yapılmış en az bir OGTT'de 2. saat kan şekeri artışının <4.6mmol/L (80 mg/dl) olması
3. Annenin ebeveynlerden birinin hafif tip 2 DM olması (bazen bu durum saptanmaz ve gebe negatif aile öyküsü verebilir).

- **Diyabeti Olan çocuk ve gençlerde diyabet yönünden güçlü aile öyküsü olması HNF1A mutasyon taramasını gerektirir:**

Eğer bir çocukta ya da gençte diyabet olup ebeveynlerinden birinde tip1 ya da tip 2 DM öyküsü varsa bu bize monogenik diyabet olasılığını göz önüne getirmemize sebep olmalıdır. Biliyoruz ki en sık izlenene MODY tipi HNF1A mutasyonlarına bağlı oluşan tiptir.

- **HNF1A mutasyonu olan bir hastanın klinik karakteristik özellikleri şunlardır:**

- 1) Erken başlangıçlı diyabet (ailenin en az bir üyesinde 25 yaşından önce tanı alan diyabetli olması)

2) Balayı dönemi dışında (3 yıl sonra) insüline bağımlı olmamak. Örneğin insülin kullanılsa da ketoasidoza girmemek, sıklıkla kullanılan dozların çok altındaki insülin dozlarında bile iyi şeker regülasyonu ve glukoz >8mmol/L (144mg/dl) üzerindeyken ölçülebilir C-peptit varlığı

3) Güçlü aile öyküsü (en az 2 jenerasyonda). Bu durum hastalar tip1 ya da tip 2 DM tanısı almış olsalar hatta insülinle tedavi edilseler bile önemlidir. Aynı ailenin 2 üyesi 20-30'lu yaşlarda diyabet tanısı almış olmaları ve etkilenmiş büyük anne-babaların 45 yaşından sonra tanı almış olmaları da önem taşır. OGTT'de ise 2 saat kan şekeri >5mmol/L (90mg/dl) üzerinde artış gösterir kimi hastaların açlık şekerleri normal olmalarına rağmen 2.saat şekerleri diyabetiktir sınırlardadır.

4) Pankreatik otoantikolar negatiftir.

5) Hastaların düşük renal eşiği olması sebebi ile kan şekeri <10mmol/L (180mg/dl) altında iken bile glikozüri görülebilir.

6) Hastalarda sulfanilüre başlamadan önce kötü glisemik kontrol olsa bile hastalar bu tedaviye çok duyarlı olup hipoglisemiye eğilim görülebilir (82).

7) Bazı klinik özellikler monogenik diyabeti erken başlayan tip 2 DM 'e göre daha çok düşündürmelidir. Tip 2 Diyabetten farklı olarak; hastaların obez olmamaları, insülin direnci olmayan diyabetik aile bireylerinin varlığı, akontosiz nigrikans olmaması ve tip 2 için düşük risk taşıyan etnik gruptan gelme.

• **Diyabeti olan çocuk ve gençlerde diyabet yönünden güçlü aile öyküsü olması HNF4A mutasyon taramasını gerektirir;**

HNF4  $\alpha$  mutasyonları HNF1  $\alpha$  mutasyonlarına göre çok daha az görülmektedir. Klinik özellikleri benzer olup düşük renal eşiğin bu tipte olmaması ve tanının daha geç konması farklılıklarındandır. Eğer bir hastada klinik çok güçlü HNF1  $\alpha$  mutasyonunu düşündürüyor fakat mutasyon saptanamamışsa HNF4 d  $\alpha$  düşünülmelidir (83).

Bu tipte de hastalar sulfanilüreye çok duyarlıdır. HNF4A mutasyonları genellikle makrozomi (mutasyon taşıyıcılarının yaklaşık %56'sı) ile birliktelik

gösterir ve mutasyon taşıyıcılarının yaklaşık %15'inde geçici neonatal hipoglisemi görülebilir. HNF4  $\alpha$  mutasyon olasılığı diyabetik aile üyelerinde makrozomi öyküsü varlığında (>4.4kg) ve diazoksida yanıtı neonatal hiperinsülinemi tanımlanmış ve sonra diyabetik olmuş kişilerde mutlaka göz önünde olmalıdır (84,85).

- **Diazoksida yanıtı hiperinsulinemik hipoglisemisi olan ve diyabet yönünden güçlü aile öyküsü olan bebeklerde HNF4A mutasyonu için test yapılmalıdır:**

HNF4A mutasyonları yeni doğanda hiperinsülinemik hipoglisemiye yol açsalar da infant döneminde ya da erken çocuklukta kendini sınırlar ve hayatın ileri evrelerinde ise diyabete yol açar (86).

## 5. MODY OLASILIĞINI BELİRLEMEDE KULLANILAN KLİNİK OLASILIK MODELİ

MODY tanısı koymak klinikle her zaman çok kolay olmayabilir. Genetik analiz ise hem kesin tanı koydurucu hem de ailenin diğer üyelerinin araştırılmasında oldukça fazla katkı sağlayan pahalı bir yöntemdir. Bu nedenle şimdiye kadar moleküler analize aday hasta seçimi için bazı klinik ön görü modelleri geliştirilmiş olup bu modeller çok değişken bir özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. B.M. Shields ve arkadaşları 1191 MODY tanısı alan hastanın bazı klinik ve biyokimyasal özellikleri baz alınarak Lojistik Regresyon analizi yaparak bir ön görü modeli oluşturmuşlardır (87). Bu kriterler MODY olan bir hastayı Tip 1 DM den ayırt eden bazı parametreleri içerirken; (düşük HbA1c, ailede DM öyküsü, kadın cinsiyet, tanı yaşının geç olması gibi) Tip 2 DM ‘den ayırt edici olanları da kapsamaktadır. (Örneğin düşük BMI(vücut kitle indeksi) tanı yaşının erken olması, kadın cinsiyet, düşük HbA1c, ailede DM ve insülin ya da oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilmeme gibi) (88-89).

Tüm modeller MODY’ i diğer diyabet türlerinden ayırmada büyük bir istatistiksel güce sahiptir (%95-98). Aynı zamanda yanlış tanı koyma oran da düşüktür (%9,2-5.3). Optimal cutt-off kullanılarak geliştirilen öngörü modelinin duyarlılığı (%91-72) özgüllüğü (%94-91)’dir. Ancak son zamanlarda klasik MODY bulguları sergilemeyen pek çok hastada genetik olarak mutasyonların gösterilmesi bu modellerin de etkinliği konusunda yeni çalışmalar yapmayı gerekli kılar.

Genetik testlerin pahalı olması ise hangi hastalara bu testlerin yapılması gerektiği sorusunu gündeme getirmiş olup Exeter grubunun yapmış olduğu modelle 35 yaşın altında tanı alan MODY, Tip 1DM ve Tip 2 DM arasında mükemmel bir ayırım sağlanabilmiştir. C-istatistik oranı>0.94 olup, çapraz geçerlilik ön görü yanılması da <%10’dur. Zira genetik test MODY için halen altın standart olup bu ön görü modeli ve rehberi ile de tanı koyma hızı %27 oranında artmıştır. Tanı konmasını takiben ilk 6 ay içinde insülin tedavisi almayan hastalarda bu model

genetik teste yönlendirme oranını %25 artırmaktadır. Yine endojen insülin üretimi ve otoantikör negatifliği Tip 1 DM ve MODY ayırımı yapmada tanı içinde ilk 6 ay insülin kullanan grupta önemlidir.

Aslında test yapmadan özellikle çocukluk yaş grubunda MODY olasılığı göz ardı edilmektedir. Bir çalışmada 17 yaş altında insülinle tedavi edilmeyen beyazlarda MODY olasılığının en az tip 2 kadar olduğu düşünülmekte %4.6 gibi yüksek bir oran verilmektedir (90,91). Bugüne kadar olan çalışmalar genetik test öncesi klinik kriterler baz alınarak yapılan seçimler ile MODY prevalans tahmininin kısıtlandığını da göstermekte ve gerçek hasta sayısı da net olarak belirlenmemektedir. Shields ve arkadaşlarının geliştirdiği modelin özellikle tip 2 DM 'in sık görüldüğü etnik bölgelerde de yapılarak doğruluğunun geliştirilmesi gerekmektedir. Ancak nadir görülen ve bu modelin net ayıramadığı durum ise hem tip1veya Tip 2DM hem de MODY olan (overlap) gruptur. Ancak sayı olarak bu grubun oldukça az olduğu düşünülerek modelin doğruluğuna etkisi zayıftır.

Genetik testler daha ekonomik hale geldiğinde daha çok kullanım alanı bulacağı kesindir ancak kliniği olmayan kişilerde saptanan mutasyonların patojenik mi nadir polimorfizmler mi olduğu belirsizlik oluşturacaktır. İşte klinik kriterlere dayalı bu modeller; MODY genlerinde saptanan novel mutasyonların patojenite olasılığını bildirmede de önemli bir role sahiptirler. MODY sebep olan gen

Shields ve ekibinin geliştirdiği ve klinik kriterlere dayalı model ile MODY'nin ayırımı oldukça güçlüdür (ROC AUC>0.94) ancak insülin kullanan hastalarda diğer parametrelerle geliştirilmelidir. Zira yanlış tanı konan ve insülin tedavisi ya da oral tedavi rejimleri başlanan hastalarda puan büyük oranda azalacaktır. Bunun için ek sistemik tutulumun varlığının sorgulanması (örneğin renal kist ve genital anomaliler ve bozulmuş karaciğer enzimleri HNF1B-MODY tip 5) otoantikör, C-peptit, HDL, HsCRP gibi parametrelerin de eklenmesi ile bu hesaplama modelinin güvenilirliği ve hasta yönlendirmedeki başarısı kesinlikle artacaktır. Diğer önemli bir nokta ise bu modelin beyazlar için geliştirilmiş olduğudur, diğer etnik kökenlere yönelik çalışmalar da yapılmalıdır (92). Aşağıdaki tabloda (Tablo 5.1) MODY'e sebep olan genler belirtilmiştir.

Tablo 5.1. MODY'e sebep olan mutasyonlar ve OMIM' deki gen numaraları

	GCK	HNF1A(TC F1)	HNF4A	PDX(IPF1)	NEUROD1	HNF1B(TC F2)
Protein	Glikokinaz	Hepatosit nükleer faktör 1 alfa	Hepatosit nükleer faktör 4 alfa	İnsülin promotör faktör-1	Nörojenik diferansiasyon 1	Hepatosit nükleer faktör 1 beta
Kromozom lokus	7p13	12q24.31	20q13.12	13q12.2	2q31.2	17q12
Gene ulaşma no	NM_000162.2	NM_000545.4	NM_000457.3	NM_000209.2	NM_002500.2	NM_000458.1
OMIM gen OMIM fenotip	138079 125851	142410 600496	600281 125850	600733 606392	601724 606394	189907 137920
Mutasyon sıklığı	%20-50	%20-50	%5	<%1	>%1	%5



## 6. MODY PROBABILITY CALCULATOR

**\*\*Please note work on this model is still in progress and further validation needs to be undertaken\*\***

**This is for use in patients diagnosed with diabetes under the age of 35 and was developed on a European Caucasian cohort**

Enter the clinical features of the patient in the form below and press the "Calculate Probability" button.

Age at diagnosis (years)	<input type="text"/>
Sex	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female
Currently treated with insulin <u>or</u> OHA?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Time to Insulin Treatment (if currently treated with insulin)	<input type="radio"/> Not currently treated with insulin <input checked="" type="radio"/> Within 6 months of diagnosis <input type="radio"/> Over 6 months after diagnosis
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<input type="text"/>
HbA1c (%)	<input type="text"/> or mmol/mol <input type="text"/>
Current Age (yrs)	<input type="text"/>
Parent affected with diabetes?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

**Based on the clinical features entered into the calculator, the post-test probability (Positive Predictive Value (PPV)) of your patient having MODY is >  % i.e. a 1 in  chance or lower of testing positive for MODY**

As , this is based on a background prevalence level for MODY<sup>a</sup> of  i.e. a 1 in  chance of having MODY.

Şekil 6.1. Mody öngörü modeli

## **Genetik inceleme sonrası MODY prevelansı**

Tip 1ve Tip2 DM'liler arasında %1-5 olduğu düşünölen MODY'nin yapılan geniş serili araştırmalarla prevelansı belirlenmeye çalışılmaktadır. Özellikle obezitenin yaygın olmadığı toplumlarda pediatrik tip 2 DM'den daha yüksek oranda göröldüğü düşünölmektedir. Almanya'da ise obezitenin yoğun olması sebebi ile MODY ve tip 2 DM prevelansı yakındır. Polonya'dan bildirilen bir çalışmada %4.6 gibi yüksek bir orandan bahsedilmesine karşın Kanada 'da 0.2/10000 prevelansla MODY saptanmıştır. Obezitenin çok belirgin olmadığı toplumlarda MODY tip 2 diyabete kıyasla 5 kat daha fazla izlenmektedir. Bu da genetik prosedürlerin çocukluk çağında da dikkate alınması gerekli kılar (93,94).

İngilterede S.Ellard ve arkadaşlarının yaptığı prevelans çalışmasında ise 1177 MODY hastasının genetikleri incelenmiştir. Prevelans çalışmalarına bakıldığında %1'lik oran ile bu sayının yaklaşık 26000 olması beklenmektedir (95). Oysa İngilterede yapılan genetik destekli tanı konulan hastaların bile beklenmeden az olması, bize halen hastaların atlandığı ya da yanlış tanı aldığını göstermektedir. Denebilir ki; yüzlerce hasta kendilerine uygun tedavi almadıkları gibi etkilenebilecek yakınları konusunda da bir farkındalık içinde değillerdir.

### **6.1. MODY ve diğer Diyabet tiplerini ayırmada kullanılan Laboratuvar Parametreler(short report Mc Donalds)**

#### **6.1.1. Pankreas Otoantikörları:**

Pahalı genetik testler yapılmadan önce MODY için klinik şüphe varlığında pankreas otoantikörlarını değerdendirmek diyabet tiplerini ayırmada yol gösterici olabilir. Glutamik asid dekarboksilaz (GAD65), tirozin fosfat-related protein islet antigen (IA-2), insölin, Zinc-transporter 8 (ZnT8) adacık hücrelerine karşı oluşan antikörlar olup tip 1DM 'li çoğu hastada tanı anında birden fazla antikörlar pozitifliği saptanabilir hastaların %10'undan azında ise bu otoantikörlardan sadece biri pozitif olabilir. Antikörlar sayısı ve Diyabet gelişme riski arasına güçlü bir korelasyon vardır. Antikörlar saptanmayan birinde risk %0,2 iken dört antikörlar da pozitifse risk %80'e çıkar. Ek olarak Zn T8 karşı antikörlar saptanmış birinde otoimmunitenin açığa hızı %98 oranındadır (12,96). Gerçekte MODY vakaları arasında otoab prevelansının ne

olduğu bilinmemektedir. Pek çok çalışma ise adacık otoantikörlerinin negatif olduğunu yönünde olmasına karşın, Schober ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada Alman Kohortu içinde olan MODY hastaları değerlendirildiğinde otoantikör pozitiflik oranının %17 olduğudur. Ancak bu çalışma geniş bir kesimden bildirilen hastalar ile yapıldığı için standartize edilmemiş otoantikör ölçüm tekniklerine bağlı bir sonuç olduğu düşünülmektedir (97).

MODY grubunda adacık otoantikör prevalansını doğru bildirmek oldukça zordur zira genetiğe yönlendirilen hastalar genellikle otoab negatif olan hastalar arasından seçilmiş ve gerçek prevalans bu şekilde olduğundan daha az tahmin edilmektedir. Otoantikör pozitifliği; normal popülasyon içinde bakılan otoab değerlerine göre 99. persentil üzerinde olan değerler olarak alınmalıdır. Exeter grubunun 2011 de yaptığı çalışmada 508 genetik olarak kanıtlanmış MODY vakası içinde 503 tanesinin GAD otoantikörü negatif iken 5 hastada pozitif bulunmuştur. Bu çalışma GAD'ı negatif olanlarda %99 duyarlılık ve %62 spesifite ile MODY ve tip 1 DM ayırımının yapılabileceği söylemektedir. Negatif IA-2 ise %100 duyarlılık ancak %57 spesifite ile ayırımı sağlar. Asıl belirleyici olan ise birden fazla otoantikör pozitifliği saptanmış olmasıdır. Çünkü duyarlılık %100 ve spesifite ise %82'ye çıkmaktadır (98, 99). Antikör pozitifliği saptanan 4 hastanın kliniği tamamen MODY ile örtüşmesine rağmen bir hasta erken tanı alan ve ketosiz ile başvuran GKC mutasyonu olan bir hastadır. Ancak çalışmada GAD ve/veya IA-2 pozitifliği MODY vakaları arasında %1 den azdır. Avusturya –Almanya kohortunda %17 varan oran şüphelidir zira hangi assayin kullanıldığı belli olmayıp, laboratuvarlar arasında da fark vardır. Çünkü bu çalışmada tip 2DM'liler arasında otoantikör pozitifliği %34'e varan oranda yüksektir. Bir kısım otoantikör pozitif saptanan birey ise MODY değil Tip 1 DM olabilir çünkü %20 vakada genetik olarak MODY konfirme edilememektedir. MODY olasılığı iki otoantikörde negatif saptanan bireylerde sadece antikör baz alındığında tanıyı 1/19 oranında artmaktadır (100, 101).

### **6.1.2. High-Sensitive C-Reaktif Protein (HsCRP)**

CRP geninin promotör bölgesi HNF1 $\alpha$  için 2 bağlayıcı bölge içermektedir. Bu demektir ki; CRP ekspresyonu için HNF1  $\alpha$  gereklidir. Zira HNF1  $\alpha$  knockout

farelerde CRP ekspresyonu olmamaktadır. HNF1  $\alpha$  genindeki heterozigot fonksiyon kaybı (loss-of-function) mutasyonlar CRP de ciddi düşüklüklere sebep olurlar (102). Peki bu bilgi en sık rastlanan MODY tipi (MODY 3) için genetik çalışma yapmada bizi yönlendiren ve alt tipi tahmin konusunda bir marker olabilir mi? (103,104). Yedi merkezi içeren ve MODY alt tipleri ve tip 2 DM li hastaları karşılaştıran çalışma HNF1  $\alpha$  ile mutasyonu olan hastalarda HsCRP değerleri özellikle tip 2 DM'li vakalar ile arasındaki fark belirgin olmak üzere ve diğer MODY alt tipleri ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Diğer kriterlere (tanı yaşı, aile öyküsü vb.) HsCRP kombine edildiğinde tanı koyma başarısında duyarlılık %90 spesifite %81'e kadar çıkmaktadır. HsCRP aynı zamanda HNF4 $\alpha$  ile HNF1  $\alpha$  'yı birbirinden ayırmada oldukça efektifir. Transkripsiyon faktör mutasyonlarına bağlı MODY vakalarında genetik çalışma yapmadan önce HsCRP değerleri iyi bir yol göstericidir. Ancak bu ayırım GCK mutasyonları için iyi bir marker değildir. Yine tip 1DM 'li vakalar ile MODY nin ayırımında da C-epitit ve otoantikörler ile geliştirilmeye ihtiyaç olsa da kullanılan biomarkerlardır.

2010 yılında yapılan diğer bir çalışmada yine tanı koyma kriterlerine hsCRP eklendiğinde ve  $\leq 0.02\text{mg/l}$  alındığında HNF1A mutasyonuna bağlı MODY vakalarını tip 2DM 'den ayırmada (Assessment of HsCRp) duyarlılık %79 spesifite %83 çıkmaktadır. Hatta 45 yaşın altında tip 2DM'li vakalarının yaklaşık %20'sinde de tanının gözden geçirilmesi gerektiği vurgulanmakta ve bu hastaları hsCRP değerleri bakılarak saptamak mümkün olabilmektedir (105). Fenotip-genotip ilişkisine bakıldığında ise missense mutasyonu olan vakaların HsCRP değerlerinin çok daha düşük olduğu saptanmıştır. HsCRP değeri  $>10\text{mg/l}$  olan hastalar irdelendiğinde ise 19 tip 2 DM'li hastanın 10 tanesinde yükseklik saptanmış ve bu durum insülin direncine bağlı düşük dereceli inflamasyon ile açıklanmıştır. İki HNF1 $\alpha$  mutasyonu olan vakada da yüksek değerler izlenmiş ve bu vakaların da insülin direnci ve metabolik sendromla komplike oldukları saptanmıştır. Yüksek klinik şüphe varlığında HsCRP değerinin yüksek olması HNF1 $\alpha$  mutasyonunun tamamen dışlamaz.

Sonuç olarak HsCRP HNF1A mutasyonlarını belirlemede değerli bir biomarker olup, tanısal algoritmeler içine alınmalıdır.

### 6.1.3. Serum C-peptit Ölçümü

C-peptit proinsülinin insüline enzimatik parçalanması sonrası pankreas beta hücreleri tarafından insülinle eşmolar miktarda salgılanmaktadır ve ister diyabetik olup tedavi edilsin ister endojen insülin salgılanmasının değerlendirilmesinde vakalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar sonrasında c-peptit ölçümünün klinik kullanımı gün geçtikçe sınırlanmıştır. Çünkü proteazların etkisi sonucu c-peptit konsantrasyonları hızla düşmekte ve örneklerin hemen santrifüj edilerek dondurulması gerekmektedir (16,107). Bu nedenle rutin kullanımda güvenilirliği giderek azalmaktadır. Karaciğerde metabolize olup atılan insülinin aksine c-peptit metabolizması böbreklerde gerçekleşmektedir. İdrarla atılan c-peptit toplam pankreas salgısının %5-10 kadarı iken insülin ise yalnızca %0.1 temsil eder. Sonuç olarak idrar c-peptit düzeylerinin kan c-peptit düzeyleri ile korele olması üriner c-peptit/kreatin ölçümlerini gündeme getirmiştir (108). Ludvigsson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise serum C-peptit >1nmol/l iken tip 1 ve tip 1 olmayan hastaların ayırımında pozitif prediktif değer %46 ve duyarlılığı %83-95 arasında değişmektedir (109). Bu değişimin sebebi ise glukotoksitenin c-peptit düzeylerinde meydana getirdiği farklılıktır.

### 6.1.4. İdrar C-peptit/kreatinin oranı

İdrar C-peptit ölçümü serum c-peptit ölçümüne göre noninvaziv ve daha stabil olması bakımından önemli bir parametre olarak gündeme gelmiştir. İlk kez 1986 yılında Koskinen ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada postprandial 2. saatte idrar c-peptit/kreatin olarak ölçülmüş ve glukagonla uyarılmış serum c-peptit kadar duyarlı olduğu saptanmıştır (110).

Son zamanlarda mixed meal tolerans (MMT) testi sırasında 90.dk serum C-peptit ölçümü kadar endojen insülin sekresyonunu belirlemede gold standarttır. Özellikle uzun dönemli tip 1DM'li vakaları HNF1 $\alpha$ ve HNF4 $\alpha$  vakalarından ayırmada yararlı bir belirleyici marker olarak da kullanılmaktadır. C-peptit böbrekte glomeruler filtrasyonla klerensi sağlandıktan sonra peritubuller kapiller aracılığı ile absorbe edilir. Diyabetik nefropati, hipertansiyon ve renal yetmezlik gibi Tip 2DM de görülebilen komplikasyonlar mevcut olduğu durumlarda idrar c-peptit ve serum C

peptit arasındaki korelasyonun nasıl etkilendiği bilinmemektedir. Hattersley ve arkadaşlarının çalışmasında uyarılmış 2.saat idrar c-peptit /kreatinin oranının serum c-peptit ile ciddi korelasyonu olduğunu göstermektedir. Tip 2DM'li vakalarda tedavi izleminde kullanılması dahi gündeme gelmiştir (111). Diyabet tipleri arasında doğru ve kesin tanı koymak hala güçlüğü ve karmaşasını koruyan bir problemdir. Obezitenin artması Tip 2 DM'in erken yaşlarda görülmesin yol açarken (tüm pediatrik vakaların %1.4) artmış BMI'nin global bir sorun olması obezite ile diyabet alt gruplarının belirlenmesinde güvenilir olmayacaktır (112). Bir diğer önemli faktör de aile öyküsüdür ve MODY vakalarında %90, tip 2DM'te %60-80 ve tip 1 DM'ı vakalar arasında da %4-12 varan oranlarda bildirilmektedir (113).

Bu tipler arasında endojen insülin varlığının kanıtlanmasında c-peptit büyük öneme sahiptir zira otoimmunitenin yapmış olduğu pankreatik beta hücre harabiyeti tanıdan en fazla 2-3 yıl sonra absölü bir insülin yetmezliği ile sonuçlanacaktır (114). Ancak insülin direncine bağılı tip 2 DM'te ve uzun dönem beta hücre fonksiyonun devam ettiği MODY tiplerinde ölçülebilir c-peptit ve insülin düzeyleri ile karşılaştırılır. Açlık ve uyarılmış c-peptit ölçümleri ise geleneksel yöntemler olmasına rağmen hala rutin kullanılan yöntemler değillerdir.

Evde tüketilen bir akşam yemeğı ardından 2 saat sonra toplanan idrarda ölçülen cpeptit değeri ile mix meal tolerans testinde 90.dk da ölçülen serum c-peptit değeri arasında çok güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Önemli bir sonuçta tanı süresi 5 yılı geçen erişkinlerde UCPCR değeri >0.2nmol/mmol olduğunda MODY ve tip 1 DM %96 duyarlılık ve %97 özgüllükle ayrılabilir. İşte çocuklarda da tanı süresi çok geçmese de UCPCR diyabet subtiplerini ayırmada etkin olabilir (115). Diyabet süresi 2 yılın üzerinde olan vakalarda UCPCR oranı ise >0.7nmol/mmol alındığında tip 1 ve tip 1 dışındaki vakaları belirlemede %100 duyarlılık ama %33 özgüllüğe sahiptir. İki yılı geçmiş tanı süresi olan bir hastada UCPCR >0.7 nmol/mmol ise tip 1 DM olmama durumu %2 den %40'lara çıkmakta iki yıldan daha az tanı yılı olanlarda ise UCPCR pozitif ise tip 1 Diyabet dışı diyabet tipinde olma olasılığı %2.2 den %3.2'ye çıkmakta yani hafif bir artış göstermektedir (116).

İngiltere gibi MODY genetiğı konusunda gelişmiş bir ülkede dahi MODY vakalarının %80 'inde tanının doğru konulmadığı düşünölmektedir. İşte UCPCR

ayaktan izlenen ve insülin başlanan çocuk hastalarda tanının gözden geçirilmesine katkıda bulunacak ve hem tedavinin revizyonuna hem de aile bireylerinin taranmasına yol açacaktır.

Tip 2 ve MODY tanısı koymak ya da tip 1 DM'ten ayırmak zor olması kadar hayat boyu sürecek tedavi modalitesinin belirlenmesi için gereklidir. Postprandial C-peptit /kreatinin oranı(UCPCR) noninvaziv ve endojen insülin sekresyonunu yansıtmaları açısından değerlidir ancak bugüne kadar 5 yılın altında tanı alan vakalarda çok kullanılmamıştır bu makale ise tanı koymada etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. MODY tip 1 ve tip 2 DM olan toplam 264 vakada postprandial 2.saat UCPCR düzeylerine bakıldığında değer  $>0.7\text{nmol/mmol}$  ve üzeri olduğunda %100 duyarlılık ve %97 özgüllükle vakaların tip 1 DM olmadığı söylenebilir. Ancak tahmin edilebileceği gibi MODY ve Tip 2 arasında ayırım yapmada oldukça zayıf bir güce sahiptir. Ancak 2 yılı geçmiş tanısı olan hastalarda son derece pratik ve noninvaziv bir yöntemdir.

#### **6.1.5. İnsülinle Tedavi**

Hastaların güncel insülin tedavi rejimleri de diyabet alt tiplerinin ayırımı konusunda fikir verecektir. tip 1 DM'li olguların %100 Tip 2 DM'li vakaların %32'si ve MODY tanısı alan hastaların da %6' sı insülin tedavisi alan hastalardır. MODY tanısı almazdan önce ise MODY vakalarının %26'sının insülin kullandığı görülmüştür. Sonuç olarak denebilir ki; tanı anında başlanan tedavi rejimleri ile ayırım yapmak yanlış olacaktır. Bu yüzden olasılık modelinin sorgulanması ve hatta geliştirilmesi gereklidir (117).

#### **6.1.6. Glikan**

Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile HNF1 $\alpha$  glikolizasyon için ana regülatör anahtar rol oynayan bir gen olduğu saptanmıştır. Fukozilasyon üretiminde ve bu moleküllerin glikan gruplarına eklenmesinde rol alır. Çünkü fukoziltransferaz isimli enzim üretiminden sorumlu bir genidir. Bu oluşum vücutta proteinlerin posttranslasyon mekanizmalarından biridir.

HsCRP de olduğu gibi HNF1  $\alpha$  da fonksiyon kaybı ile giden mutasyonlarda plazma glikan moleküllerinde dearrangement olduğu saptanmıştır bu da HNF1  $\alpha$  ile diğer MODY subtiplerinin ayırımında kullanılabilir bir marker olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle D9 glikan index HNF1  $\alpha$  mutasyonlarına bağlı MODY tipi diyabeti tip 1 ve 2 'den ayırmada son derece önemlidir (118). Glikan moleküllerinin enfeksiyon ve inflamasyondan da etkilenmemesi HsCRP kıyasla daha güçlü bir prediktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak HsCRP kadar kolay uygulanan ve yaygın olan bir test olmaması dezavantajdır.

## **6.2. Hiperinsülinemik Hipoglisemide HNF4 $\alpha$ ve HNF1 $\alpha$ Mutasyonları**

Yapılan çalışmalarda gösterilmiş ki diazoksida yanıtı Hiperinsülinemik Hipoglisemi (HH) vakalarının önemli bir kısmında saptanabilir etyolojiler içinde neden 2. Sıklıkla HNF4A (MODY 1) mutasyonları olmuştur (45). Bu mutasyon intrauterin dönemde insulin hipersekresyonuna bağlı olarak yeni doğan bebeklerde (ortalama 790 gr/ 2SDS) makrozomik doğuma neden olmaktadır ve genellikle ilk günden itibaren hipoglisemisi olan grubu oluşturmaktadırlar. Hastaların yarısından fazlasında ise de novo mutasyona bağlı olarak aile öyküsü olmayabilir (119).

Bugüne kadar ailesinde MODY olduğu bilinen az sayıda vakada HH bildirilmiştir. Semptomatik hipoglisemi inkomplete penetransa sahiptir hatta bazı vakalarda neonatal dönemde hipoglisemi tanınmayabilir ancak bu durumun nedeni halen net değildir. HNF4A mutasyonlarına bağlı HH vakaları sadece yaşamın 1-10 günler arasında hafif hipoglisemi ve intravenöz glukoz perfüzyonu ile tamamen normal şeker regülasyonu sağlanabilen bebekler olduğu gibi 8 yaşına kadar diazoksid tedavisi alması gereken olgular olarak da karşımıza çıkabilirler. Çevresel ve diğer genetik faktörler HNF4 $\alpha$  mutasyonuna bağlı HH kliniğinin şiddetini belirlemede etkindir. Altta yatan bifazik fenotip yanı yeni doğan döneminde HH ilerleyen zamanlarda diyabet kliniğine sebep olan bu durumun asıl patolojisi halen net değildir.

HH olan bir yeni doğanda aile öyküsü de varsa öncelikle bu gen çalışılmalıdır ancak diğer tüm vakalarda KJNC11 ve ABCC8 öncelikle çalıştırılıp



sonrasında HNF4 $\alpha$  mutasyonuna bakılması önerilmektedir (120,121). Sonuçta HNF4  $\alpha$  mutasyonu hayatın ilk haftasında Diazokside yanıtı HH vakalarında sık karşılaşılan bir nedendir ve bu hastalarda genetik analiz oldukça önemlidir zira tedavi seçeneği ve makrozomik bebek sahibi olunması konusunda ön görüş oluşturmaktadır. Potasyum kanal defekti olmayan Diazokside yanıtı vakalarda mutlaka HNF4  $\alpha$  mutasyonu için analiz yapılmalıdır (122).

### **6.3. Neonatal Diyabet ve İnfantın Nonotoimmün Diyabeti**

Neonatal Diyabet(NDM) izole veya sendromik bulgularla karakterize hayatın ilk 6 ayında tanı alan diyabet tipidir (123). 1/100000-1/260000 canlı doğumda bir görülen oldukça nadir ancak geniş bir klinik ve genetik heterojeniteye sebep olan bir antitedir. Hayat boyu tedavi gerektiren kalıcı (permanent-PNDM)) tipi yanında sadece hayatın ilk aylarında tedavi ihtiyacının olduğu ve yaklaşık 18 ayda spontan remisyona izlendiği geçici (transient-TNDM) tipi de vardır. Yaşamın ilk günlerinde yüksek kan şekeri ve minimal asidozun görülmesi yanında ciddi gelişme geriliği, asidoz, dehidratasyon ve nörolojik dalgalanmalar gibi komplikasyonlar da olabilir. Çok erken başlangıçlı diyabetler genellikle otoimmünite ile ilişkili olmayıp, endokrin pankreasın gelişim ve fonksiyonu ile ilgili tek gen defektleri sonrasında oluşmaktadır. Özellikle son 15 yılda bu konu ile ilgili ciddi veriler elde edilmiştir. Erken neonatal diyabetle prezente olan hastaların ebeveynlerinde hastalığa ait herhangi bir bulgu olmayıp, bu hastalıklar kromozomal defektler ve de novo mutasyonların gösterilmesi ile açıklık kazanmışlardır. Buna rağmen, bazı ailelerde diyabetin, ebeveynlerin birinde ya da yakın akrabalarda (erken yaşta veya adolesanda) görülmesi hastalığın vertikal dominant genetik geçişini ve belirgin fenotipik değişkenliğin altını çizmektedir. Pankreas Beta hücrelerinde ekspres edilen ATP duyarlı K kanal genleri ve preproinsülin (INS) geninde meydana gelen mutasyonlar neonatal diyabete en sık sebep olan genetik defektler olup PNDM 'da vakalarının %50'sinden fazlası 6 aydan önce tanı almaktadırlar.

Bazı NDM vakalar akraba ailelerden doğmakta, homozigot veya kompozit heterozigot resesif mutasyonlar özellikle orta doğu kökenli ailelerde demonstre edilmiştir. Çok nadir durumlarda diyabet bazı ekstra pankreatik tutulumlarla

(nörolojik, kardiyak, renal, intestinal veya iskelet anomalileri, gelişimsel gerilik hatta dismorfik bulgular) da assosiyel olabilir. Şimdiye kadar bu yaygın olmayan hastalıkta, pankreasta agenezi veya hipogeneziye sebep pankreatik-duodonal homebox-1 transkripsiyon faktörünün kodlandığı PDX 1 'de homozigot veya kompozit heterozigot mutasyonlar veya glikolitik enzimlerden olan glikokinaz mutasyonları sonucu pankreas beta hücrelerinde tam glikoz duyarsızlığı oluşarak ağır hiperglisemilerin görüldüğü, en az 14 farklı gen tanımlanmıştır (124).

### **6.3.1. TNDM' da Görülen Genetik Bozuklukları:**

Hastalar intrauterin insülin eksikliği nedeni ile IUGR veya çok düşük doğum ağırlığı ve makroglossi ile doğarlar (%80 den fazla hasta gestasyon yaşına göre <2 persentil altında). Diyabet genellikle hayatın ilk haftasında gelişir, 1-18 ay arasında spontan remisyona uğrar ancak bazen hastaların 2/3'ünde adolesan dönemde veya erken- geç erişkinlikte kalıcı diyabet olarak persiste edebilir. Diyabetin rekkürensindeki major faktör gebelik veya ergenlik gibi, belirgin insülin direnci ile giden ağır metabolik stresle açıklanabilir. Beta hücrelerinde görülen defektler çok değişken fenotipik özelliklere sebep olurlar (125).

Bu durum 6q24. kromozomu üzerinde imprinted lokustaki genetik ve epigenetik dalgalanmalar ile meydana gelmektedir. Paternal uniparental disomi, 6q24'deki paternal duplikasyon, anneden geçen 6q24 bölgesinin metilasyon kaybı en önemli geçici neonatal Diyabet nedenidir (126).

ZAC; Zinc-finger Transkripsiyon faktör kodları bu gen hücre apoptozunda ve siklusunda, pitiuter adenilat siklaz aktivating polipeptid reseptör -1 (PLAG-1) potent insülin salgılatıcı regülasyonunda rol alır. PLAG-1/ZAC 1 6q24 üzerinde lokalize ve 85kb bir gen dir ve fetal dokularda imprinted olur bu genlerin overekspresyonları hastalığı oluşturmaktadır. Diğer bir kompleks hastalık ise ZFP57 kodladığı resesif geçişli, gelişimsel gerilikle assosiyel olan erken eksprese başka bir zinc finger transkripsiyon faktörüdür. 6q24 ile ilişkisi saptanmış neonatal Diyabetli (TNDM) olguların rekkürens açısından güçlü bir şekilde izlenimleri önerilmektedir (127).

Tablo 6.1. Çocukluk ve erken erişkinlik döneminde diyabet tipleri klinik ve moleküler özellikleri

Karakteristik Özellik	Tip1	Tip2	HNF1A/HNF4A MODY	GCK MODY	PNDM
Tanı yaşı	6 ay-erken erişkine kadar	Genellikle>25	15-45 yaş	Doğumdan itibaren Hafif açlık hiperglisemisi	0-12 ay
Aile öyküsü	%10	%50	%50-100	Yaygın	%10
B-hücre antikor	Tanıda%90 pozitif	Negatif	Nadir	Nadir	Negatif
C-peptit seviyesi	Düşük-saptanamaz	Normal/yüksek	Normal	Normal	Düşük
DKA	Yaygın	Nadir	Nadir	Nadir	Yaygın
HsCRP	Normal	Hafif kronik yükseklik	Düşük	Normal	Bilgi yok
D9 glican index	Normal	Normal	Düşük	Normal	Bilgi yok
İlk seçenek tedavi	İnsülin	Oral hipoglisemik	Düşük doz Sülfanilüre	Tedavi yok	KCNJ11/ABCC8:Yüksek doz SU Diğer:İnsülin
Mikro/makrovasküler Komplikasyon	Evet	Evet	Evet	Nadir/bilinmiyor	Evet

## **7. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **7.1. Çalışma Grubu**

Çalışmaya, hastanemiz Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı'nda izlenen, tanı ve sınıflandırılması ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) 2011 konsensusuna göre yapılan diyabet tanısı almış hastalar dahil edildi (n 640). Toplam 640 olgu içerisinde 232 diyabetli çocuk ve ergen çalışma grubumuzu oluşturdu; Klinik olarak tip 2 DM tanısıyla izlenmekte olan olgular (n:11), MODY şüphesi ile izlenmekte olan (n:39) ve klinik ve laboratuvar bulguları ile tipik tip 1 DM olmayan (n:30) diyabetli çocuk ve adölesanların yanı sıra tipik tip 1DM semptomları gösteren ve tip 1 DM tanısıyla izlenmekte olan 152 olgu çalışmaya dahil edildi (Akış şeması 1).

#### **Tipik Tip 1 DM vaka seçim kriterleri;**

Klasik semptomları ile ADA sınıflamasına göre hiperglisemisi bulunan insülin bağımlı ve/veya DKA ile başvuran hastalardan seçildi.

#### **Tip 2 DM vaka seçim kriterleri;**

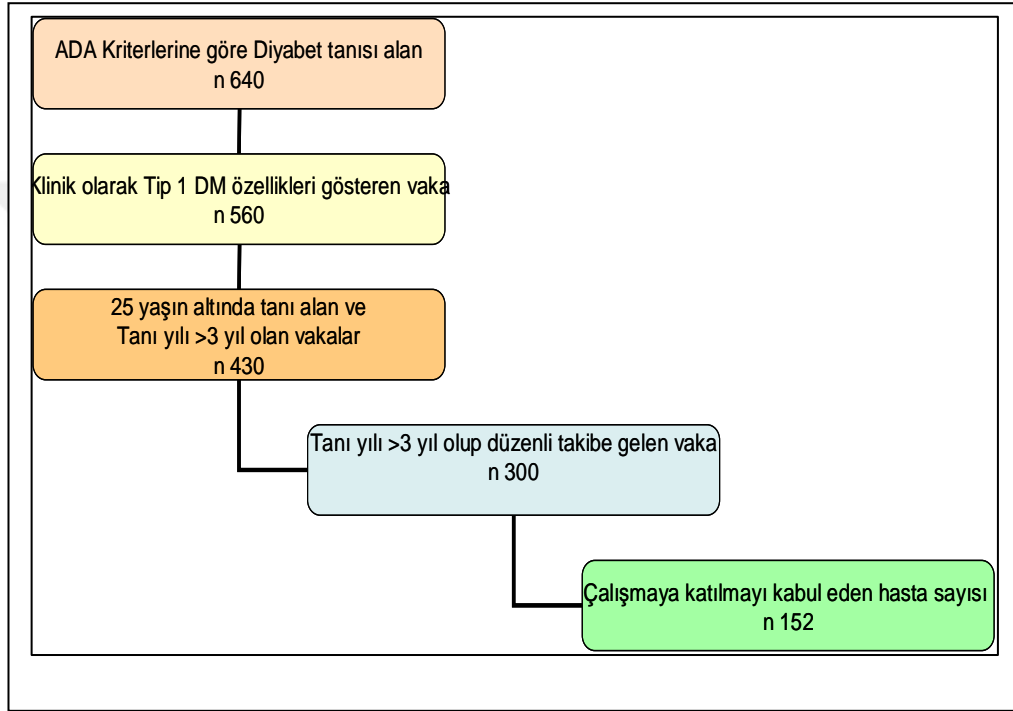
ADA'ya göre diyabet kriterlerini karşılayan, yaşa göre VKI >85p ve/veya insülin direnç bulguları olan tip 2DM bakımından güçlü aile öyküsü olan bireylerden seçildi.

#### **Tipik Tip 1 DM olmayan (sınıflandırılmayan) vaka seçim kriterleri:**

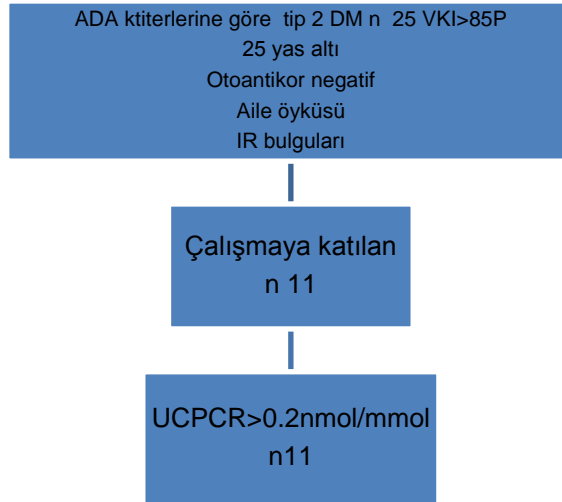
Klinik ve laboratuvar özellikleri ile klasik ADA sınıflamasında tip1, tip2 DM ya da MODY grubuna sokulamayan hastalardan seçildi (klasik semptomlarla başvurmuş yüksek insülin ihtiyacı olup insülin direnç bulguları olan ancak Tip 2DM yönünden aile hikayesi olmayan veya klasik semptomları olmadığı hale insülin ihtiyacı ve otoantikör seviyeleri yüksek olan vakalar ya da hep tip1 hem de Tip 2DM özellikleri gösteren vakalar gibi)

### Olası MODY şüphesi olan vaka seçim kriterleri;

Herhangi bir diyabet tipi bakımından güçlü aile öyküsü olan, insülin bağımlı olmayan, otoantikörleri negatif ve endojen insülin üretimi (hiperglisemi anda ölçülebilir C-peptit düzeyi ve 0,5U/kg/g altında insülin ihtiyacı, balayı dönemi dışında endojen insülin varlığı) olan vakalardan seçilmiştir ve MPC >40 olması ile desteklenmiştir.



Şekil 7.1. Tip DM vakaların seçimi



Şekil 7.2. Tip 2 DM vakaların seçimi

Çalışmaya alınan tüm hastaların tanı anında ve izlemdeki klinik ve laboratuvar özellikleri incelenmiştir;

Tanı; Doğum tarihi, tanı tarihi, doğum ağırlığı, annede gestasyonel diyabet olup olmadığı başvuru semptomları, semptom süresi, DKA varlığı sorulmuş, tanı HbA1c tanı C-peptid, insülin, anti-GAD düzeyi, tanı anındaki kan şekeri düzeyi ketonemi varlığı belirlenmiştir.

İzlemde en düşük ve yüksek HbA1c değerleri, ortalama insülin ihtiyacı, uyarılmış C peptid düzeyi, idrar c peptid/kreatinin oranı ve HsCRP değerlerine bakılmıştır. Hastaların güncel boy ve kiloları ölçülmüş ve BMI belirlenmiştir. Diyabet yönünden aile öyküsü 3 kuşakta sorgulanmıştır.

Tüm hastaların MPC puanları hesaplanmıştır.

**a.** Tip 1 DM olanların balayı dönemi dışında (tanıdan 3 yıl sonra) random C-peptid >0.2mmol/l üzerinde olan ve/veya tokluk idrar c-peptid/kreatinin oranı>0.2nmol/mmol olan olgular diğer MODY kriterlerini karşılamasalar dahi genetik analize aday olarak belirlendi (n 25)

**b.** Tüm Tip 2 DM'li olgular (n 11)

**c.** Sınıflandırılmayan olgular (n 30)

**d. Klinik ve laboratuvar özellikleri ile MODY şüphesi yüksek olan olgular (39).**

**Etik kurul onayı**

Çalışma öncesinde Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurul Değerlendirme Komitesi' nden proje numarası 2012/145 olan çalışmamız için Etik Onay alındı.

Tüm olgulardan ve ebeveynlerinden hasta onamı ayrıntılı bilgi verildikten sonra yazılı olarak alındı.

Bir sonraki sayfada "Hasta Bilgilendirme Formu" nun bir örneği verilmiştir.

## HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

**ÇALIŞMANIN ADI:** İzlemedeki diyabetli çocuklarda MODY sıklığı ve genetik analize aday hasta seçimi

**Koordinator:** Doç.Dr.Filiz Mine Çizmecioğlu, **Sorumlu araştırmacı;** Dr. Elif Özsu

SAYIN VELİLER ve SEVGİLİ ÇOCUKLAR,

Diyabet (şeker hastalığı) tanısı ile üniversitemiz Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından bir süredir izlenmektedir. Çocuklarda bu hastalığın en sık nedeni insülin eksikliğinin neden olduğu Tip 1 diyabet. Tip 2 diyabet ise erişkinlerde ve son yıllarda çocuk ve genç erişkinlerde de görülmeye başlamıştır. Tip 2 diyabet, genellikle şişmanlıkla birlikte olan, insülin eksikliğinden ziyade vücudun insüline cevabının azalması sonucu gelişen bir diyabet türüdür. Kalıtım özelliği nedeni ile aile bireylerinde diyabet görülme riski tip 2 diyabette tip 1'e göre daha yüksektir. Ancak aile öyküsünün en önemli olduğu diyabet tipi ise otozomal dominant geçişli olan MODY (Maturity Onset Diabetes of Youth) dir. MODY genç yaşlarda ortaya çıkar ve genellikle insüline bağımlı değildir. Bu genetik diyabet türlerine çocuklarda da rastlanmaktadır. Genellikle ailede birden fazla kuşakta genç yaşlarda görülen diyabet öyküsünün varlığı, insülin ihtiyacının az olması, diyabetik koma riskinin düşük olması ve genellikle hastaların şişman olmaması MODY olasılığını akla getirmektedir. Bu hastalığın sebebi, kalıtım özellikleri ve tedavisi diğer diyabet tiplerinden farklılık gösterir. Bunlardan biri de MODY türlerinin çoğunun insülin iğnesi ile tedaviden çok ağızdan ilaç tedavisine iyi yanıt vermesidir. MODY tanısı koymada klinik şüphe önemlidir. Kesin tanı genetik analizde DNA üzerindeki hatalı bölgenin (mutasyon) gösterilmesi ile konur.

Görülme sıklığı diğer diyabet tiplerinden oldukça az olmasına karşın son yıllarda genetik tanı olanaklarının kullanılmasıyla MODY tanısı alan olgular artmaya başlamıştır. Hatta daha önce tip 2 ve daha az oranda tip 1 diyabet tanıları ile izlenen olgular arasında genetik inceleme sonucu MODY türüne rastlanmış ve tedavilerinde değişikliğe gidilmiştir.

Bu ön bilgiler ışığında biz de polikliniğimizden takipli diyabetlileri MODY açısından tekrar değerlendirmeyi uygun gördük. MODY ilişkin testleri hastalarımıza uyguladık. Öncelikle MODY olasılığı olan sizin gibi diyabetliler arasından genetik test yapılacak olguları belirlemek için pankreas fonksiyonlarını değerlendirilmeye karar verdik. Elde ettiğimiz sonuçların yüz güldürücü olması bu sonuçların bilimsel yönden doğrulanmasını gerektirdi. Bunun için genetik olarak DNA'da mutasyon araştırılacak ve şu anda bilinmeyen mutasyonlar açısından sizin DNA'lar ınız saklanacaktır. Bu DNA'ları gelecekte kullanma hakkınız saklı tutulacaktır.

Söz konusu olan bu iki test için 1 yemek kaşığı (5 cc) kan ve yarım çay bardağı idrar alınması yeterlidir.

Bu tetkikler için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve çalışma sırasında çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Sonuçlar kesinleştiğinde size bilgi verilecek ve gerekirse tedavi değişikliği önerilecektir.

Nadir görülen bu hastalık genetik olarak kanıtlandığında tedavi rejimi değişikliğine gidileceği için kritik bir öneme sahiptir. Tedavi değişikliği olguların diyabet kontrolünün daha iyi olmasını sağlayacaktır.

Ancak çocuğunuzun normal takibi için gerekli olan her zamanki muayene ve tetkikler sizin sorumluluğunuzdadır.

Çalışmaya katılmak isteğinize bağlıdır. İstedığınız zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz ve bu kararınız çocuğunuzun tedavi sürecini kesinlikle etkilemeyecektir.

ÇOCUK ve EBEVEYN ONAM FORMU

**ÇALIŞMANIN ADI:** "İzlemedeki diyabetli çocuklarda MODY sıklığı ve genetik analize aday hasta seçimi" isimli klinik araştırmaya katılımcı/ gönüllü olmak için bana doktorum Dr. Elif Özsu tarafından yapılan açıklamayı anladım, verilen bilgilendirme formunu okudum. Bu araştırma için benden ve/veya anne babamdan yaklaşık 1 yemek kaşığı (5 cc) kan ve yarım çay bardağı idrar alınarak biyokimyasal (C-peptid, hsCRP) ve genetik testlerin yapılmasını kabul ediyorum/ediyoruz.

<b>HASTA İSMİ:</b>	<b>EBEVEYN İSMİ</b>
	<b>YAKINLIK DERECESİ:</b>
<b>İMZA:</b>	<b>İMZA:</b>
<b>TARİH:</b>	



### 3.1. Antropometrik ölçümler

Hastaların tümü hafif kıyafetler ile ayakkabıları çıkarılarak SECA boy ve elektronik tartı ölçerle (Ağırlık, 0,1 kg boy 0,5 cm değişkenlikle) pediatrik endokrinologlar tarafından ölçüldü. Vücut kitle indeksleri(boy/kilo<sup>2</sup>) formülü kullanılarak hesaplandı. Boy, ağırlık ve VKI Z skorları 2008 neyzi ve arkadaşlarına göre değerlendirildi.

### 3.2 MODY öngörü hesaplama Modeli (MPC)

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara Shield ve arkadaşlarının geliştirmiş olduğu "*Mody Propabilty Calculator*" uygulandı ve bu skorda Pozitif Prediktif değeri 0.4 ve üzerinde olanlar (n 60) genetik inceleme için aday hasta olarak belirlendi (Şekil 7.3). Hastaların MPC puanlarını hesaplamada bazı klinik ve laboratuvar veriler kullanılmıştır. 8 adet sorudan oluşan ve internet ortamından ulaşılan bu hesaplama modelinde; Tanı yaşı, cinsiyet, son zamanlarda kullanılan tedavi şekli (insülin/oral antidiyabetik), insülin kullanma zamanı (hiç kullanmama, tanıdan 6 ay sonra, tanı konan ilk 6 ay içinde), VKI, HbA1C, güncel yaş ve etkilenmiş ebeveyn sorgulandı. Bu sorular sonrasında hesaplama yapılarak hangi oranda MODY riski olduğu ve pozitif prediktif değer hesaplandı ve hastaların aldıkları puan %40 değerinin üzerinde ise genetik analize aday hasta olarak belirlendi.

**This is for use in patients diagnosed with diabetes under the age of 35 and was developed on a European Caucasian cohort.**  
Enter the clinical features of the patient in the form below and press the "Calculate Probability" button.

Clinical Features:	
Age at diagnosis (years)	<input type="text"/>
Sex	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female
Currently treated with insulin or OHA?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Time to Insulin Treatment (if currently treated with insulin)	<input type="radio"/> Not currently treated with insulin <input type="radio"/> Within 6 months of diagnosis <input type="radio"/> Over 6 months after diagnosis
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<input type="text"/>
HbA1c (%)	<input type="text"/> or mmol/mol <input type="text"/>
Current Age (yrs)	<input type="text"/>
Parent affected with diabetes?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
<input type="button" value="Calculate Probability"/>	

Şekil 7.3. MODY Probabilty Calculator Model

## 8. LABORATUVAR

### 8.1. Biyokimyasal Analizler

Kan şekeri tüm vakalarda postprandinal 2 saat sonra Abbott Architect glukoz kitleri (3L82-21, 3L82-41) kullanılarak heksokinaz tekniği ile ölçüldü. MODY ön tanılı ve tipik tip 1 ve tip 2 diyabet olmayan olgularda tokluk KŞ yanı sıra açlık KŞ de ölçüldü. Klasik tip 1 özellikleri gösteren olgularda öğün sonrası KŞ>180 mg/dl olanlara idrar analizleri yapılmıştır.

HbA1c; 2008 öncesi HPLC 2008 sonrası Abbott Architect HbA 1C kitleri (4P72) kullanılarak kemilüminesan tekniği ile %4-15,8 aralığında ölçüm yapıldı. Laboratuvar üst sınır %6,5 kabul edilerek çalışılmıştır.

HsCRP: Abbott CRP kitleri kullanılarak (6K26-30 ve 6K26-41)1/10 dilusyonla latex immunoassay –turbidimetrik yöntemle 0,01-16 mg/dl aralığında ölçülmüştür. Ölçülen değer <0,5mg/dl ise düşük kabul edildi. Vakalardan değerleri 10mg/dl üzerinde çıkanlar olası enfeksiyon nedeni ile ya da aspirin ve/veya statin kullan vakalar olası HsCRP değerinde düşüklüğe yol açabileceğinden çalışmaya alınmadı.

AntiGAD Antikor: Euroimmun Anti-GAD ELISA (IgG) kitleri kullanılarak çalışılmıştır. Alt sınır değeri 0,2 IU/ml olan bu yöntemde AntiGAD≥10 IU/ml ise pozitif olarak kabul edildi. (WHO National Institute for Biological standards and Control, England1999 reagent code 97/550)

Anti-adacık antikor ICA: Euroimmun Anti-adacık ELISA FA1020 kitleri (substrat: monkey pancreas) kullanılarak indirekt immunflorasan tekniği ile çalışılmıştır. Antikor (IgG) değerleri 1/10 IU/ml dilusyonla saptanırsa ICA pozitif kabul edildi.

İnsülin ve C-peptit: Uyarılmış insülin düzeylerini saptamak için hastaların yaşlarına uygun kalorida öğünlerini almalarının ardından 2 saat sonra Kan şekeri,

serum C-peptid ve idrar C-peptit, idrar kreatini eş zamanlı bakıldı. Ultrasensitif insulin değerleri kemilüminesans yöntemle analiz edilmiştir (Beckman Coulter Access Immunoassay sistem, 33410 kitleri ile). Ölçüm 0,03-300uIU/ml aralığında yapılmış ve normal alınmıştır. Serum C-peptid L2KPE kitleri ile Siemens IMMULITE 2000 sistem analizatörleri kullanılarak kemiluminesan immunometrik assay tekniği ile çalışıldı. Ölçüm aralığı 0,1-29ng/ml sınırları arasında olup referans aralık Cpeptit için normal 1,1-5 ng/ml alınmıştır.

**İdrar C-peptit:** Postprandinal idrar C peptit değeri ölçülmüştür. Hastaların öğün öncesi mesanelerini boşaltmaları istenmiştir. Alınan spot tokluk idrarları çalışma yapılacak zamana kadar -80C de saklanmış ve çalışma zamanı oda ısısında çözünerek 1ml idrar ile Roche E170Cobas 03184897 kitleri kullanılarak Elektroimmunkemilüsans immunassay tekniği ile çalışılmıştır sonuçlar mmol/l olarak kaydedilmiş ve 0,003-13.3 nmol/l aralığında çalışılmış aralığın üzerindeki değerler dilüsyonla (1/10 dilüsyonla ) tekrarlanmıştır.

**İdrar kreatinin:** Hastaların öğün öncesi mesanelerini boşaltmaları istenmiştir. Alınan spot tokluk idrarları çalışma yapılacak zamana kadar -80 °C de saklanmış ve çalışma zamanı oda ısısında çözünerek Kinetik alkin Picrate tekniği ile değerlendirilmiştir Abbott Architect 3L8122-32 kitleri kullanılarak postprandinal idrar kreatin değeri ölçülmüştür. Birimler mg/dl olarak alınmış ancak mmol/litre birimine çevrilmiştir.

### **İdrar C-peptit/kreatinin (UCPCR)**

Önceki protokollere uygun olarak tokluk idrarları alındı. Çalışma yapılana kadar örnekler – 80°C saklandı. Vakalara her zamanki insulin dozları uygulandı İnsulin uygulanmasından 2 saat sonra eş zamanlı hipoglisemi olmayan (kan şekeri <4 mmol/L veya <72 mg/dL) değerler ile çalışıldı. İdrar C-peptidi elektrokemiluminesans immunoassay yöntemi ile Roche Diagnostics E170 analizör ile ölçüldü. (Alt sınır 0.03nmol/l olarak alındı ) idrar kreatinin kinetik alkin Picrate tekniği ile Abbott Architect 3L8122-32 kitleri kullanılarak ölçüldü. Birimler mg/dl olarak alınmış ancak mmol/litre birimine çevrilmiştir alt sınır 0,2nmol/mmol alınmıştır.

Oran 0,2 nmol/mmol alt sınır kabul edilerek bu ve üzerindeki değerlerde rezerv insülin olduğu kabul edildi.

Tekrarlanan UCPCR sağlanması yapıldı 3 hastanın 2 hafta aralıklarla bakılan UCPCR değerleri karşılaştırıldı. Birinci hafta (sağlıklı):3,2 nmol/mmol ikinci hafta:3nmol/mmol birinci hafta (nontip 1) :2,7nmol/mmol ikinci hafta: 2nmol/mmol birinci hafta (klasik Tip 1 DM): 0,03nmol/mmol ikinci hafta 0,028 nmol/mmol

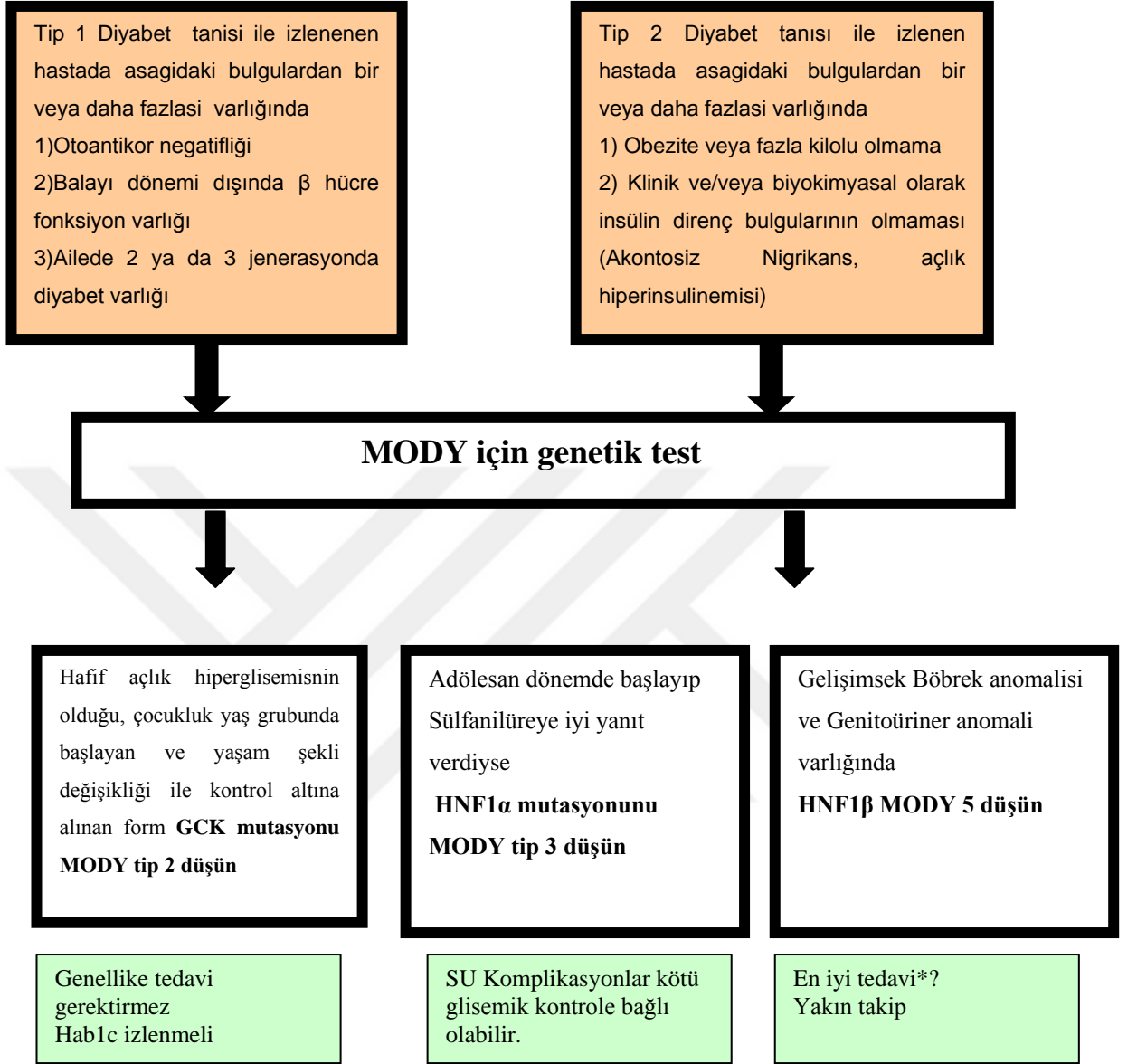
Patient Group	Males UCPCR (nmol/mmol)					Females UCPCR (nmol/mmol)				
	5th	25th	50th	75th	95th	5th	25th	50th	75th	95th
<b>Controls</b>	0.58	1.64	2.84	7.04	10.39	1.82	3	4.04	6.99	10.37
<b>Type 1 Diabetes</b>										
> 5 years duration	<0.02	<0.02	0.02	0.02	0.59	0.00	0.00	0.02	0.04	0.86
<5 years duration	0.02	0.55	1.24	1.79	5.78	0.02	0.55	1.24	1.79	5.78
<b>Type 2 Diabetes</b>										
On OHA	0.35	1.6	2.87	4.08	7.80	1.28	2.34	3.85	5.68	9.43
On insulin	0.08	0.5	1.3	2.36	5.65	0.15	0.6	1.4	2.8	6.12
<b>HNF 1/4A</b>										
On OHA	0.54	1.36	1.84	2.80	6.10	0.54	1.23	2.93	4.04	10.02
On Insulin	0.10	0.54	1.12	1.72	3.47	0.10	0.54	1.12	1.72	3.47

Şekil 8.1. UCPCR oranları

## 8.2. İstatistiksel Analiz

MODY ve sınıflandırılmayan grup, rezervi olan tip 1 diyabetli grup , tip 2 diyabet hastalarının kategorik verileri kıkare ve Fisher Exact test kullanılarak karşılaştırıldı. (Cinsiyet, tedavi, aile öyküsü, etkilenmiş nesil vb.) Sürekli değişkenler Mann Whitney U test ile karşılaştırıldı.(Tanı yaşı, yaş, diyabet süresi, BMI, HbA1c ve UCPCR)

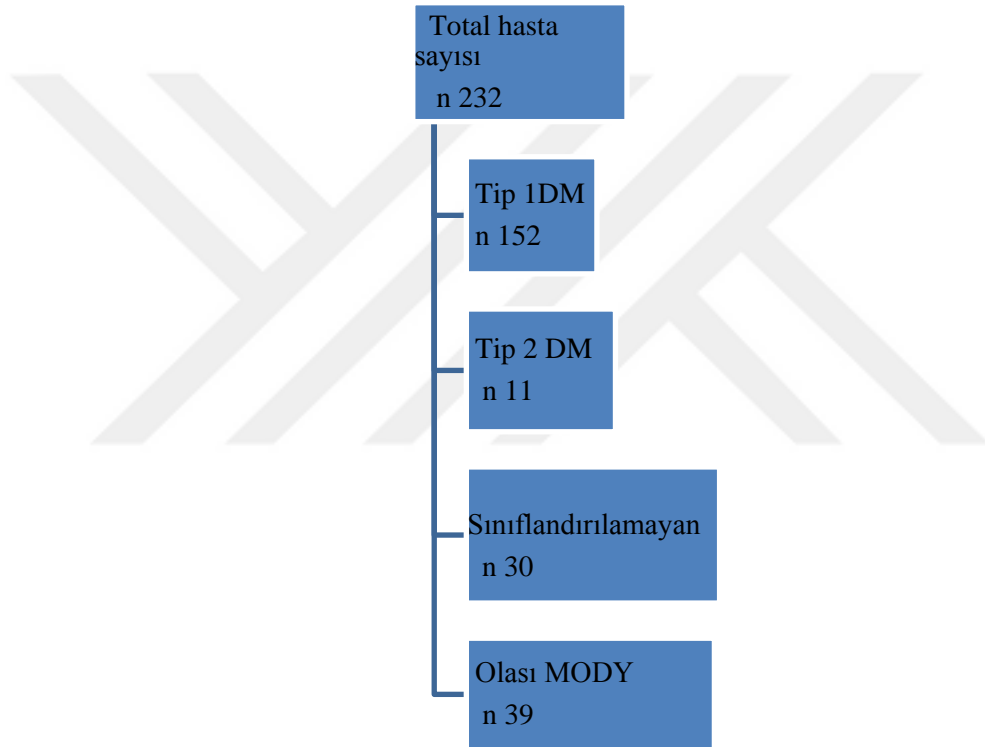
ROC eğrileri MODY, Tip 1 ve Tip 2 diyabet ayırımına optimal duyarlılık ve özgüllüğü sağlayan UCPCR cutoff ve MPC cutoff değerinin tanımlanması için kullanıldı. Alt analizler diyabet süresi > 3yıl olan hastalarda ve MPC>40 olanlarda yapıldı.



Şekil 8.2. Klavuz

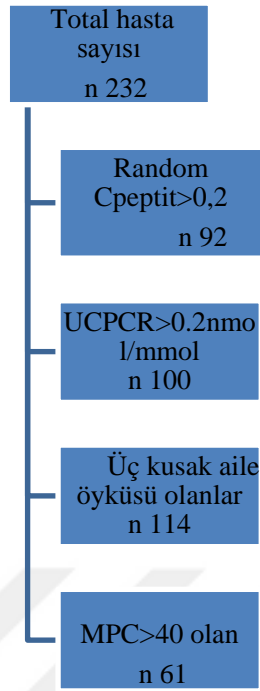
## BULGULAR

Klasik özellikler gösteren tip 1 DM ve tip 2DM, sınıflandırılmayan vakalar, klinik ve laboratuvar özellikleri olası MODY düşündüren vakalarından oluşan toplam 232 diyabetli çocuk çalışmaya alınmıştır (Şekil 8.3).

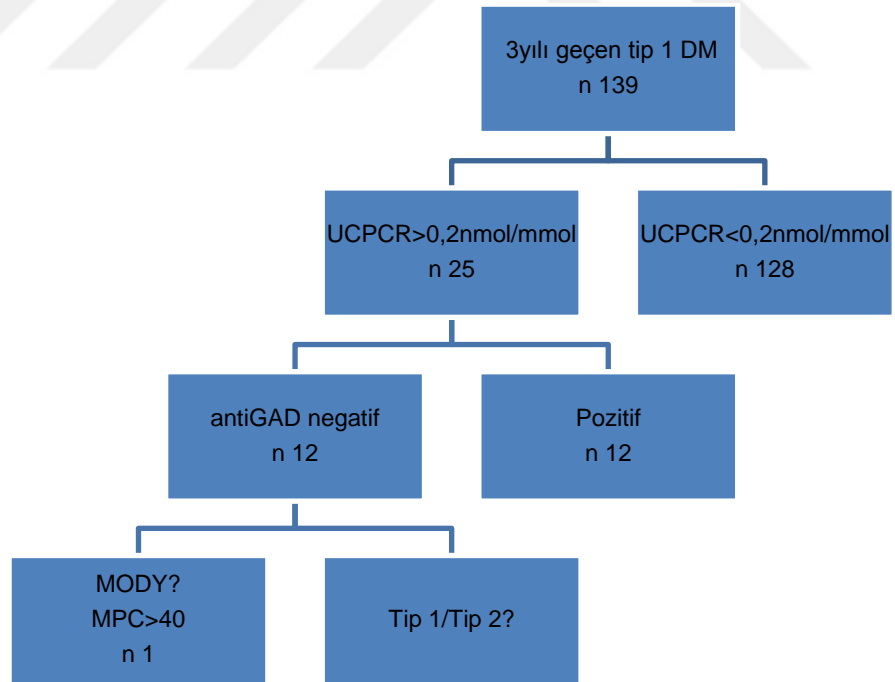


Şekil 8.3. Hastalarımızın tanılarına göre sayıları

232 vakanın tanılarına bakılmaksızın rezerv durum göstergeleri, aile öyküsü ve MPC>40 olanların sayıları Şekil 8.3' de gösterilmiştir.



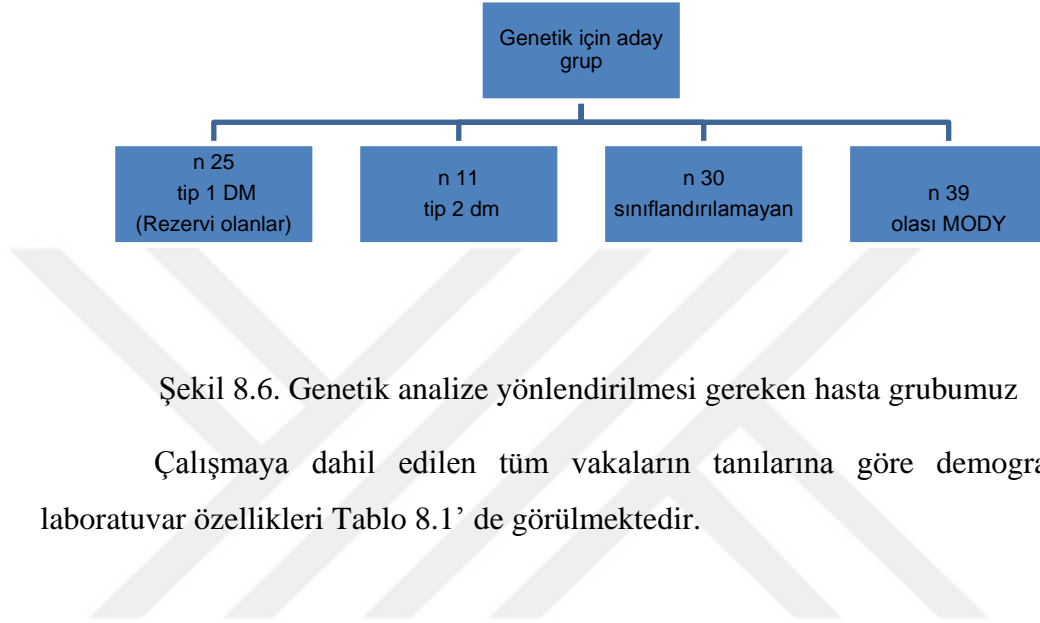
Şekil 8.4. Hastalarımızın MODY şüphesini artıran klinik ve laboratuvar özelliklerine göre sayıları



Şekil 8.5. Tip 1 DM olup UCPCR > 0,2 ve izlem anti-GAD pozitif hastalarımızın MPC > 40 olan sayısı



Genetik analize aday olan hasta grubumuzu, tanı yılı 3 yılı geçtiği halde rezervi olan tip 1 DM 'li (n 25) vakalar, tüm tip 2DM'liler (n 11), sınıflandırılmayanlar (n 30) ve olası MODY grubu oluşturmaktaydı (n 39) (Şekil 8.6).



Şekil 8.6. Genetik analize yönlendirilmesi gereken hasta grubumuz

Çalışmaya dahil edilen tüm vakaların tanılarına göre demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 8.1' de görülmektedir.

Tablo 8.1. Grupların demografik ve laboratuvar özellikleri

	Tip 1 n152	Tip 2 n 11	Sınıflandırılama- yan n 30	Olası MODY n 39	P
Tanı yaşı ( yıl)	7,25± 3,8	12,5± 4,6	9,4±5	11±4,6	P<0,05*
Yas (yıl)	13,6±3,6	16,5± 3,3	13±5	13 ±4,8	p>0,05
DM süresi (ay)	74±42	33 ±26	40±48	23± 23	P<0,05*
BMI SDS	0,23 ±1,08	2,3± 1	0,5±1,3	0,02 ±1,3	P<0,05*
Stimüle Kan şekeri(mg/dl)	265±116	165± 77	217 ±117	135± 61	P<0,05*
Tanı HBA1C(%)	11,7 ±2,9	8,9±3	8,9± 3,14	6,6±2,4	P<0,05*
s-Cpeptit (ng/ml)	0,23±0,45	3,4± 0,35	4,6± 13	2,5±2,3	P<0,05*
Doğum ağırlıkları(gr)	3410 ±650	3416 ±1020	3446 ±800	3625± 834	P>0,05
İnsülin ihtiyaçları(U/kg/g)	0,91±0,26	0,34± 0,35	0,5 ±0,4	0,05± 0,19	P<0,05*
MPC (puan)	4,7± 10	40 ±36	32± 32	70 ±16	P<0,05
Semptom süre (gün)	21 ±24	95 ±133	80± 89	NT	P<0,05
HsCRP (mg/dl)	0,23±0,6	0,59±0,81	0,4±0,98	0,15±0,23	P>0,05
İzlem Anti- GAD(IU/ml)	317 ±1000	0	39 ±156	0,4 ±2,6	P<0,05
UCPCR(nmol/mmol)	0,16 ±0,4	2,1 ±1,5	1,5±1,9	1,6± 1,4	P<0,05

Tip 1DM ile Tip2 DM ve olası MODY grupları arasında semptom süresi hariç parametreler arasında(\*)istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0,05).

Tip1 DM ve sınıflandırılmayan grup arasında ( BMI SDS ile izlem KŞ hariç ) da aynı parametreler arasında (\*)fark saptandı (p<0,05)

Tip 2 ve sınıflandırılmayan grupta izlem C- peptit, BMI SDS ve tanı yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark varken (p<0,05) diğer parametreler arasında yoktu (p>0,05).

Tip2 ve MODY grupları arasında; izlem C peptit, BMI SDS, MPC ve insülin ihtiyaçları arasında istatistiksel anlamlı fark (p<0,05) saptandı.

Sınıflandırılmayan grup ile MODY grubu arasında ise izlem KŞ, insülin ihtiyacı, MPC ve izlem anti-GAD düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark ( $p<0,05$ ) saptandı.

Tablo 8.2. Genetik analize aday hasta grupları

	Rezervi olan tip 1DM n 25 (Grup 1)	Tip2 DM n 11 (Grup 2)	Sınıflandırılmayan n 30 (Grup 3)	Olası MODY n 39 (Grup 4)	P
Tanı yaşı (yılı)	9,5 ±3,3	12,5± 4,6	9,4 ± 5	11,2±4,6	>0,05
Yas(yıl)	13±3,3	16,5 ±3,3	13±5,2	13,5±4,8	>0,05
DM süresi(ay)	45±19	32 ±28	40±48	23±23	>0,05
BMI SDS	0,13± 1	2,3 ±1	0,57±1,3	0,02±1,3	<0,05
Tanı Kan şekeri(mg/dl)	402 ±141	210± 82	287±189	149±77	<0,05
Tanı HBA1C(%)	12 ±3,4	8,9 ±3	8,9±3,4	6,6±2,4	<0,05
Serum stimule İnsülin(IU/ml)	21 ±11	36± 29	24±21	16±19	>0,05
Tanı C peptit(ng/ml)	1± 0,73	4,4± 2,9	1,3±0,8	1,5±0,9	<0,05
Serum cpeptit	0,8 ±0,88	3,8± 1,8	4,5±13	2,5±2,3	<0,05
İnsülin ihtiyaçları (U/kg/g)	0,7±0,29	0,34±0,35	0,5±0,4	0,05±0,19	<0,05
MPC(puan)	11 ±20	40± 36	32±32	70±16	<0,05
Semptom süre(gün)	29 ±28	95 ±133	80±89	180±182	>0,05
HsCRP(mg/dl)	0,36± 1,31	0,59± 0,81	0,42±0,98	0,15 ±0,23	>0,05
Tanı Anti-GAD(IU/ml)	118 ±235	0	39±156	0,4 ±2,6	<0,05
UCPCR(nmmol/ mmol)	0,7 ±0,68	2,1± 1,5	1,5±1,9	1,6 ±1,4	<0,05

Grup 1 ile 2 karşılaştırıldığında semptom süreleri dışında tüm parametreler arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ) Grup1 ile 3 karşılaştırıldığında tanı KŞ, HbA1c, MPC puan, insülin ihtiyaçları ve semptom süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Grup 1 ile 4 arasında ise tanı KŞ ve

HbA1c, izlem C peptit, MPC, düzeyleri ve UCPCR oranları tanı anti-GAD ve insülin ihtiyaçları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Grup 2 ile 3 karşılaştırıldığında ise tanı KŞ,HbA1C izlem C peptit ve insülin düzeyleri ile MPC puanları ve UCPCR oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Grup 2ve 4 arasında ise yaş BMI SDS, tanı KŞ ve HbA1C ve c peptit düzeyleri ve izlem insülin MPC ve HsCRP değerleri ve insülin ihtiyaçları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Grup 3 ve 4 arasında ise tanı KŞ ve HbA1c düzeyleri ile MPC puanları tanı anti-GAD ve insülin ihtiyaçları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ )

Tablo 8.3. Hasta grupları arasında MPC, UCPCR ve HsCRP bakımından farklar

	Tip 1 rezerv	Tip 2	Sınıflandırılmayan	Olası MODY	p
MPC	10,9± 4,2	31±	34 ± 6	72 ± 14	$p<0,05^*$
Ortalama	2,1-19	12	20-48	65-76	
CI 95 Üst – alt	1,9	1,6-60	12,6	75	
Median		8,1			
UCPCR	0,79±	2,2±	1,04± 0,18	1,65± 0,24	$p<0,05^*$
Ortalama	0,15	0,66	0,6-1,4	1,18-2,13	
CI 95 üst-alt	0,48-1,1	0,8-3,6	0,79	1,19	
median	0,01	2,15			
HsCRP	0,37	0,6±	0,43 ± 0,2	0,16± 0,04	$p>0,05$
Ortalama	±0,28	0,3	0,09-0,85	0,07-0,23	
CI 95 üst-alt	0,02-	0,09-	0,08	0,06	
median	0,95	1,3			
	0,05	0,24			

Rezervi olan Tip 1 DM vakalarla ile tip2 DM' liler arasında MPC ( $p=0,03$ )ve UCPCR( $p=0,02$ ) istatistiksel anlamlı farklıdır.

Rezervi olan Tip 1 DM ile sınıflandırılmayan grupta MPC puanları farklıdır ( $p=0,00$ )

Rezervi olan Tip 1 DM ile olası MODY grubu arasında MPC ve UCPCR oranları farklıdır ( $p=0,00$ )

Tip 2 DM ile sınıflandırılmayan grup arasında MPC, UCPCR ve HsCRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Tip 2 DM ile olası MODY grubu arasında HsCRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark vardır(p=0,022)

Sınıflandırılmayan grupla ile olası MODY grubu arasında ise MPC puanları farklıdır (p=0,00)

Tablo 8.4. Tip 1 DM ve rezervi olan hastaların asidoz durumu

Tip 1 DM(>3 yıl)	DKA var	DKA yok	Toplam
Rezerv var	10(%6)	14(%9)	24(%16)
Rezerv yok	71(%48)	52(%35)	123(%83)
Toplam	81	66	147

Tablo 8.5. Tip 1 DM'li hastalarımızın rezerv durumlarına göre karşılaştırılması

	Tip 1 DM n 145	Rezidüsü olmayan n118	Rezidüsü olan n 25	P
Cinsiyet(erkek/kız)		67/51	16/ 9	<0,05*
Tanı yaşı		6,6 ±3,71	9,53 ±3,3	0*
Tanı yılı(ay)		82 ±42	44 ±19	0*
BMI		20± 3,6	20± 3,5	>0,05
Random glukoz		271 ±115	244 ±121	>0,05
Random Cpeptit		0,1 ±0,01	0,8± 0,86	0*
UCPCR		0,10 ± 0,33	0,7± 0,68	0*
MPC		3,4 ±6,7	11 ±19	>0,05
Yas (yıl)		13,6 ±3,7	13,4± 3,3	>0,05

Tip 1 DM rezerv durumuna göre hastaların tanı yaşları, tanı süresi ve random c peptit düzeyleri arasında anlamlı fark saptandığı Tablo 8.5' de görülmektedir.

Rezervi olmayan hastalarda DKA görülme sıklığı rezervi olan gruba göre fazla saptandı.

Tablo 8.6. Tip 1 DM ve rezervi olan hastaların izlem otoimmünite durumu

	Anti-GAD(izlem)		Total
	POZİTİF	NEGATİF	
Tip 1 rezerv var	8(%6)	14(%11)	22(%17)
Tip 1 rezerv yok	49(%39)	53(%42)	102(%82)
Total	57	67	124

İzlem anti-GAD düzeyine göre rezerv varlığı Tablo 8.6’ de görülmektedir ve tanı anında anti-GAD daha değerli olduğu için beklenildiği gibi otoantikorları yüksek vakalarda rezerve daha az olması bizim çalışmamızda gösterilememiştir.

Tablo 8.7. Tanı yılı 3 yılı geçen ve MPC>40 olan Tip 1 DM ‘li olgularımız

	MPC>40 olan 3 yılı geçen tip 1 DM Li vaka sayısı					
	MPC	UCPCR	Aile	İnsülin ihtiyacı U/kg/g	Otoantikor	Tanı HbA1c
Hasta 1	49,4	2,85	3	0,8	Negatif	10,7
Hasta 2	49,4	0,002	3	1	Negatif	13
Hasta 3	49,4	0,003	3	1	-	12

Tablo 8.8. Tanı süresine göre UCPCR değerleri ve olası MODY olan vakalar

Tanı süresi 2 yıl altında UCPCR>0,7			
Tip 1 n 2	Tip 2 n 5	Sınıflandırılmayan n 6	Olası MODY n 18
“Tanı süresinden bağımsız UCPCR >0,58			
Tip 1 n12	Tip 2 n 9	Sınıflandırılmayan n17	Olası Mody n 29
Tanı süresi >3 yıl olup UCPCR >0,2			
Tip 1 n 25	Tip 2 n 4	Sınıflandırılmayan n 5	Olası MODY n 8

Tablo 8.9. Rezerv durumuna göre tip 1 DM

	Rezervi olan n 25	Rezervi olmayan n 108	p
Cinsiyet	Kız 9 Erkek 16	Kız 47 Erkek 61	
Aile 3 generasyonda diyabet öyküsü	9/25 (%36)	28 (%25)	0,771
DA	3426 ±152	3364 ±71	0,672
Tanı HbA1c	12 ±3,9	11 ±2,7	0,689
İns. ihtiyacı	0,89 ±0,04	0,95± 0,02	0,516
MPC	5,2 ±2,1	3,9 ±0,87	0,976
HsCRP	0,39 ±0,28	0,23 ±0,04	<0,05
İzlem C peptit	0,44 ±0,07	0,1± 001	<0,05

Rezervi olan ve olmayan tip 1 DM li gruplar arasında izlem C peptit yanında HsCRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0,05).

Tablo 8.10. MODY tanı koymada UCPCR değerlerine göre sensitivite ve spesifite

MODY	UCPCR ≥ 0,58 Her yıl için (Bizim saptadığımız cutt off)	UCPCR ≥ 0,7 tanı yılı <2 yıl	UCPCR ≥ 0,2 Tanı yılı > 3 yıl	UCPCR ≥ 0,2 ve MPC ≥ 40
Sensivite	80,6	50,0	22,2	94,6
1-spesifite	21,0	7,2	18,8	10,5

MODY olasılığını belirlemede en duyarlı kriter MPC ve UCPCR oranlarının birlikte kullanılmasıyla yapılan seçimdir (Tablo 8.10). Tanı süresi <2 yıl olup UCPCR ≥ 0,7 değeri vakaları tanımlamada güvenilir değildir çünkü yalancı pozitifliği yüksektir.

Tablo 8.11. Gruplar arasında 3 jenerasyon aile öyküsü bulunan hastalar

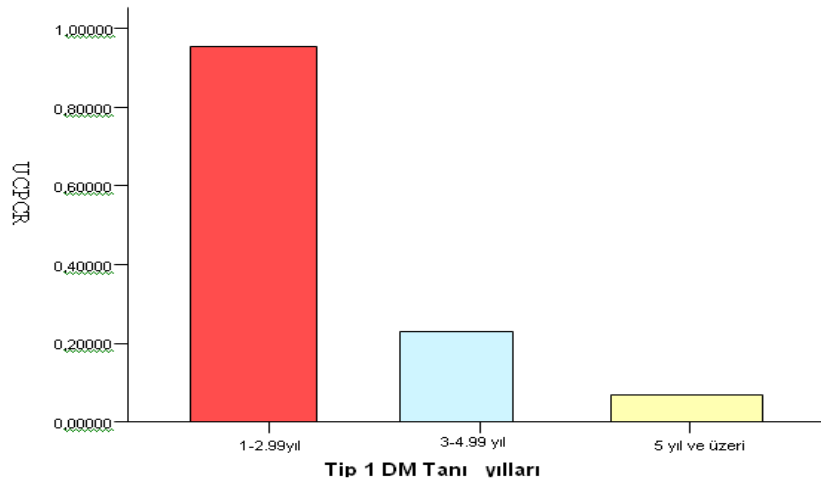
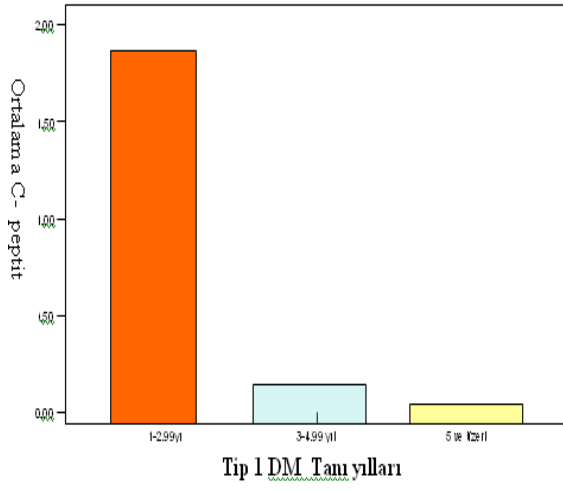
	Rezervi olan Tip 1DM n 25	Tip2 Diyabet n11	Sınıflandırılmayan n 30	Olası MODY n 39
Ailede Üç generasyon Diyabet olan	10(%40)	8(%72)	14(%46)	34(%87)
Ailede üç generasyon Diyabet olmayan	14	n 2	n 9	n 2

Tablo 8.12. Rezervi olan ve olmayan vakaların MPC, HsCRP izlem C- peptit değerlerinin karşılaştırılması

	UCPCR>0,2 n 86	UCPCR<0,2 n 97	p
MPC	42 ±34	3,8 ±8	<0,05
Oran	1,46± 1,49	0,026 ±0,041	<0,05
Semptom süresi (gün)	58 ±87	21 ±26	<0,05
C peptit(mg/dl )	2,8± 7,1	0,11 ±0,18	<0,05
HsCRP(mg/dl)	0,33± 0,90	0,21 ±0,37	>0,05

Rezervi olan ve olmayan tanı tipinden bağımsız hastalardan oluşturulan grupta MPC ve semptom süreleri farklı saptandı (p<0,05) (Tablo 8.12).





Şekil 8.7. Tanı gruplarına göre serum ve idrar C peptit rezervlerinin karşılaştırılması

Tablo 8.13. MPC 40 üzeri ve altında olan vakalarımız

	MPC>40 n 61	MPC<40 N 168	P
MPC	71 ±9,4	3,1 ±3,3	<0,05
HsCRP	0,20± 0,39	0,28 ±0,75	>0,05
Tanı C peptit	1,5 ±0,94	1,3 ±1,8	<0,05
İzlem C peptit	2,6± 2,3	0,8 ±5,6	<0,05
UCPCR	1,66± 1,37	0,31± 0,95	<0,05
Tanı yaşı	7,5± 4,2	11 ±4,2	<0,05
Aile 3 jenerasyonda diyabet	50/61(%81)	49/168(%29)	<0,05
İnsülin ihtiyacı	0,17 ±0,32	0,88± 0,3	<0,05

MPC puanına göre tanı tiplerinden bağımsız yapılan grupta HsCRP hariç tüm parametreler arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 8.13).

Tablo 8.14. MPC≥40 olan vakalarımızın Tanıları

MPC≥40 Hastalar ve Tanıları				
	Tip1 6	Tip 2 5	Sınıflandırılmayan 13	MODY 37
Güçlü aile öyküsü (3 jenerasyon )	6	4	8	32
UCPCR	1,03 ±1,3	2,3 ±2,6	1,7±0,84	1,6±1,4
İzlem C peptit	1,16± 1,5	3,2 ±1,2	3,3±2,6	2,6 ±2,3
HsCRP	0,19 ±0,18	0,32 ±0,28±	0,3± 0,72	0,16±0,24
İnsülin ihtiyacı	0,73 ±0,45	0,25± 0,5	0,7± 0,45	0,04± 0,18

Tanı tiplerine göre MPC≥40 olan vakalarımızın ortalama UCPCR, izlem C peptit HsCRP ve insülin ihtiyaçları Tablo 8.14 'de gösterilmiştir.

Tablo 8.15. MPC $\geq$ 40 olan 3 yılı geçen tip 1 DM Li vaka sayısı

MPC $\geq$ 40 olan 3 yılı geçen tip 1 DM li vaka sayısı						
	MPC puan	UCPCR Nmol/mmol	Aile	İnsülin ihtiyacı U/kg/g	Otoantikor IU/ml	Tanı HbA1c (%)
Hasta 1	49,4	2,85	3	0,8	Negatif	10,7
Hasta 2	49,4	0,002	3	1	Negatif	13
Hasta 3	49,4	0,003	3	1	-	12

Tablo 8.15’ da MPC $\geq$ 40 ve 3 yılı geçen tanı yılı olan 3 vakanın özellikleri gösterilmiştir

Tablo 8.16. MPC $\geq$ 62 olan vakalarımız (Bulduğumuz cut off)

	Rezervi olan tip 1	Rezervi olmayan tip 1	Tip 2	Sınıflandırılmayan	Olası MODY
75	1	0	1	1	8
75,50		0	4	8	28
MPC $>$ 40 Alırsak kaç hasta eklenir	0	5	0	5	1

Tablo 20’de MPC $\geq$ 62 olan vakaların tanılarına göre sayıları gösterilmiştir

Tablo 8.17. İnsülin ihtiyacı  $\leq$ 0,5 U/kg/g ve Rezervi olan tip 1 DM

	İns ihtiyacı u/kg/g	MPC puan	UCPCR nmol/mmol	DKA var/yok
Hasta 1	0,4	2,6	1,2	Yok
Hasta 2	0,5	12	0,8	Var
Hasta 3	0,5	6,4	0,59	Yok

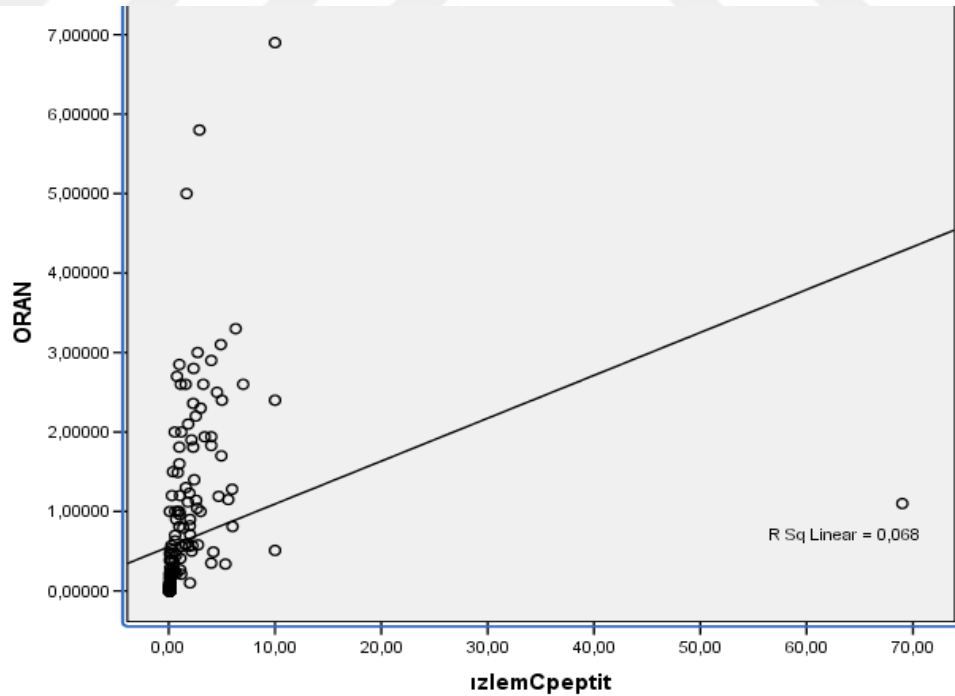
Rezervi olup insülin ihtiyacı 0,5 U/kg/g ve altında olan hastaların özellikleri Tablo 8.17 ‘de belirtilmiştir.

Tablo 8.18. Olası GCK mutasyonu olan ve olmayan MODY vakaları ve rezervi olan tip 1 DM lilerin karşılaştırılması

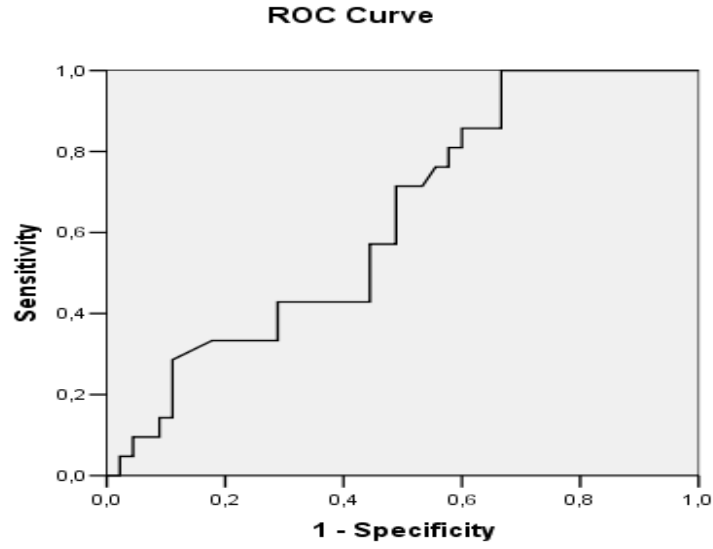
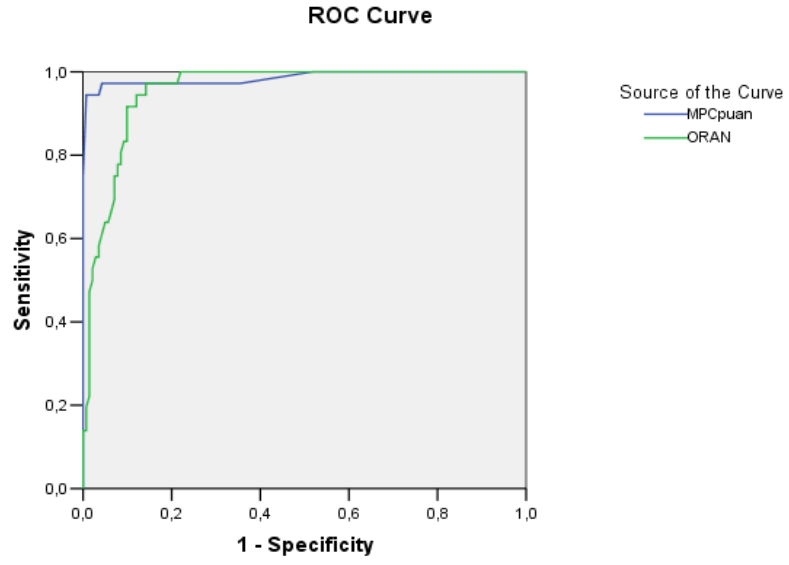
	Olası GCK n12	Olası GCK Dışı MODY n 27	Rezerv olan tip 1(UCPCR>0,2 tanı yılı>3 yıl) n 25	P
MPC	71 ±17	70 ±16	5,8 ±2,3	<0,05
HsCRP mg/dl	0,21 ±0,31	0,11± 0,15	0,23 ±0,36	>0,05
İns ihtiyacı u/kg/g	0	0,09± 0,02	0,89± 0,22	<0,05
UCPCR nmol/mmol	1,47 ±1,3	1,77 ±1,4	0,58± 0,10	<0,05
TanıHbA1c (%)	5,7 ±0,7	7,1 ±3,1	11,9 ±3,7	<0,05
Doğum ağırlığı(gr)	3600± 658	3636± 914	3422 ±704	p>0,05

Olası GCK olan olmayan hastaların sadece Tanı HbA1c değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut ( $p<0,05$ ). Diğer parametreler arasında anlamlı fark yok.

Farkı oluşturan değerler tip 1 DM ile diğer 2 grup arasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 8.8. UCPCR serum uyarılmış C peptit korelesyonu  $r: 0,86$  ( $P<0,01$ ) güçlüdür.



Şekil 8.9. MODY tanısı koymada HsCRP gücü

Şekil 8.9’ da ROC eğrilerinde MPC’nin (AUR:0,998) ve UCPCR (AUC 0,995)’ in MODY tanısı koymada değerli oldukları ancak HsCRP ‘nin (AUC 0,683) aynı güçte olmadığı izlenmektedir.

## TARTIŞMA

MODY tanımlandığı yıldan bu yana pek çok diyabetik hastanın tanısının gözden geçirilmesine hatta değişmesine yol açmıştır (16-20). Heterojen bir grup olup çok farklı klinik seyir ve laboratuvar bulgular sergilemesine rağmen diğer diyabet tiplerinden ayrılması ve tanınması hastaların izleminde, aile üyelerinin değerlendirilmesinde ve en önemlisi de tedavi rejiminin değiştirilmesinde önemlidir (125-131). Özellikle 45 yaşın altında tanı alan tüm diyabet vakalarının %5'ini oluşturduğu düşünülmektedir (tüm yaşlara göre %1-2) Klinik olarak kesin tanının konulamaması bizleri genetik analizin önemine itmiştir. Ancak bu analizlerin rutin kullanıma giremeyecek kadar pahalı olması da, gereksiz insülin tedavisinin hastalardaki kısıtlılıklarını yok etmek için başka tanı yöntemleri ve öngörü modelleri geliştirmeyi gündeme getirmiştir (132).

Her yaşta görülebilmesi, geniş klinik yelpazesi her ne kadar otozomal dominant geçiş paterni olmasına rağmen otozomal resesif ve denova mutasyonlarla da prezente olması nedeni ile klinik kullanımda bazı ipuçları hastaların saptanmasına yardımcı olmaktadır. Sian Ellerd ve arkadaşları 2008 yılında MODY için "Best practise guideline for the molecular genetic diagnosis of MODY" başlığı altında tamamen klinik özelliklere dayalı bir rehber geliştirmişlerdir. Son bildirilen yayınlarda bu özelliklere uymayan pek çok vaka tanımlanmış olmasına rağmen genel olarak bu klasik bilgiler hasta tanımlama konusunda en azından uyarıcı olmaktadır (133).

Pek çok merkez genetik analiz için hastalarını akredite (Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)-certified) laboratuvarlara yönlendirmekte ancak yönlendirilecek hastalar da tabii ki klinisyenlerin tanıdaki şüphelerine göre seçilmektedir. Şöyle ki, basit kriterler olarak tip 1 DM tanısı ile izlenen bir vakanın tanı anında otoimmün markerları negatif, balayı dönemi dışında insülin üretebiliyor ve ailede en az 2 ya da daha fazla kuşak etkilenmişse bu vakalar dikkatle irdelenmelidir. Tip 2 vakalar için ise; obez olmayıp insülin direnç bulgularının ne

linik ne de laboratuvar ile desteklenmediği vakalar da güçlü aile öyküsü varlığında şüphelenilmesi gereken grubu oluşturmaktadır. İngiltere gibi MODY prevalans çalışmasının yapıp bölgelere göre dağılımlarının dahi belli olduğu bir ülkede bile beklenen MODY vaka sayısı hesaplananın ancak %10-20'sini oluşturmaktadır. Bu bizlere %80 vakanın halen tanı sorunu yaşadığını yani gereksiz insülin kullanımı, gereksiz enjeksiyon ve gereksiz efor kaybı ve güven sorunlarına yol açığının kabaca göstergesidir. Tanı sorunu neden önemlidir sorusu ise bir Rugby oyuncu tarafından şöyle dile getirilmektedir (19, 22, 23);

*"Ben 18 yaşındayken 2003 yılında tip 1 Diyabet tanısı aldım. Bu her ne kadar ailemdeki diyabetli sayısı çok olsa da beklemediğim bir deneyimdi ve kendime tanı koymayı asla hayal edemezdim. İnsülin yapmak ise benim için çok zordu çünkü egzersiz yaptığımda ne kadar insülin yapmam gerektiği açık değildi. Ve Rugby çalışmalarım sırasında bazı günler 8 doz bile insülin yaptığım oluyordu. Çok kolay olmasa da son 8 yılımı diyabetle yaşamaya alışmaya çalıştım. Ancak bu yıl tanımın MODY olarak değişmesi hayat şeklimi tamamen değiştirdi. Her gün 40mg glicazide olarak sorunsuzca antrenmanlarıma devam edebildim hatta son HbA1c düzeyim de bu ilacın bayağı işe yaradığını gösterdi ve yanlış tanı nedeni ile 8 yıl insülin kullanmam belleğimden kolay silinmese de tedavimin değişikliği sırasında sağlık çalışanlarından aldığım destek için minnettarım. Ancak MODY tanısının düşünülmemesi ve yanlış tanı benim için oldukça sinir bozucu."*

İşte yukarıdaki gibi yanlış tanı alan diyabetli (130) bir hastadan yola çıkarak çalışmamız MODY vakalarının büyük kısmının halen tip 1 ve tip 2 DM tanılarıyla izlendiğini vurgulamak ve diyabet tanısı alan vakalar arasından genetiğe aday hasta seçiminde kullanılacak kriterleri tespit etmek amacıyla planlanmıştır.

Ancak son çalışmalarda MODY klinik kriterlerinin genişletilmesi gerekliliği üzerinde durulmaktadır, çünkü genetik olarak MODY olduğu ispatlanan hastaların bir kısmında başlangıçta klinik olarak bunların MODY olacakları öngörülmemiştir. Şöyle ki; artmış BMI, metabolik sendromun olması, anti-GAD pozitifliği ve aile öyküsünün olmaması vakaları MODY tanısından uzaklaştırmamalıdır (130,131).

Klasik bilgilere ters düşen bazı sonuçlar bir çalışmada şöyle özetlenmiş. MODY vakalarının %21'inde otoantikör pozitif, %43'ünde metabolik sendrom olup sadece %64'ünde en az bir tane birinci derece yakınında diyabet öyküsü mevcutmuş. İşte 2012 yılında yayınlanmış bu çalışma hasta seçiminin bireyselleştirilmesi gerçeğinin somut bir kanıtı olmuştur. Artmış BMI, metabolik sendrom, aile öyküsünün olmaması ve GAD pozitifliği her ne kadar MODY vakalarında beklemediğimiz ve rehberlerde bulunmayan kriterler olsa da mutasyon ile MODY tanısının kesin olduğu bireylerin bir kısmının özellikleri olabilir (131). Bu aslında ne kadar fazla vakanın kaçabileceğinin de göstergesidir. Klinisyenlere düşen görev yüksek klinik şüphe varlığında yukarıda sayılan bulgular olsa da hastayı genetik analize yollamaktır.

Biz çalışmamızda klinik olarak vakalarımızı UCPCR göre rezervi olan tip 1 DM 'liler (25), tip 2 diyabetliler (11) ve sınıflandırılmayanlar (30) olası MODY (39) olmak üzere 4 ana grup altında değerlendirdiğimizde tanı anında KŞ, anti-GAD, tanı HbA1C, tanı Ceptit düzeyleri ile insülin ihtiyaçları, MPC ve UCPCR oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

K. Owen ve ekibi 2012 yılında 247 tip 1 DM 'li ve 322 tip 2 DM 'li hastayı tekrar gözden geçirmişler ve 3 yılı geçtiği hale insülin üreten 20 tip 1 DM'li vakada HNF1A ve 4A çalışarak; 2(HNF1A) MODY tanısı koymuşlardır. Sadece GCK olabilecek 2 vakada ise mutasyon saptamamışlardır. Kırk beş yaşın altında olup insülin direnç bulguları olmayan tip 2 DM 'li vakalar içinde ise 12 adet (10 HNF1A, 2 HNF4A, 1GCK) MODY saptanmış ve tedavileri değiştirilmiştir. Bu yazı klasik kitaplarda belirtilen tip 1 Diyabetteki (%1-2) MODY sıklığına uyan bir değerden bahseder (%0,8). Ancak rezervi olanlar içinde MODY olasılığı oldukça yüksektir(%9)(2/20). Bu durum hasta seçim kriterlerinde rezervin ne kadar yol gösterici olduğunu ispatlar. Tip 2 DM 'de ise %4'lük bir prevalans mevcuttur (131).

Bu çalışmada saptanan diğer bir nokta ise tanı alan vakaların sadece %47'si son yayınlanan rehberlerdeki MODY kriterlerini karşılamakta olduğu yani bizim de güçlü bir şekilde savunduğumuz tanı koyma kriterleri her hastada uygulanması geçerli parametreler olmayıp kimi zaman kişiselleştirilebilir olduğudur. Örneğin otoantikör pozitifliği vakanın MODY olma ihtimalini yok etmez. Bazı nadir



vakalarda ise MODY ve tip 1, MODY ve tip 2 klinikleri overlap olabilmektedir (132-133)

Hastalarımızın tanı anında otoantikör seviyeleri hepsinde bakılmadığı için bu parametre kullanılmadı. Rezervi olanlara öncelikle HNF1A ve HNF4A mutasyonlarının çalışması planlandı. Ancak yaptığımız çalışmaya benzer yukarıda bahsedilen çalışmada daha önce tip 1 DM tanısı alan (n 247) ancak rezidüsü bulunan 20 vakadan 2 tanesinde HNF1A mutasyonu saptanmış ve bu vakaların ikisinin de anti-GAD değerleri pozitifmiş (131) Ancak kalan 18 vaka da mutasyon olmaması, bu vakaların BMI ve otoantikör düzeyleri ile tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini vurgulanmıştır. Rezervi olanlar (n 18) otoantikör durumuna göre tekrar değerlendirilmiştir GAD negatif 11, GAD pozitif 8 vaka saptanmıştır. GAD negatif vakaların BMI yüksek ve geç tanı almış oldukları görülmüş ve bu vakaların tip 2 DM olabileceklerinin göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmektedir. Bizim vakalarımız için de tip 2 DM tanısıyla izlenen hiçbir hastada otoab pozitifliği saptanmaz iken tip 1 DM ile izlenen ve 3 yılı geçip rezervi olan 25 vakanın 8 tanesinde otoantikör pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların genetik analizleri konsensus gereği yapılmalıdır ve bu vakalar içinden MODY olanlar saptandığında anti GAD pozitifliğinin MODY ekartasyonunda kesin bir kural olarak kullanılmaması uyarısı desteklenmiş olacaktır. Çünkü Alman kohortunda MODY vakalarının %17 sinde de otoantikör pozitifliği bildirilmiştir (97).

Üç yılı geçen vakalarda beta rezervi ve otoantikör pozitifliğine göre sınıflama yaptığımızda rezervi olup izlem otoantikörü negatif 12 vaka saptadık. Bu veriler bize tip 1 diyabetin de kendi içinde sınıflandırılması gerektiğini düşündürdü. Çünkü bilindiği gibi her hastanın klinik gidişi ve beta hücre fonksiyonlarının devamı farklıdır ve bu grup içinde genetiğe aday hasta seçimi ile Tip 1 DM tanısıyla izlenen MODY vakaları daha kolay yakalanabilir. Pragdan 2013 de Jana Urbanová arkadaşları tarafından yayınlanan (124) 3 kuşağı tutan, her biri tip 1DM tanısıyla izlenen bir ailede yüksek otoantikör düzeyleri olup izlemde vakalara genetik analiz yapılmış ve HNF1A p. Arg159Gln mutasyonu saptanmış. Bu da akla şu soruyu getirmiş; Acaba belli mutasyonlar ile otoantikör ekspresyonu arasında ilişki olabilir mi? ya da MODY- tip 1DM overlap olabilir mi? Zira vakalar erken yaşta tanı alan

HbA1c değerleri yüksek ve sadece SU yanıt vermeyen insülin tedavisinin de eklenmesinin gerektiği hastalarımış. Bu vaka bazlı sorular bize klinik gidişi tip 1DM ‘den farklı olan ancak HbA1c ‘de optimal değeri sağlamak için insülin kullanılması gereken, otoantikor yüksek vakalarda da genetik analizin yapılması gerektiğini göstermektedir. Otoantikor LADA ve tip 1 DM için MODY ‘e göre seçici bir marker olarak kullanılsa da günümüze kadar tip 1 DM ile HNF4A, GCK ve HNF1A mutasyonu olan insidental kombinasyonu olan vakalar bildirilmiştir (125-128). Bilinen otoimmun aracılı tip 1 DM tanısı konulduğunda vakaların %95 ‘inde herhangi bir otoantikor pozitif saptanmaktadır. Bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biri sadece 2 tip otoantikor bakıyor olmamız ve tanı anında az sayıda hastada otoantikor değerlerine ulaşabilmemiz olmuştur. Son zamanlarda tanımlanan ZnT8 ve IA2 beta düzeylerine ise bakamadık zira tanıdan yıllar sonra bu otoantikor düzeylerinde belirgin düşme de olmaktadır ve izlemiden daha önemlisi tanı anındaki antikor durumudur. Ayrıca tek doz insülin enjeksiyonu yapılmış bile olsa insülin otoantikorlarının Tip 1 DM ‘in immun göstergesi olamayacağıdır. Otoantikor pozitif MODY ve tip 2 DM vakaları bildirilmiş olsa da halen tip 1 DM en güçlü belirleyicilerinden biri olmaya devam etmektedir.

Hastalarımızın rezerv durumunu anlamak amacıyla uyarılmış kan C-peptit ve idrar cpeptit/kreatinin oranına baktık. Özellikle tip 1 DM olup balayı dönemi dışında ölçülebilir serum c-peptit  $\geq 0,2$  mg/dl ve/veya UCPCR  $\geq 0,2$ nmol/mmol olan diyabetlilerimizin dikkatle gözden geçirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmaya aldığımız 152 tip 1 diyabet hastasının tanı yılı 3-5 yıl arasında olan ve 5 yılı geçenlerin sayısı sırasıyla 58, 81 (toplam 139) olup serum c -peptide göre rezervi olan vaka sayısı (n16), UCPCR göre de ( n 25) saptandı. Bu vakaların halen insülin üretiyor olmaları 2 şekilde tartışılabilir. 1)Tip 1 DM ‘li vakalardan özellikle geç tanı alan ve otoantikor seviyeleri negatif olanlarda 3 yılı geçtiği halde insülin üretimi gerçekleşebilir (%1-5) (Effect of age durat) Tip 1 DM de adacık antikorlarının tek başına hastalığın şiddetinde etkisi net olmasa da geç yaşta tanı alan olguların tam beta hücre yıkımı 10 yıla kadar uzayabilmektedir. Bir kısım hasta yavaş seyirli otoimmun diyabet başlığı altında yeniden isimlendirilebilir. Bir kısmı ise yanlış tanı almış tip 1 DM ‘lerdir. 2) MODY tanı kriterlerinden biri de tip 1 DM’li vakalarda balayı dönemi dışında rezerv insülin varlığıdır. Hastaların tanı değişikliği açısından

ek risk faktörlerinin sorgulanması ve UCPCR ile rezervin doğrulanması gerekmektedir. Çünkü proteazların etkisi sonucu c-peptit konsantrasyonları hızla düşmekte ve örneklerin hemen santrifüj edilerek dondurulması gerekmektedir (108-113). Bu nedenle rutin kullanımda güvenilirliği giderek azalmaktadır. İdrar C -peptit ise, serum C peptit gibi beklemekten ve enzimler ile yıkımdan etkilenmemektedir. Poliklinik ve laboratuvar koşulları yukarıda bahsedilen bu durumları her zaman yerine getirememektedirler. Bu yüzden biz çalışmamızda rezervi belirlemede öncelikle UCPCR  $\geq 0.2$  mmol/nmol olmasını tercih ettik.

MODY tanısının güçlendirilmesinde UCPCR, uyarılmış idrar c-peptit/kreatin oranı, bakılarak elde edilen değerler sadece rezerv durumunu göstermede değil, aynı zamanda önemli tanımlama gücüne de sahiptir. Bizim çalışmamızda olası MODY vakaları MPC puanları ile desteklenmiş ve tanı yılından bağımsız UCPCR oranı 0,58nmol/mmmol ve üzerinde alındığında tip 1DM’li vakaların ayırımında çok güçlü bir değere sahiptir (AUC:0,955.)

Bu test MODY ve tip 1 DM vakalarını ayırmada oldukça kolay uygulanabilir ve noninvaziv bir test olarak dikkate alınmalıdır. Ancak MODY ve tip 2 ayırımını yapmada gücü sınırlıdır (AUC 0,559). Beser REJ ve arkadaşlarının yaptığı, bizim bulgularımıza benzer sonuçlar elde ettikleri 2012 yılında yayınlanmış çalışmada postprandial 2 saat sonra bakılan uyarılmış UCPCR (tip 1:160 tip 2:41 MODY:63), vakaların tanılarına yönelik yapılan ayırımında değerli bulunmuş. Şöyle ki; tanı yılı 2 yılı geçmiş vakalarda cut-off değer 0, 7nmol/mmol alındığında çok güçlü bir ayıraç olarak kullanılabilir. Beş yıla göre değerlendirildiğinde bu oran 0,2nmol/mmol bulunmuş ve MODY vakalarını tip 1’den ayırt etmede %96 sensitivite ve %97 spesifiteye sahip bir tetkik olarak kullanılabilceği ve genetik çalışma için de yol göstereceği üzerinde durulmuştur (115,116).

Çalışmaya alınan her hastaya MPC uygulanmış ve buna dayalı yapılan tanısal yaklaşımda MODY tanı kriterlerini tamamen karşılayan vakalarda değer ortalama 70 puan saptanmıştır ve tip 1 DM ‘li (ortalama 4,7) vakalardan anlamlı olarak yüksekti. Tip 1 DM olup rezerv insülini olan vakalar MODY genetik analizi için asıl adaylar olmalıdır buna göre Tip 1 DM olup 3 yılı geçtiği halde UCPCR>0,2mmol/nmol olan olguların ortalama MPC puanları  $20 \pm 11$  idi (<40).

Olası MODY grubundan düşük olmasına rağmen tüm Tip 1 DM'li hastalarımızdan ortalamasından ise yüksekti. Bu durum bize genetik analize aday hasta seçiminde özellikle tip 1 DM'li vakalarda rezerv durumunun ne denli önemli olduğunu göstermektedir. Bazen klinik ve biyokimyasal kriterler MODY olasılığını hesaplamalarda azaltmaktadır. Ancak sınıflandırılmayan vakalar içinde MPC'nin düşük olması, özellikle tanı sırasında insülin tedavisinin hemen başlamasından veya aile öyküsünün net olmamasından kaynaklanmış olabilir. Örneğin bazı anne ve babalar güvenilir öykü vermedikleri için biz açlık kan şekerlerine baktık ve normalin üstünde olanları HbA1C ile değerlendirilmeye yönlendirdik, bir kısım ebeveynlere OAD ilaç başlandı da oldu. Bu durum bize "*MODY Probability Calculator*" denen ve 2008 de Hattersley ve Shield grubunca geliştirilen modelin kimi zaman yetersiz kaldığı ya da vakaları atladığı gerçeğini göz önüne getirmektedir. Zira sonraki yıllarda klasik 8 soruya 3 tane daha data eklenmiş ancak bu son versiyon da kullanıma geçmemiştir. Zaten bu grup da modelin özellikle GCK mutasyonlu vakalarda seçici olduğu konusunda fikir elde etmişler ve her vakada uygulanarak kesin yorumlar yapılmasının sakıncası üzerinde durmuşlardır.

Shield ve arkadaşlarının geliştirdiği bu model özellikle 35 yaş altında DM tanısı alan vakalarda MODY tipi diyabeti tip1 ve 2 DM 'den ayırmada kliniklerde uygulanabilecek ve güvenilirliği (ROC AUC>0,94) yüksek olan bir modeldir. MPC puanlarının hasta saptama konusundaki güçleri değerlendirildiğinde 40 puan alan birinde MODY ile Tip1 ayırımı %87 duyarlılık ve%88 özgüllükle MODY ve tip 2 DM ayırımı ise %96 duyarlılık %91 özgüllükle yapılabilmektedir.

Ancak MPC uygulanan ve 40 puan ve üzeri olan hastalar genetikle konfirme edilemediğinden bu hastalarda MPC'nin hasta seçimindeki etkinliğini net bildiremedik. Yine MPC düşük olduğu halde gerçekte MODY olan vakaları da saptama şansımız olmadı. Hastalarımızı MPC 40 üzeri ve altında olanlar olarak grupladığımızda 61 vakanın 40 puan ve üzerinde puan aldığını saptadık. Bunlar puanı 40 altında olanlarla kıyaslandığında sırasıyla tanı yaşı, aile öyküsü, insülin ihtiyacı, tanı ve izlem C peptit ve UCPCR değerleri arasında istatistiksel anlamlı ve güçlü fark saptadık (p<0,05). MPC puanı 40 üzerinde olan hastaların tanılarını ise sırayla tip 1 6, tip2 5 sınıflandırılmayan 13 ve olası MODY 37 vaka idi.

Peki diyabetlilerde MODY olasılığını belirlemede kullanılacak başka bir parametre var mı? Özellikle kolay uygulanabilir ve kostefektif testlerin geliştirilmesi hastaların daha kolay seçilmesini ve MODY tanı koyma hızını arttıracaktır. Bu belirleyicilerden en önemlilerinden biri HsCRP'dir. İlk kez 2010 yılında (103) Oxford grubunca tanımlanmıştır. Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları ile anlaşılmıştır ki; 12q24(HNF1A gen bölgesi) bölgesi CRP düzeyindeki dalgalanmaları kontrol eden bir bölgedir. HNF1A bağlanma bölgesi CRP promotör bölgesine bağlandığında bu proteinin regülasyonu kontrol edecektir. Yani HNF1A daki fonksiyon kaybı mutasyonlar serum CRP düzeyini azaltacaktır. Aslında bu durum GCK geninin sağlıklı insanların açlık kan şekeri düzeyini belirleyen bir gen olması ile analogtur. Şöyle ki sağlıklı insanlarda GCK promotör bölge varyasyonları açlık kan şekerini 0.06mmol/l gibi düşük değerler ile arttırabilirken MODY tip 2'ye sebep olan mutasyonlarında bu artış yaklaşık 2 mmol/l'dir. Klinik olarak yanlışlıkla Tip 1 Diyabet tanısı alan hastalarda muhtemel MODY tipi tip1 ve 3 olacağı için bu vakalarda HsCRP değeri bakmak bize yol gösterici olabilir. Bizim rezervi olan vakalarımızda HsCRP değeri  $0,38 \pm 1,3$  saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p > 0,05$ ) Rezervi olmayan 3 yılı geçen tip 1DM'li vakalarımız ile karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ )(103-15)

HsCRP Tip 2 DM' li vakalardan, HNF1A mutasyonu olan vakaların ayırımında önemlidir. Çünkü HsCRP bu gen etkisi altında ekspres olduğu için transkripsiyon defektinde düzeyi azalacaktır. Bizim genetik analiz ile desteklenen kesin tanı alan MODY hastamız olmamasına rağmen klinikle desteklenen gruplar arasında HsCRP istatistiksel fark yaratmamıştır. Tip2 de MODY grubuna göre değerlerin yüksek olması beklenmekle birlikte aralarındaki fark istatistiksel anlamlı değildir ( $p > 0,022$ ). Owen ve arkadaşlarının çalışmasında MODY tanılarını genetikle desteklenmiş ve bu gruptaki HNF1A mutasyonu olanların HsCRP düzeyleri özellikle tip 2 ile karşılaştırıldığında (ayırımında ROC 0,8) anlamlı düşük bulunmuştur (0,2mg/L-1,33mg/L). Sonuç olarak 45 yaşın altında tip 2 DM tanısıyla izlenen vakaların %20'sinde MODY olma olasılığı vardır. HsCRP düzeyleri ile eşlik eden diğer klinik bulgular, bu vakaların tanınması kolaylaşacaktır (105)

Vücut kitle indeksi SDS değerleri hasta seçiminde kullanılabilir mi sorusuna cevabımız ise; tip 2 DM li vakalarda belirgin yüksek SDS rağmen tek başına obezite MODY 'den ayırım konusunda yeterli bir parametre değildir. Çünkü tanımlanmış MODY vakalarının yaklaşık %50'si aşırı kilolu/obezdir.

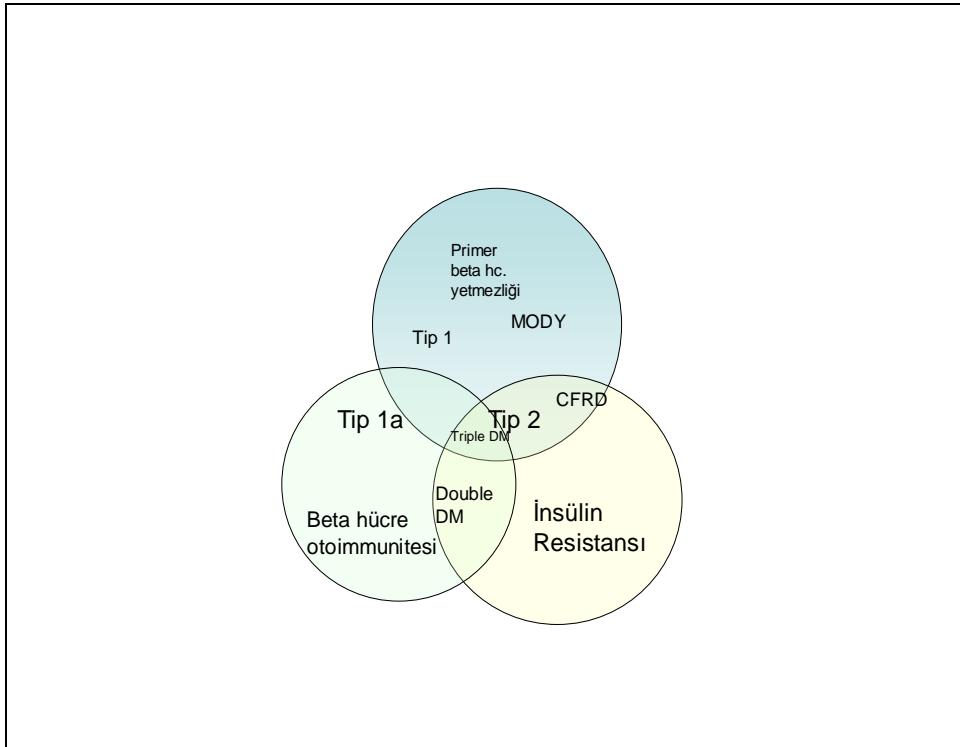
Tip 1 DM' lilerde aile öyküsü %2-14 arasında değişirken, Tip 2 DM 'lilerde ebeveynlerden birinin diyabet olma riski %56 dir. Aile öyküsü MODY vakalarında klasik olarak %90 olarak bildirilmektedir. Bizim verilerimizde ise diyabet tipinden bağımsız 3 generasyonda da diyabeti olan vaka sayısı 100 idi. Bunlar tip 1; (n 44), tip 2; (n 8) sınıflandırılmayan; (n14) ve MODY; (n 34) vaka idi. Oldukça yüksek oran çıkması vakaların yakınlarında yüksek olasılıkla tip 2 DM varlığından kaynaklanmaktaydı. MODY grubunda (%94) saptanmış olmasına rağmen MODY vakalarında ise sadece %64'ünde en az bir tane birinci derece yakınında diyabet öyküsünün varlığından bahseden kalan %36 da aile öyküsü olmadığı çalışma bildirilmiştir (51). Rezervi olan tip 1 diyabetlilerde ise %40 oranında 3 generasyonda etkilenme saptandı.

Çalışmamızda MODY olasılığı yüksek grupta vakaları GCK mutasyonu olabilecek kriterleri karşılayanlar ve GCK dışı mutasyonu olabilecek vakalar olarak da inceledik. Bu grup genellikle tesadüfen açlık kan şekeri yüksek saptanan, ailede ebeveynlerden biri tip 2DM tanısıyla izlenen ve HbA1C değerleri %6,5 altında olan vakalardı. Otuz dokuz hastanın 12 tanesinde GCK olabileceğini düşündük ve GCK mutasyon dışı grupta (n 27) tanı HbA1c, ve izlem c- peptit düzeyleri arasında istatistik anlamlı fark saptanırken ( $p<0,05$ ) hsCRP, MPC, insülin ihtiyacı, doğum ağırlıkları ve UCPCR değerleri arasında fark saptanmadı. Tip 1 DM rezervi olan grupta (n 25) bu iki grup karşılaştırıldığında ise tanı HbA1c, UCPCR, insülin ihtiyacı arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Belirtilen tanı ve tedavi rehberlerinde genetik analiz yapmadan önce hastalara ait konsentlerin ayrıntılı doldurulması ve olası pozitif ve negatif verilerin değerlendirilmesi ve aile bireylerinin sorgulanması gerekmektedir. Genetik testten önce genetik danışma ise gereksiz test yapılmasını engelleyerek para zaman ve emek israfını da önleyecektir. Genetik testin pahalı olması bazı klinik rehberleri gündeme getirmiş olsa da Avrupa'daki pek çok merkezde tanı alan MODY vakalarının

yaklaşık %50'si önerilen kriterleri karşılamamaktadır. Bu da sadece rehberlere dayalı hasta seçiminin bazı vakaları kaçırma riskini doğurmaktadır. Ancak klinik olarak hafif açlık hiperglisemisi olan bir çocuk diğer kriterleri karşılamasa bile genetik analize yönlendirilmeli ve gereksiz insülin tedavisinden korunmalıdır.

Klinisyenlere düşen görev yüksek klinik şüphe varlığında yukarıda sayılan bulgular ve eskiden beri MODY dışlama kriterleri sayılabilecek özellikler olsa da (örneğin asidoz, yüksek HbA1c vb.) hastayı genetik analize yollamaktır. Ancak bizce gün yüzüne çıkması gereken soru Tip 1 DM tipidir. Tip 1 Diyabetin kimi hastalarda iyi huylu kimilerinde ise kötü huylu yani hızlı destruksyonlu klinik gidişi ile karşılaşılabılır. Bazı vakalarda beta hücre rezervi tip 1 DM olmasına rağmen uzun yıllar sürebilir. Ya da MODY olma ihtimali çok düşük olsa da bir diyabetik ketoasidoz GCK mutasyonu ile MODY tanısı alabilir. Anlaşılan odur ki; kimi zaman tip 1 DM ile MODY, tip 2DM ile MODY arasında birbiri içine geçmeler olabilir.



Şekil 8.10. Diyabetin sınıflandırılması (139)

Yukarıdaki Şekil (139) diyabet tiplerinin birbiri içinde olduğunu göstermektedir. İşte monogenetik diyabete aday hasta seçiminde belli kalıp kriterler baz alındığında klasik özellikler göstermeyen vakalar gözden kaçır.

Diabetes Care' de (140) henüz yayınlanan MODY tanı kriterlerinin değişme zamanının mı geldi? isimli yazıda ise HNF1A mutasyonu olan iki vakanın ağır diyabetik ketoasidoz ile yatırıldığı belirtiliyor. Burada akla gelmesi gereken soru ise gerçekten asidoz MODY tanısından uzaklaşmada kullanılan iyi bir parametre midir? Asidozu ağır olan bu iki vaka tip 1 DM tanısı konulmasının ardından güçlü aile öyküleri ve otoantikör negatifliği olduğu için genetik analize yönlendirilen vakalarımız. Klasik bilgilere göre MODY de insülin rezervi hep vardır ve bu durum ketogenezi süprese etmektedir. Ancak ciddi dehidrasyon, kusma, ishal alkol alımında bu ince ayar bozularak ağır asidoz tablosu ile karşılaşılabılır. Bizim rezervi olan 24 vakamızın da tanı anında 10 tanesi asidoz ile yatırılmıştı. Üç yılı geçtiği halde UCPCR >0.2nmol/mmol olan vakaların genetik analize yönlendirilmesi önerilen bir durumdur. Bizim vakalarımızda rezervi olduğu halde DKA ile yatırımları yukarıdaki literatürü destekler nitelikte asidozun güçlü bir ekartasyon tanısı olmaması gerektiğidir. Bu vakalarımızın 7 tanesinde ise 3. generasyonu etkileyen diyabet öyküsü mevcuttur, MPC değerleri ortalama 5.1 olup (0,7-49) sadece bir hastanın 40 puanın üzerindedir. Bu durum hesaplamada asidozun varlığının puanı dramatik olarak düşürdüğünü göstermektedir. 27 vakanın sadece altı tanesinde tanı anında otoantikör negatifti ancak 7 tanesinde tanı anında otoantikör pozitif olduğu saptanmıştı. Kliniğimizde Diyabet tanı kriterlerini karşılayan hastalarda rutin otoantikör bakılmaması nedeni ile eski tanı hastaların tanı anındaki otoantikör düzeylerine ulaşamadı. İzlemede ise 24 vakanın 14 tanesinin otoanikör değerleri negatifleşmişti.

Günümüzde dahi yanlışlıkla tip1-2 DM tanısı alan MODY vakalarının klasik klinik kriterleri karşılamayabileceği yapılan çalışmalarla aşikar hale gelmiştir. Genetik teste karar vermede klinisyen şüphesi en önemli belirteçlerden biri olmalıdır. Bu nedenle genetik analize yönlendirilecek hasta için kriterler genişletilerek daha fazla hasta tanı alabilir.



## SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1) Klinik olarak Tip 1 DM tanısı olup rezervi olanlar, klinik tip 2 DM'li vakalar, Klinik ve MPC puanına göre olası MODY ve sınıflandırılmayan vakalar öncelikle genetik analize aday hastalar olarak belirlendi. Bu vakaların demografik özelliklerine bakıldığında tanı yaşları semptom süreleri ve HsCRP değerleri arasında fark saptanmaz iken; MPC puanları, UCPCR oranları, BMI SDS değerleri, tanı HbA1C düzeyleri, izlem uyarılmış C peptit ve izlem otoantikör değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

2) Klinik olarak tip 1 DM olarak izlenen ve 3 yılını doldurmuş 149 vakadan 16 tanesinde uyarılmış cpeptit değeri 0,2ng/dl üzerinde saptanmıştır. UCPCR $\geq$ 0,2 göre ise bu sayı 25 dir.

3) UCPCR insülin rezervini göstermede kullanılabilir noninvaziv ve ucuz bir testtir ve uyarılmış serum c-peptit ile iyi koreledir ( $r:0,86$   $p<0,01$ ).

4) Çalışmamızda UCPCR 'ın MODY tanısını öngörmeye ROC eğrisi altında kalan alan 0,955 (%95 CI 0,927-0,982  $p:0,00$ ) saptanmış olup tanı yılından bağımsız UCPCR 0,58nmol/mmol alındığında %80 duyarlılık ve %80 özgüllükle MODY vakaları seçilebilir ancak bu cut off değeri için hastaların genetik analizle desteklenmesi gerekmektedir.

5) Olası MODY vakalarını belirlemede klinikte MPC hala başvurulabilir bir yöntemdir. Çalışmamızda MPC'nin MODY vakalarını belirlemede ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde AUC 0,998 (%95 CI 0,962-1  $p:0,00$ ) saptanmıştır. MPC puanı 62 alındığında %94 duyarlılık ve %93 özgünlükle vakaları saptayabilir. Ancak MPC puanı 62 üzerinde saptanan vakalara genetik analiz yapılarak bu değerlerin geçerliliğinin doğrulanması gerekmektedir.

6) Tip 1 DM vakalarının 3 tanesinde MPC $\geq$ 40 üzerinde saptandı ancak rezervi olan (n 25) sadece 1 hastada MPC $\geq$  40 idi. Rezerv olma kriteri genetik analize aday

belirlemede önemli iken MPC düşük saptanması bu vakaları aday olma durumundan ekarte ettirtmez.

7) MODY öngörü hesaplamada puanı  $\geq 40$  olan 61 vaka ile  $<40$  saptanan 168 hastayı karşılaştırdığımızda tanı ve izlem C peptit düzeyleri, insülin ihtiyaçları, UCPCR oranları ve aile öyküleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

8) Tip 1 Diyabetli vakalarda 3 yılın üzerinde UCPCR $>0.2$ mmol/nmmol olması halinde hastaların MODY açısından dikkatle değerlendirilmeleri gerekir.

9) HsCRP tip 1 DM 'li vakaları MODY 'den ayırma konusunda yeterli güce sahip değildir. Ancak Tip 2 DM 'li vakaların MODY grubundan ayrılmasında kullanılabilir ( $p=0,02$ )

10)Diyabet tanısı sırasında otoantikörlerin pozitif saptanması beta hücre yıkımının bir göstergesidir. MODY vakalarında da düşük oranda pozitif saptanabilir. Genetik analize aday hasta seçiminde tek başına otoantikör pozitifliği ekartasyon için kullanılan bir marker olmamalıdır. Ancak tanı anında otoantikör değerlerinin ölçülmesi daha güvenilirdir

11)Değerlendirmeye alınan hastalara genetik analiz (altın standart) yapılarak MODY olup olmama durumları ve MODY alt tipi belirlenemediği için çalışmamızın gücü azalmıştır. Zira otoantikör pozitif ya da MPC'si düşük saptanan ancak klinik olarak MODY olabilecek vakalar hakkında kesin sonuca ulaşamamıştır.

12) Sonuçta ülkemizde yanlış tanı alarak insülin kullanan MODY vakaları mevcut olup klinikte yapılacak hesaplamalar ve ayrıntılı aile öyküsü ile hastalar genetik analize yönlendirilebilir ve tanı değişikliği saptandığında da tedavi rejimleri değiştirilebilir.

13)UCPCR insülin rezervini göstermede kullanılacak noninvaziv ve ucuz bir testtir ve uyarılmış serum c-peptit ile iyi koreledir ( $r:0,86$   $p<0,01$ ). Enzimatik yıkımdan etkilenmediği için daha güvenlidir. Serum c- peptit düzeyi  $>0,2$  olan 16 tip 1 DM saptanırken UCPCR  $>0,2$  olan 24 vaka saptanmıştır.

14) UCPCR  $\geq 0,2$ nmol/mmol ve MPC  $\geq 40$  birlikte değerlendirildiğinde olası MODY vakaları %94 duyarlılık ve %90 özgünlük ile seçilebilir.

### **ÖNERİLERİMİZ**

1. Çocukluk çağında Tip 1 DM dışında diyabet tiplerinin varlığı klinik pratikte akla getirilmelidir.
2. MODY tanısını koymada kullanılan klasik tanımlama kriterleri günümüz koşullarında revize edilmelidir.
3. Olası MODY vakalarını belirlemede MPC modeli hesaplama parametreleri klinik ile desteklenmelidir.
4. İnsülin rezervini saptamada UCPCR rutin kullanıma girebilir.

### **Çalışmamızın Kısıtlılıkları**

Tüm hastalardan yaşlarına uygun kaloride kahvaltı ve öğle yemeği tüketiminden 2 saat sonra kan ve idrar örnekleri alınmıştır burada gerçek bir standardizasyon sağlanmamış olabilir.

MPC hesaplanırken ailede diyabet öyküsü varlığı ailelerden alınmış tıbbi bir belge veya sonuç ile teyit edilememiştir.

Olası MODY vakalarımıza yeni tanı konduğu dönemde uygulanan insülinler MPC puanında ciddi düşmeye yol açmış olabilir.

Vakalarımızın her birine genetik analiz yapılarak öne sürülen cut off değerler hakkında daha kesin hükümler verilebilir.

## ÖZET

**Amaç:** Kliniğimizde diyabet tanısıyla izlenmekte olan hastalar arasında klinik ve laboratuvar olarak MODY şüphesi yüksek olan olguların genetik analiz için aday olarak belirlenmesi, rezervi olan Tip 1DM'li vakaların belirlenmesinde idrar cpeptit/kreatin oranının kullanılması (UCPCR) ve diyabetli olgularımız arasında MODY sıklığını saptamak, ülkemiz şartlarında MODY Probabilty Calculator (MPC) modelinin kullanılabilirliğini göstermek amacıyla planlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya, Kocaeli Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet polikliniğinden takipli, hiperglisemi tanısı ve sınıflandırılması ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) 2011 konsensusuna göre yapıp diyabet tanısı almış hastalar dahil edildi (n 640). Toplam 640 olgu içerisinde 232 diyabetli çocuk ve ergen çalışma grubumuzu oluşturdu; Klinik olarak tip 2 DM tanısıyla izlenmekte olan olgular (n:11), MODY ön tanısıyla izlenmekte olan (n:39) ve tipik tip 1 DM olmayan (n:30) diyabetli çocuk ve adölesanların yanı sıra tipik Tip 1DM semptomları gösteren ve Tip 1 DM tanısıyla izlenmekte olan 152 olgu çalışmaya dahil edildi. Tip 1 DM'li vakalardan 3 yılı geçtiği halde rezerv insülini olan (n 25) vaka ve yukarıda sayılan diğer 3 grup çalışma kapsamında değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen gruplar; (rezervi olan Tip1 DM n 25, Tip 2 DM n11 ve sınıflandırılmayan n 30, olası MODY n 39 ile) arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede vakaların tanı anındaki kan şekeri, tanı HbA1c ve tanı C peptit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Çalışmamızın amaçlarından olan MPC (MODY öngörü puanı) kullanılabilirliğini değerlendirmek açısından 4 grup arasında MPC puanları karşılaştırıldığında olası MODY grubunda belirgin yüksek olmak üzere (ortalama:  $70 \pm 16$ ) anlamlı fark saptandı ( $p=0,01$ ). Çalışmamızda  $MPC \geq 62$  puan ve üzeri alındığında %95 sensitivite ve % 94 spesifite ile vakaların MODY olabileceğini öngördük ancak bu vakalar altın standart olan genetik analiz ile desteklenmediği için bulunan sayıyı cut off değeri olarak kullanamadık.

Vakaların insülin rezerv belirteci olan UCPCR değerleri arasında da istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0,01$ ) ve MPC ( $>40$ ) puanı ile UCPCR( $\geq 0,2$ nmol/mmol) birlikte kullanıldığında vakaların %94 duyarlılık ve %90 özgüllüklü seçilebileceğini saptadık. MODY olabilecek vakaların belirlenmesinde tanı yılından bağımsız UCPCR $\geq 0,58$ nmol/mmol alındığında ise %80duyarlılık ve %80 özgüllükle vakaların MODY olabileceğini öngördük. Ancak MPC de olduğu gibi altın standart olan genetik analiz ile tanıları kesinleşmediği için bu değeri de cut off olarak kullanamadık Gruplar arasında HsCRP değerleri arasında fark saptanmaz iken ( $p=0,67$ ) özellikle Tip 2DM ile MODY ayırımında kullanılabilir bir belirteç olarak değerlendirdik ( $p=0,02$ )

Özellikle rezervi olan 25 vaka kendi içinde değerlendirildiğinde hastaların 3 tanesinde MPC $\geq 40$  ve 3 tanesinde insülin ihtiyacı 0,5U/kg/g saptandı. Bu vakaların kadarı DKA ile başvurmuş ve kadarında da devam eden otoimmün süreç göstergeleri pozitif. Son konsensüslerde 3 yılı geçtiği halde rezervi olan vakaların genetik analize yönlendirilmeleri önerilmiş olup klinik ve biyokimyasal olarak MODY düşünülmesi de bu vakalar genetiğe aday hastalar olmalıdır.

**Sonuç:** Çalışmamızda ister Tip1 ister tip 2 DM tanısıyla izlensin ya da belli bir diyabet sınıfına sokulmasın, hastalar hekimde klinik şüphe oluşturuyorlar ise tahmin edilenden daha sık görülen MODY açısından (tipik klinik özellikleri karşılama da ) değerlendirilip genetik analize aday hasta olarak seçilmelidirler sonucu çıkmıştır. Bu seçimde rezerv insülin varlığı tip 1 DM'li vakalarda oldukça önemli bir belirteçtir.

## ABSTRACT

Maturity Onset Diabetes of the Young represents as a rare cause of diabetes, commonly misdiagnosed as Type 1 or Type 2 Diabetes and some patients are treated with insulin incorrectly. Common reason for misdiagnosis are in physician's awareness and restrictions in performing genetic testing because genetic testing is expensive and not widely used so when determining which patient should be tested is required careful consideration. Although when patients are referred to genetic laboratory, 50% of whom diagnosed as MODY. Physician's might select patients for analyses with medical diagnostic decisions models, having particular condition based on their clinical characteristics. This model should be inexpensive, noninvasive and easy to apply for objective determining patients. In this study we aimed to determining probable MODY candidates and to send genetic screening. For this purpose we have used values of MPC, UCPCR and HsCRP for select more properly and we aimed to predict the effectiveness of criterias

In our study, 232 out of 640 patients diagnosed according to ISPAD consensus 2011 were selected from Kocaeli University Pediatric Endocrinology Department (all diabetic cases n 640). Patients with Type 2 diabetes diagnosed clinically and supported ADA (n:11), suspected MODY patients (n:39) and unlike the cases of both Type 1 or 2 DM clinically (n 30) and also patients clinically labelled type 1 diabetes were evaluated which diagnose duration over 3 years to find (n 152). From 152 patients 25 subject had significant residual of beta cell function. Patients were divided 4 groups.

Groups were compared for MPC ve UCPCR in Type 1 DM with reserv mean MPC  $11 \pm 20$ , UCPCR  $0,7 \pm 0,68 \text{ nmol/mmol}$ , in type 2 DM MPC  $40 \pm 36$  UCPCR  $2,1 \pm 1,5 \text{ nmol/mmol}$  and non type 1-2 group mean MPC  $32 \pm 32$  UCPCR  $1,5 \pm 1,9 \text{ nmol/mmol}$  and in suspected MODY group mean MPC  $70 \pm 16$  UCPCR  $1,6 \pm 1,4 \text{ nmol/mmol}$  were detected respectively. MPC ve UCPCR values had significantly different in groups but HsCRP values had no significantly different for

each groups. In clinically labeled type 1 patients were divided according to beta cell function and serum stimulated C peptide, MPC and UCPCR values significantly high in group with residual beta cell function. Strong family history for diabetes in 40%, MPC were over 40 score in 12% and insulin requirement were under 0,5U/kg/g in 12% also DKA were seen in 40% patients with reserve at diagnosis.

We proposed that all patients with C-peptide positive diabetes, 3 years after diagnose for those assume type 1 DM, should be considered to send analyses for MODY. We recommended to use UCPCR to detect patients with beta cell function. When MPC and UCPCR used together power of determining will be increased but clinic suspicion is still valuable to select MODY patients although without all diagnostic criteria.





## KAYNAKLAR

- [1]. American Diabets Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus .Diabetes Care.; 34 Suppl 1:S62-9, 2011.
- [2]. Hirtzlin I, Fagot-Campagna A, Girard-Le Gallo I, Vallier N, Poutignat N, Weill A, Le Laidier S. Screening for diabetes in France: Data from the 2000-2001 cohort of the national medical insurance system. Rev Epidemiol Sante Publiq, 52(2);119-26, 2004.
- [3]. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group Diabetes Care.; 23(10):1516-26, 2000.
- [4]. Ayhan Abacı, Ece Böber ve Atilla Büyükgebiz. Tip1 Diyabet. Güncel Pediatri, 5:1-10, 2007.
- [5]. Gillespie KM.CMAJ.Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. 2006 Jul 18;175(2):165-70.
- [6]. Lukacs K, Hosszufalusi N, Dinya E, Bakacs M, Madacsy L, Panczel P The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. Diabetologia. 2012 Mar;55(3):689-93.
- [7]. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S Assessment of abnormal glucose homeostasis and insulin resistance in Turkish obese children and adolescents Diabetes Obes Metab. 2007 May;9(3):304-10.
- [8]. Gungor N, Arslanian S. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: treatment implications. Treat Endocrinol. 2002;1(6):359-71.
- [9]. Arslanian S Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. Horm Res. 57 Suppl 1:19-28, 2002.
- [10]. Arslanian SA, Bacha F, Saad R, Family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and an impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth. Diabetes Care, 28(1):115-9, 2005.
- [11]. Nathaline Clarck ve arkadaşları..Care of children and Adolescent with type 1 Diabtes ADA Diabetes Care, 28:186-190, 2005.

- [12]. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, Sakuta R, Suzuki Y, Tanabe Y, Sakura H, Awata T, Goto Y, et al A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med.* 1994 Apr 7;330(14):962-8.
- [13]. A structurally abnormal insulin causing human diabetes. Tager H, Given B, Baldwin D, Mako M, Markese J, Rubenstein A, Olefsky J, Kobayashi M, Kolterman O, Poucher R. *Nature*, 13;281(5727):122-5,1979.
- [14]. Taylor SI. Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *N Engl J Med.* 41(11):1473-90, 1992.
- [15]. Boutzios G, Livadas S, Marinakis E, Opie N, Economou F, Diamanti-Kandarakis Endocrin and metabolic aspects of the Wolfram syndrome. *Endocrine.* 2011 Aug;40(1):10-3.
- [16]. Murphy, R., Ellard, S. & Hattersley, A.T. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 2008, 4,200–213.
- [17]. Fajans, S.S., Bell, G.I. & Polonsky, K.S. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *New England Journal of Medicine*, 345, 971–980, 2001.
- [18]. Hattersley, A.T. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabetic Medicine*; 2000, 15, 15–24.
- [19]. Shields, B.M., Hicks, S., Shepherd, M.H. et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*, 53, 2504–2508, 2010.
- [20]. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med.*; 43(170):339–357, 1974.
- [21]. Shepherd M, Ellis I, Ahmad AM, et al. Predictive genetic testing in maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabet Med.*, 18(5):417–421, 2001.
- [22]. 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):2504–2508.
- [23]. Porter JR, Rangasami JJ, Ellard S, et al. Asian MODY: are we missing an important diagnosis? *Diabet Med.* 2006;23(11):1257–1260.

- [24]. Hattersley A. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity, *Diabetic Medicine*, 1998;15:15-24
- [25]. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(9):1028–1033.
- [26]. Bellanne-Chantelot C, Levy DJ, Carette C, Saint-Martin C, Riveline JP, Larger E et al. Clinical Characteristics and Diagnostic Criteria of Maturity-Onset Diabetes Of The Young (MODY) due to Molecular Anomalies of the HNF1A Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1346–E1351
- [27]. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia*. 2002 Jun;45(6):798-804.
- [28]. Tillil H, Köbberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes*. 1987 Jan;36(1):121-5
- [29]. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, *J Clin Endocrinol Metab*. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group, 1999 May;84(5):1534-9
- [30]. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am.*, 2005 Dec;52(6):1579-609.
- [31]. Stefan S. Maturity onset Diabetes of the Young. *Diabetologica* 1998;5:579-606
- [32]. Frayling TM, Bulamn MP, Ellard S, et al. Mutations in the hepatocytenuclear factor-1alpha gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the UK. *Diabetes*. 1997;46(4):720–725.
- [33]. Kaisaki PJ, Menzel S, Lindner T, et al. Mutations in the hepatocytenuclear factor-1alpha gene in MODY and early-onset NIDDM: evidence for a mutational hotspot in exon 4. *Diabetes*, 1997;46(3):528–535.
- [34]. Lehto M, Wipemo C, Ivarsson SA, et al. High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes. *Diabetologia*, 1999;42(9):1131–1137.

- [35]. Gragnoli C, Cockburn BN, Chiaramonte F, et al. Early-onset type II diabetes mellitus in Italian families due to mutations in the genes encoding hepatic nuclear factor 1 alpha and glucokinase. *Diabetologia*, 2001;44(10):1326–1329.
- [36]. Costa A, Bescos M, Velho G, et al. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(4):380–386.
- [37]. McKinney JL, Cao H, Robinson JF, et al. Spectrum of HNF1A and GCK mutations in Canadian families with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Invest Med*. 2004;27(3):135–141.
- [38]. Glucksmann MA, Lehto M, Tayber O, et al. Novel mutations and a mutational hotspot in the MODY3 gene. *Diabetes*. 1997;46(6):1081–1086.
- [39]. Iwasaki N, Oda N, Ogata M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha/MODY3 gene in Japanese subjects with early- and late-onset NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(9):1504–1508.
- [40]. Xu JY, Dan QH, Chan V, et al. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young in Chinese patients. *Eur J Hum Genet*. 2005;13(4):422–427.
- [41]. 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(14):2216–2224
- [42]. Stride A, Ellard S, Clark P, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1751–1756.
- [43]. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*. 2002;45(3):427–435.
- [44]. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*. 1998;41(4): 467–473.
- [45]. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med*. 2010;27(2):157–162

- [46]. Pearson ER. HDL cholesterol: differentiating between HNF1A MODY and type 2 Diabetes 2003;20(S22):S2-S3
- [47]. Heiervang E, Folling I, Sovik O, et al. Maturity-onset diabetes of the young. Studies in a Norwegian family. *Acta Paediatr Scand*. 1989;78(1):74–80.
- [48]. Sovik O, Njolstad P, Folling I, Sagen J, Cockburn BN, Bell GI. Hyperexcitability to sulphonylurea in MODY3. *Diabetologia*. 1998;41(5):607–608.
- [49]. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corrall 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):543–545.
- [50]. Shepherd M, Pearson ER, Houghton J, Salt G, Ellard S, Hattersley AT. No deterioration in glycemic control in HNF-1alpha maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3191–3192
- [51]. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med*. 2009;26(4):437–441.
- [52]. Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, Sarelin L, Groop LC. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care*. 2006;29(2):189–194.
- [53]. Matschinsky FM. Evolution of the glucokinase glucose sensor paradigm for pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 1993;36(11): 1215–1217.
- [54]. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*. 2002;45(3):427–435.
- [55]. 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(2):217–224.
- [56]. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Colclough K, Hattersley AT. Microvascular complication risk in patients with 50 years of moderate hyperglycaemia: are target ranges for glycaemic control appropriate? Abstract A77. *Diabet Med*. 2011;28(S1):2.

- [57]. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:33–42.
- [58]. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, Sturley RH, MacLeod KM. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 2001;185(1):240–241.
- [59]. Malecki MT, Yang Y, Antonellis A, Curtis S, Warram JH, Krolewski AS. Identification of new mutations in the hepatocyte nuclear factor 4alpha gene among families with early onset Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999;16(3):193–200.
- [60]. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*. 2005;48(5):878–885.
- [61]. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*. 2007;4(4):e118.
- [62]. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*. 1993;16(9):1254–1261.
- [63]. Coffinier C, Thepot D, Babinet C, Yaniv M, Barra J. Essential role for the homeoprotein vHNF1/HNF1beta in visceral endoderm differentiation. *Development*. 1999;126(21):4785–4794
- [64]. Ulinski T, Lescure S, Beaufils S, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):497–503.
- [65]. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med*. 6 2004;140(7):510–517.
- [66]. Ulinski T, Lescure S, Beaufils S, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):497–503.
- [67]. Weber S, Moriniere V, Knuppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal

- hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2864–2870.
- [68]. Tattersall RB Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* (1974) 43:339–357
- [69]. Tattersall RB, Fajans SS A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*, 1975 24:44–53.
- [70]. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP et al Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes* 50(Suppl 1): ,2001, S94–S100
- [71]. Lenderman H. Is maturity-onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? *Lancet* 1995; 345:648
- [72]. Gill-Carey O, Shields B, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT (Finding a glucokinase mutation alters patient treatment. *Diabet Med* 2007. 24(Suppl 1):6
- [73]. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362:1275–1281
- [74]. Ellard S, Colclough K., Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat* 27:854–869, 2006.
- [75]. Cockburn BN, Bermano G, Boodram LL et al Insulin promoter factor-1 mutations and diabetes in Trinidad: identification of a novel diabetes-associated mutation (E224K) in an Indo- Trinidadian family. *J Clin Endocrinol Metab*, 89:971–978, 2004.
- [76]. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D et al, Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 54:3126–3132, 2005.
- [77]. Raeder H, Johansson S, Holm PI et al Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet*, 38:54–62, 2006.

- [78]. Feigerlova E, Pruhova S, Dittertova L et al Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 165:446–452, 2006.
- [79]. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T et al The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*, 45:427–435, 2002.
- [80]. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 19:268–270, 1998.
- [81]. Ellard S, Beards F, Allen LIS et al A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia*, 43:250–253, 2000.
- [82]. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corrall RJ, Hattersley AT Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* 17:543–545, 2000.
- [83]. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ et al Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocytenuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 48:878–885, 2005.
- [84]. Fajans SS, Bell GI Macrosomia and neonatal hypoglycaemia in RW pedigree subjects with a mutation (Q268X) in the gene encoding hepatocyte nuclear factor 4alpha (HNF4A). *Diabetologia*, 50: 2600–2601, 2007.
- [85]. Pearson ER, Boj SF, Steele AM et al Macrosomia and hyperinsulinemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene, *PLoS Med* 4:e118, 2007.
- [86]. B. M. Shields & T. J. McDonald & S. Ellard & M. J. Campbell & C. Hyde & A. T. Hattersley The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes *Diabetologia* 55: 1265–1272, 2012.
- [87]. Ledermann HM Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed? *Diabetologia*, 38:1482, 1995.
- [88]. Fajans SS, Bell GI, Bowden DW, Halter JB, Polonsky KS Maturity-onset diabetes of the young. *Life Sci.*, 55:413–42, 1994.



- [89]. Owen KR, Thanabalasingham G, James TJ et al Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations. *Diabetes Care*, 33:1919–1924, 2010.
- [90]. Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 89:526–529, 2004.
- [91]. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*, 22:345–354, 1999.
- [92]. Thanabalasingham G, Shah N, Vaxillaire M et al A large multi-centre European study validates high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a clinical biomarker for the diagnosis of diabetes subtypes. *Diabetologia*, 2011, 54:2801–2810
- [93]. Neu A, Feldhahn L, Eehalt S, Hub R, Ranke MB Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: a population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0–20 years. *Pediatr Diabetes*, 2009, 10:468–473.
- [94]. W. Fendler & M. Borowiec & A. Baranowska-Jazwiecka et al Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*, 2012, 55:2631–2635.
- [95]. B. M. Shields & S. Hicks & M. H. Shepherd & K. Colclough & A. T. Hattersley & S. Ellard Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing?
- [96]. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007; 104: 17040–17045.
- [97]. 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 in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med.*, 2009; 26: 466–473.
- [98]. Reiner AP, Barber MJ, Guan Y et al Polymorphisms of the HNF1A gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha are associated with C-reactive protein. *Am J Hum Genet*, 2008, 82:1193–1201.
- [99]. Ridker PM, Pare G, Parker A et al Loci related to metabolic syndrome pathways including LEPR, HNF1A, IL6R, and GCKR associate with plasma C-

- reactive protein: the Women's Genome Health Study. *Am J Hum Genet*, 2008, 82:1185–1192
- [100]. T. J. McDonald, K. Colclough, et al Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 2011;1028-33.
- [101]. Rahmati K, Lernmark A, Becker C, Foltyn-Zadura A, Larsson K, Ivarsson SA et al. A comparison of serum and EDTA plasma in the measurement of glutamic acid decarboxylase autoantibodies (GADA) and autoantibodies to islet antigen-2 (IA-2A) using the RSR radioimmunoassay (RIA) and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits. *Clin Lab.*, 2008; 54: 227–235.
- [102]. Reiner AP, Barber MJ, Guan Y et al Polymorphisms of the HNF1A gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha are associated with C-reactive protein. *Am J Hum Genet*, 2008, 82:1193–1201
- [103]. Ridker PM, Pare G, Parker A et al Loci related to metabolic-syndrome pathways including LEPR, HNF1A, IL6R, and GCKR associate with plasma C-reactive protein: the Women's Genome Health Study. *Am J Hum Genet*, 2008, 82:1185–1192
- [104]. G. Thanabalasingham & N. Shah et al. A large multi-centre European study validates high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a clinical biomarker for the diagnosis of diabetes subtypes. *Diabetologia*, 2011, 54:2801–281.
- [105]. Owen KR, Thanabalasingham G, James TJ, et al. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations *Diabetes Care* 2010;33:1919–1924
- [106]. Clark PM. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem* 1999;36:541-564. AssayFinder.com. [www.assayfinder.com](http://www.assayfinder.com), 2009.
- [107]. Horwitz DL, Rubenstein AH, Katz AI. Quantitation of human pancreatic beta-cell function by immunoassay of C-peptide in urine. *Diabetes* 1977;26:30-35
- [108]. Huttunen NP, Knip M, Kaar ML, Puukka R, Akerblom HK. Clinical significance of urinary C-peptide excretion in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:271-7

- [109]. Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson S, Kockum I, Lernmark A., Lindblad B, Marcus C, Samuelsson U. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2012; 13: 45–50.
- [110]. Koskinen P, Viikari J, Irjala K, Kaihola HL, Seppala P. Plasma and urinary C-peptide in the classification of adult diabetics. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 655–663
- [111]. P. Bowman, T. J. McDonald, B. M. Shields, et al Validation of a single-sample urinary C-peptide creatinine ratio as a reproducible alternative to serum C-peptide in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, Volume 29, issue 1 2012;. 90-93.
- [112]. Rolla AR, Rakel RE. Practical approaches to insulin therapy for type 2 diabetes mellitus with premixed insulin analogues. *Clin Ther* 2005; 27: 1113–1125.
- [113]. Besser REJ, Shields BM, Hammersley SE, Colclough K, McDonald TJ, Gray Z, Heywood JJN, Barrett TG, Hattersley AT. Home urine C-peptide creatinine ratio testing can identify type 2 and MODY in pediatric diabetes. *Pediatric Diabetes* 2012.
- [114]. Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Random C-peptide in the classification of diabetes. *Scand J Clin. Lab Invest* 2000; 60: 687–693.
- [115]. Besser RE, Shepherd MH, McDonald TJ et al. Urinary C-peptide creatinine ratio is a practical outpatient tool for identifying hepatocyte nuclear factor 1- $\alpha$ /hepatocyte nuclear factor 4- $\alpha$  maturity-onset diabetes of the young from long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 286–291.
- [116]. Besser R.E.J., Shields B.M., Hammersley S.E., Colclough K., McDonald T.J., Gray Z, Heywood JJN, Barrett TG, Hattersley AT. Home urine C-peptide creatinine ratio testing can identify type 2 and MODY in pediatric diabetes. *Pediatric Diabetes* 2013; 4(3): 181-188
- [117]. B. M. Shields & S. Hicks & M. H. Shepherd & K. Colclough & A. T. Hattersley & S. Ellard Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologica*, 2010; 25: 4-8
- [118]. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J & Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Medicine*, 2007, 4, e118.

- [119]. Fajans SS & Bell GI. Macrosomia and neonatal hypoglycaemia in RW pedigree subjects with a mutation (Q268X) in the gene encoding hepatocyte nuclear factor 4alpha (HNF4A). *Diabetologia*, 2007, 50, 2600–2601.
- [120]. Kapoor RR, Locke J, Colclough K, Wales J, Conn JJ, Hattersley AT, Ellard S & Hussain K. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes*, 2008, 57, 1659–1663.
- [121]. Ellard S & Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young. *Human Mutation*, 2006, 27 854–869.
- [122]. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HA, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Clark PM, Lebl J, Pedersen O, Ellard S, Hansen T & Hattersley AT. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*, 2005, 48 878–885.
- [123]. S E Flanagan, R R Kapoor, G Mali. et al. Diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations *European Journal of Endocrinology*, 2010, 162 987–992.
- [124]. Jana Urbanová et al. Should the Negativity for Islet Cell Autoantibodies Be Used in a Prescreening for Genetic Testing in Maturity-Onset Diabetes of the Young? The Case of Autoimmunity-Associated Destruction of Pancreatic  $\beta$ -Cells in a Family of HNF1A-MODY Subjects *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:279–284
- [125]. Nicoletti F, Gomis R, Conget I: Clinical characteristics, beta-cell function, HLA class II and mutations in MODY genes in non-paediatric subjects with type 1 diabetes without pancreatic autoantibodies. *Diabet Med* 2005;22: 137–146.
- [126]. Calcaterra V, Martinetti M, Salina A, Aloisi C, Larizza D: The coexistence of type 1 diabetes, MODY2 and metabolic syndrome in a young girl. *Acta Diabetol* 2012;49:401–404.
- [127]. Miura J, Sanaka M, Ikeda Y, Watanabe C, Nakagami T, Iwasaki N, Uchigata Y, Takahashi C, Omori Y, Iwamoto Y: A case of type-1 diabetes mellitus formerly diagnosed as maturity-onset diabetes of the young (MODY) carrying suggestive MODY3 gene. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 38: 139–141.

- [128]. Bowden SA, Hoffman RP: Triple diabetes: coexistence of type 1 diabetes mellitus and a novel mutation in the gene responsible for MODY3 in an overweight adolescent. *PediatrDiabetes* 2008; 9: 162
- [129]. DCCT Research group. Effect of age duration and treatment of insulin dependent diabetes on residual beta cell function : Observation during eligibility testing for the DCCT . *J.clin Endocrinol Metab* 1987; 65:30-36
- [130]. Gaya T et al. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the Young. *BMJ* 2011, 343 :6044
- [131]. Gaya T, Karen Fisher, 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 35:1206-1212
- [132]. Fotini K, Kavvoura<sup>1,2</sup>, MD, PhD, Katharine R Owen<sup>1,2</sup>, MBChB, MD Maturity Onset Diabetes of the Young: Clinical Characteristics, Diagnosis and Management. *Pediatric Endocrinology Reviews*. January 2013 Volume 10. 218 No 2
- [133]. S.Ellard et al EMQN MODY Group, Best Practise Guideline for the molecular genetic Diagnosis of MODY. *Diabetologica* 2008 51;546 -553
- [134]. Besser REJ, Shields BM, Hammersley SE, Colclough K, McDonald TJ, Gray Z, Heywood JJN, Barrett TG, Hattersley AT. Home urine C-peptide/creatinine ratio testing can identify type 2 and MODY in pediatric diabetes. *Pediatric Diabetes* 2012.
- [135]. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 1265–1272.
- [136]. Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2011; 13: 45–50.
- [137]. Dahlquist G, Blom L, Holmgren G et al. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0–14 years a six-year prospective study. *Diabetologia* 1985; 28: 802–808.
- [138]. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M et al. Characteristics of adolescents and youth with recent onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 159–167.

[139]. Diabetes Mellitus in Children Pediatric Clinic of North America volume;  
52:2005:121-127.

[140]. Stepanka P, Petra Dusatkova Jan Leb et al. Two cases of Diabetic  
Ketoacidosis in HNF1A MODY linked to severe Dehydration. Diabetes Care 2013  
;22

