

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**GENÇLİKTE ORTAYA ÇIKAN ERİŞKİN TİP
DİYABET (MODY) TANISI İLE İZLENEN
ÇOCUKLARDA YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ
YÖNTEMİ İLE TANIMLANMIŞ TÜM
GENLERİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. AHMET ANIK
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

İZMİR - 2014

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**GENÇLİKTE ORTAYA ÇIKAN ERİŞKİN TİP
DİYABET (MODY) TANISI İLE İZLENEN
ÇOCUKLARDA YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ
YÖNTEMİ İLE TANIMLANMIŞ TÜM
GENLERİN ARAŞTIRILMASI**

DR. AHMET ANIK
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZDANIŞMANI
PROF. DR. ECE BÖBER

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 99.3456.23 sayı ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 DİABETES MELLİTUS	6
2.1.1 Diabetes Mellitus Tanımı	6
2.1.2 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	6
2.1.3 Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması	7
2.2 TİP 1 DİABETES MELLİTUS	10
2.3 TİP 2 DİABETES MELLİTUS	11
2.4 MONOGENİK DİYABET	12
2.4.1 Monogenik Diyabet Sınıflandırma	12
2.4.2 Monogenik Diyabet Fizyopatolojisi	12
2.4.2.1 İnsülin Sekresyonunun Fizyolojisi	12
2.4.2.2 Monogenik Diyabetlerde Gözlenen Fizyopatoloji	13
2.4.3 MODY	14
2.4.3.1 MODY Tarihçesi	14
2.4.3.2 MODY Genetiği	15
2.4.3.3 MODY Spesifik Alt Tipleri ve Özellikleri	18
2.4.3.3.1 HNF4A-MODY (MODY-1)	18
2.4.3.3.2 GCK-MODY (MODY-2)	18
2.4.3.3.3 HNF1A-MODY (MODY-3)	20
2.4.3.3.4 PDX1(IPF1)-MODY (MODY-4)	21
2.4.3.3.5 HNF1B-MODY (MODY-5)	21
2.4.3.3.6 NEUROD1-MODY (MODY-6)	22

	Sayfa
2.4.3.3.7 KLF11-MODY (MODY-7)	22
2.4.3.3.8 CEL-MODY (MODY-8)	23
2.4.3.3.9 PAX4-MODY (MODY-9)	23
2.4.3.3.10 INS-MODY (MODY-10)	24
2.4.3.3.11 BLK-MODY (MODY-11)	24
2.4.3.3.12 Diğer-MODY Nedenleri	24
2.4.3.4 MODY'de Tedavi	25
2.4.3.5 MODY'de Prognoz	26
2.4.3.6 MODY'de Genetik Tanının Önemi	26
2.4.3.7 MODY'de Tanı	28
2.4.3.7.1 Genetik Testler	28
2.4.3.7.2 Genetik Dışı Testler	29
2.4.4 Neonatal diyabet	30
2.4.5 Mitokondriyal Diyabet	33
2.4.6 Ne Zaman Monogenik Diyabet Düşünülmeli?	35
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	36
3.1 Araştırma Tipi ve Yeri	36
3.2 Hastaların Seçimi	36
3.2.1 Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	36
3.2.2 Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri	37
3.3 Araştırmanın Genel Planı	37
3.4 Genetik Çalışmalar	38
3.4.1 Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	38

	Sayfa
3.4.2 DNA İzolasyonu	39
3.4.3 Primerlerin tasarımı	40
3.4.4 Çalışma stratejisi	40
3.4.5 PCR Optimizasyonu	40
3.4.6 Yeni Nesil Dizi Analizi	42
3.4.7 Yığınların oluşturulması (Cluster Generation)	47
3.4.8 Dizileme	47
3.4.9 Analiz	47
3.4.10 Sanger Dizi Analizi	48
3.5 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	49
4. BULGULAR	50
4.1 Klinik Bulgular	50
4.2 Genetik Bulgular	53
4.2.1 <i>GCK</i> Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	54
4.2.2 <i>GCK</i> Mutasyonu Saptanan Hastaların Genetik Özellikleri	56
4.2.3 <i>HNF1B</i> Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özellikleri	60
4.2.4 <i>HNF1A</i> Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özellikleri	63
4.2.5 <i>IPF1(PDX1)</i> Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özellikleri	63

	Sayfa
4.2.6 <i>PAX4</i> Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özellikleri	64
4.2.7 <i>INS</i> Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özellikleri	65
4.2.8 <i>BLK</i> Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özellikleri	66
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	84
7. KAYNAKLAR	85

TABLO LİSTESİ	Sayfa
Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	6
Tablo 2. Normal, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı tanısında kullanılan plazma glukoz değerleri	7
Tablo 3. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması	8
Tablo 4. MODY alt tipleri: gen mutasyonları, patofizyoloji ve klinik bulgular	17
Tablo 5. Çocuklarda T1DM, T2DM ve MODY'nin Klinik Özellikleri	27
Tablo 6. Kalıcı neonatal diyabete neden olan genler ve klinik özellikleri	32
Tablo 7. PCR optimizasyonu reaksiyon koşulları	41
Tablo 8. PCR optimizasyonu termal döngü koşulları	41
Tablo 9. Yeni nesil dizi analizi için kullanılan malzemeler	43
Tablo 10. Yeni nesil dizi analizi için kullanıcı tarafından sağlanan malzemeler	44
Tablo 11. Hastaların tanı anındaki antropometrik verileri	51
Tablo 12. Hastaların tanı anındaki laboratuvar özellikleri	52
Tablo 13. GCK-MODY hastalarının antropometrik ve laboratuvar özellikleri	55
Tablo 14. GCK mutasyonu tespit edilen hastaların klinik ve genetik özellikleri	59
Tablo 15. <i>HNF1B</i> mutasyonu tespit edilen hastaların klinik ve genetik özellikleri	62
Tablo 16. MODY+ ve MODY- Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	67

ŞEKİL LİSTESİ	Sayfa
Şekil 1. Pankreas beta-hücresinin şematik görünümü	13
Şekil 2. Monogenik diabetes mellitusa neden olan genlerin lokasyonları ve pankreas beta-hücresinde etkilenen proteinler	14
Şekil 3. Mitokondriyal DNA ve mutasyonlarının şematik görünümü	33
Şekil 4. Monogenik diyabetin tanı ve tedavi akış şeması	34
Şekil 5. Flow Cell (Illumina)	43
Şekil 6. Hastaların mutasyonlara göre dağılımı	53

KISALTMALAR

ABCC8	ATP-Binding Cassette, Subfamily C, Member 8
ADA	American Diabetes Association
ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
BLK	B-Lenfosit Kinaz
Ca⁺⁺	Kalsiyum
CEL	Carboxyl Ester Lipase
dbSNP	The Single Nucleotide Polymorphism
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDTA	Etilenediaminetetraasetik asit
EIF2AK3	Ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 2-alfa kinaz 3
FOXP3	Forkhead box P3
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz
GCK	Glukokinaz
GLIS3	Kruppel-like zinc finger transkripsiyon faktörü, Gli similar 3
GLUT2	Glucose transporter 2
GNDM	Geçici Neonatal Diabetes Mellitus
GWAS	Genome Wide Association Studies
HbA1c	Glikozile hemoglobin
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HGMD	Human Genome Mutation Database

HLA	İnsan Lökosit Antijeni
hs-CRP	Yüksek duyarlılıklı (high sensitive) CRP
HNF1A	Hepatosit Nükleer Faktör-1 α
HNF1B	Hepatosit Nükleer Faktör-1 β
HNF4A	Hepatosit Nükleer Faktör-4 α
IA-2	Tirozin fosfataz proteine karşı gelişen antikorlar
ICA	Adacık hücre sitoplazmik otoantikorları
INS	İnsülin
IPF1	Insulin promoter factor-1
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
K_{ATP}	ATP-bağımlı potasyum kanalını
KCNJ11	Potassium Channel, Inwardly Rectifying, Subfamily J, Member 11
Kir6.2	K-inward rectifier 6.2
KLF-11	Krueppel-like Factor 11
KNDM	Kalıcı Neonatal Diabetes Mellitus
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MIDDM	Mitokondriyal diyabet ve sağırlık
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MODYX	Tanımlanmamış genlerin mutasyonu sonucu ortaya çıkan MODY
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
mtDNA	Mitokondriyal DNA
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NEUROD1	Neurogenic Differentiation 1

OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PAX-4	Paired Box Gene 4
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDX1	Pancreatic and Duodenal homeobox 1
PTF1A	Pankreatik transkripsiyon faktör 1A
RFX6	Regülatüvar faktör –box bağlayıcı ailenin üyesi
SDS	Standart deviasyon skoru
SIFT	Sorting Intolerant From Tolerant
SLC2A2	Solute carrier family (glukoz taşıyıcı) member 2
SLC19A2	Solute carrier family (tiamin taşıyıcı) member 2
SUR1	Sulfonilüre reseptörü 1
TGF-β	Tümör Büyüme Faktörü- β
T1DM	Tip 1 diabetes mellitus
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
ZnT8	Çinko taşıyıcısına karşı gelişen otoantikorlar

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tezin planlanması, hazırlanması ve yazılması sürecinde yol göstericiliği ve yardımları için danışmanım Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Başkanı hocam sayın Prof. Dr. Ece Böber'e,

Başta istatistiksel analizler olmak üzere bilimsel desteğini esirgemeyen hocam sayın Doç. Dr. Ayhan Abacı'ya,

Çalışmaya dahil ettikleri hastaları ile bu tezin yapılabilmesini sağlayan Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinden sayın Prof. Dr. Behzat Özkan ve Uzm. Dr. Hüseyin Anıl Korkmaz'a, Gülhane Askeri Tıp Akademisinden sayın Doç. Dr. Ediz Yeşikaya ve Uzm. Dr. Erkan Sarı'ya, ve Denizli Devlet Hastanesinden sayın Uzm. Dr. Ayça Altıncık'a,

Yeni nesil dizi analizi yöntemi ile mutasyonların tespiti ve yorumlanması konusunda sayın Doç. Dr. Serdar Ceylaner'e,

Tezin yürütülmesinde sundukları eşsiz katkı için Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı hemşiresi sayın Hatice Tekeli'ye, çalışma arkadaşlarım sayın Uzm. Dr. Gönül Çatlı ve Uzm. Dr. Hale Ünver Tuhan'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet ANIK

Ocak 2014

ÖZET

Amaç ve Hipotez: Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) otozomal dominant kalıtılan ve belirgin genetik heterojenitesi olan bir diyabet tipidir. Bugüne kadar 10'dan fazla genin MODY nedeni olduğu gösterilse de hala MODY nedeni olan yeni genler tanımlanmaktadır. Genetik olarak MODY tanısını doğrulamak hasta bazlı tedavi seçimi ve genetik danışma açısından oldukça önemlidir. Güncel genetik testlerde hastanın klinik fenotipine en uygun olan gen önce taranmakta, mutasyon saptanamazsa diğer genler araştırılmaktadır. Bu yöntem hem maliyeti arttırmakta hem de zaman kaybına neden olmaktadır. Bu çalışmada, çok sayıda genin aynı anda analizinin yapılabildiği yeni nesil dizi analizi yöntemi ile klinik olarak MODY tanılı çocukların genotipinin saptanması ve fenotip ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Dört Çocuk Endokrinolojisi merkezinde MODY tanısı ile izlenmekte olan 0-18 yaş arası çocuklar çalışmaya alındı. Hastane kayıtlarından tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi. Periferik kandan DNA izolasyonu yapılarak yeni nesil dizi analizi yöntemi ile bu çocuklarda *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*, *IPF1*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS* ve *BLK* genlerinin dizi analizi yapıldı. Daha önce tanımlanmamış mutasyon saptanan hastalarda bilgisayar yazılımları ve segregasyon çalışmaları ile mutasyonun patojenitesine karar verildi.

Bulgular: Çalışmaya MODY tanısı ile izlenen 42 çocuk (ortalama tanı yaşları $10,3 \pm 4,2$ yıl; 22 erkek) alındı ve 15 hastada mutasyon saptandı (% 36). Sekiz hastada *GCK*, iki hastada *HNF1B*, birer hastada ise *HNF1A*, *IPF1*, *PAX4*, *INS* ve *BLK* mutasyonu tespit edildi. *GCK* geninde V338M, C252S ve V86A, *HNF1A* geninde C241X, *IPF1* geninde G55D, *PAX4* geninde R182C mutasyonu olmak üzere, MODY'e neden olduğu düşünülen altı yeni missense mutasyon saptandı.

Sonuç: Türk çocuklarında MODY genotipinin ilk kez araştırıldığı bu çalışmada hastaların %36'sında genetik neden saptanabilmiş ve bu hastalarda altı yeni mutasyon tanımlanmıştır. Yeni nesil dizi analizi yönteminin sağladığı maliyet ve zaman kazancı düşünüldüğünde, bu yöntem Türk toplumunda yapılacak daha geniş moleküler çalışmalarla genotipin detaylandırılmasını, ülkemize özgü değişikliklerin ortaya konmasını ve yeni mutasyonların bulunmasını sağlayabilecektir.

Anahtar kelimeler: MODY, çocukluk çağı, yeni nesil dizi analizi

ABSTRACT

Background and Aims: MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) is an autosomal dominant inherited type of diabetes with significant genetic heterogeneity. To date, there are mutations in more than ten different genes that result in the MODY phenotype and new mutations causing MODY are still being found. A genetically confirmed diagnosis of MODY allows application of individualized treatment and genetic counselling. Current genetic tests rely on selection of the appropriate gene for analysis according to the patient's phenotype and if the first results do not confirm the diagnosis mutations in other genes are being investigated. This is a time-consuming and costly process. In this study, we aimed to perform a molecular analysis of pediatric MODY patients by next-generation sequencing which enables the simultaneous analysis of multiple genes in a single test and to assess genotype-phenotype relationships.

Methods: Patients who were aged between 0-18 years and diagnosed as having MODY in four different pediatric endocrinology clinics were enrolled in the study. Clinical and laboratory features of the patients at diagnosis were obtained from medical records. Molecular analysis of *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*, *IPF1*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS* and *BLK* genes were performed on genomic DNA using next-generation sequencing. A pathogenicity for novel mutations were assessed by bioinformatic prediction softwares programs and segregation analyses.

Results: Forty-two children with a diagnosis of MODY (mean age; 10.3 ± 4.2 years, 22 males) were enrolled in the study and mutations were identified in 15 cases (36%). *GCK* mutations were detected in eight cases, *HNF1B* mutation in two, and *HNF1A*, *IPF1*, *PAX4*, *INS* and *BLK* mutations in each of five. We identified six novel missense mutations we believe causing MODY - three mutations in *GCK* (V338M, C252S and V86A), one mutation in *HNF1A* (C241X), one mutation in *IPF1* (G55D) and one mutation in *PAX4* (R182C).

Conclusion: The present study is the first to evaluate genotype of pediatric MODY patients in Turkey. The results of this study showed that (i) genetic diagnosis could be made in 36% of patients, (ii) six novel mutations were identified, and (iii) it would be possible to describe the genotype in detail, to demonstrate the alterations unique to our country, and to establish novel mutations with further larger molecular studies given that the advantages of next-generation sequencing analysis with regard to cost and time.

Keywords: MODY, childhood, next-generation sequencing

1. GİRİŞ VE AMAC

Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet [Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)], beta-hücre işlevinde monogenik kusurlar sonucu oluşan, otozomal dominant olarak kalıtılan diyabet tipi olarak tanımlanmaktadır. MODY genetik, metabolik ve klinik açıdan heterojen özellikler gösteren bir hastalık grubudur (1).

Prevalansı iyi bilinmemekle birlikte tüm diyabetli hastaların %1-2'sinin MODY olduğu tahmin edilmektedir (2). Klasik kitaplarda en sık görülen altı MODY tipi yer almaktadır. Son yıllarda MODY'e neden olduğu gösterilen yeni genler tanımlanmakta olup, son çalışmalarda MODY için 11 ayrı genden söz edilmektedir (2). Tüm bu tanısal ilerlemelerle beraber hastaların yaklaşık %10'unda mutasyon saptanamamaktadır ve bu da MODY'e neden olan ve henüz tanımlanmamış genlerin olduğunu göstermektedir (3). MODY'nin en sık görülen tipleri MODY 2 ve MODY 3 olup hastaların yaklaşık %80'ini kapsamaktadır. Ülkemizde MODY prevalansı ve tipleri ile ilgili çalışma bulunmadığından MODY'nin sıklığı ya da hangi tiplerinin daha sık görüldüğü bilinmemektedir.

Farklı genlerin MODY'e neden olması nedeni ile MODY tipleri arasında klinik, laboratuvar ve prognoz açısından farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin MODY2'de (Glukokinaz mutasyonu) hastalarda progresyon göstermeyen hafif açlık hiperglisemisi gözlenirken, transkripsiyon faktörlerinin mutasyonu sonucu ortaya çıkan MODY1 ve MODY3'te ise progressif hiperglisemi ve mikrovasküler komplikasyonlar gözlenmektedir (2). MODY klinik bulgularının diğer diyabet tiplerine benzerlik göstermesi nedeniyle, MODY hastalarının %80'inden fazlasının ya tanı alamadığı ya da yanlışlıkla Tip 1 veya Tip 2 diabetes mellitus tanısı alarak insülin kullandığı tahmin edilmektedir (4).

MODY tanısı sadece moleküler yöntemlerle, yani söz konusu genlerin genetik çalışmaları ile kesin olarak konabilmektedir. Böylece MODY gelişimine yol açan mutasyonların, bu mutasyonların klinik özelliklerinin ve genotip-fenotip ilişkisinin tanımlanması mümkün olabilmektedir. MODY tanısının moleküler olarak kesinleştirilmesi ile hem hastanın prognozu ile ilgili bilgiler edinilecek hem de öncesinde yanlışlıkla tip 1 veya tip 2 diyabet tanısı konan ve insülin tedavisi almakta olan hastalarda sülfonilüre tedavisine geçilebilecektir. Oral sülfonilüre tedavisine geçiş

ile tedavi maliyeti azalacak, insülin enjeksiyonunun olmaması ve daha az kan şekeri ölçümü nedeni ile hasta konforu iyileşecek ve daha iyi metabolik kontrol sağlanabilecektir. Moleküler tanının hastaya getirdiği avantajlar dışında, hastalığın otozomal dominant olarak kalıtılması nedeni ile risk altındaki aile bireylerinin tespiti mümkün olabilecektir. Ayrıca yeni mutasyonların tespiti insülin salınım ve etki mekanizmasını anlamada yeni ufuklar açarak tedavi için kullanılabilecek yeni ilaçların keşfine ışık tutabilecektir. Bütün bu avantajlar göz önüne alındığında MODY tanısı için genetik analiz yapılması oldukça önemlidir.

Ülkemizde MODY prevalansı ve tipleri ile ilgili yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde bulunan çalışmalarda ise bazı toplumlarda sadece sınırlı sayıda mutasyonların tarandığı çalışmalar bulunmaktadır. Yine ülkemizde de bazı üniversitelerde bilinen birkaç mutasyon incelenebilmekte olup, MODY genlerinin tamamının çalışıldığı ve yeni nesil sekanslama yöntemi ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizde MODY'e neden olan genlerin dağılımını belirlemek sonraki çalışmalardaki maliyeti düşürecek ve MODY hastalarında hangi mutasyonların öncelikle taranması gerektiği konusunda yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmada MODY gelişimine neden olduğu bilinen genlerin analizi, bu genlerdeki mutasyonların dağılımı ve özellikle de yeni tanımlanan genler başta olmak üzere genotip-fenotip ilişkisinin kurulması amaçlanmıştır.

Bu çalışmayla elde edilen verilerle, ülkeye özgün mutasyon panellerinin elde edilmesi ve bir tanı kiti oluşturulması, MODY hastalığı için ülke çapında tarama modelleri geliştirilebilmesi ve toplum bazlı tarama çalışmalarının da yapılması hedeflenmiştir. Birçok multifaktöriyel hastalıkta olduğu gibi diyabetin tek genden kaynaklanan formlarının aydınlatılması toplumdaki yaygın görülen multifaktöriyel formlarının aydınlatılmasında ilk aşama olacaktır. Bu nedenle bu çalışmadan elde edilecek veriler ışığında diğer diyabet tipleri için çalışmalar planlama olanağı olacaktır. Ayrıca, bu çalışmanın kapsamında olmamakla birlikte klinik olarak MODY kuşkusu yüksek olan, ancak herhangi bir gende mutasyon saptanmayan hasta olması durumunda da farklı çalışmalar ile MODY'e neden olan yeni bir genin keşfedilmesi söz konusu olabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes mellitus, insulin sekresyonunda ve/veya insülin etkisindeki yetersizlik sonucunda ortaya çıkan, belirgin biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkileyen kronik seyirli bir hastalıktır.

2.1.2 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabetin tanısı semptomların varlığı ve kan glukoz ölçümü temel alınarak yapılır. **Tablo 1**'de diabetes mellitusun tanı kriterleri yer almaktadır (5).

Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

- | | |
|----|---|
| 1. | Diyabet semptomlarıyla beraber plazma glukoz konsantrasyonunun günün herhangi bir saatinde ≥ 200 mg/dl olması
veya, |
| 2. | Açlık plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 126 mg/dl olması
veya, |
| 3. | Oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatinde bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması |

Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) ise normal glukoz homeostazı ile diyabet arasındaki geçiş dönemidir. Bu hastaların diyabet açısından yakın izlenmesi gerekir. Plazma glukozunun normal değerleri, BAG, BGT ve diyabet için kullanılan kriterler **Tablo 2**'de verilmiştir (5).

Tablo 2. Normal, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı tanısında kullanılan plazma glukoz değerleri

		Plazma glukozu (mg/dl)
Normal	Açlık	< 100
	OGTT, 2. saat	< 140
Bozulmuş açlık glukozu	Açlık	100 - 125
Bozulmuş glukoz toleransı	Açlık	< 126
	OGTT, 2. saat	≥ 140 ve < 200

2.1.3 Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Diabetes mellitusun etiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar hastalığın heterojen olduğunu ve sınıflamada önceki yıllarda yapılan ayırımların diabetes mellitusun bu heterojen yapısını ve özelliklerini belirtmede yeterli olmadığını göstermiştir. “American Diabetes Association” (ADA, 2008) hastalığın sınıflaması ve tanı ölçütlerini değiştirmiş ve bu sınıflama uluslararası kabul görerek yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (6). “International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes” (ISPAD, 2009) minör modifikasyonlarla sınıflamayı yayınlamıştır (**Tablo 3**) (5).

Tablo 3. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

- I. Tip 1 diyabet** (pankreas beta-hücre hasarı sonucu oluşan ve sıklıkla mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanan)
 - a. İmmün aracılıklı
 - b. İdiopatik
- II. Tip 2 diyabet** (insülin direnci ve rölatif insülin eksikliği ile insülin salınım bozukluğu ve insülin direnci arası değişken olan)
- III. Diğer spesifik tipler**
 - A. Beta-hücre fonksiyonunda genetik defektler (Monogenik diyabet)**
 1. Kromozom 12, HNF-1 α (MODY3)
 2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)
 3. Kromozom 20, HNF-4 α (MODY1)
 4. Kromozom 13, İnsülin promoter faktör-1 (MODY4)
 5. Kromozom 13, HNF-1 β (MODY5)
 6. Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6)
 7. Mitokondriyal DNA mutasyonları
 8. Kromozom 7, KCNJ11 (Kir6.2)
 9. Diğerleri
 - B. İnsülin aktivitesindeki genetik defektler**
 1. Tip A insülin direnci
 2. Leprechaunism
 3. Rabson-Mendenhall sendromu
 4. Lipoatrofik diyabet
 5. Diğerleri
 - C. Ekzokrin pankreas hastalıkları**
 1. Pankreatit
 2. Travma / pankreatektomi
 3. Neoplazi
 4. Kistik fibrozis
 5. Hemokromatozis

6. Fibrokalküloz pankreatopati
7. Diğerleri

D. Endokrinopatiler

1. Akromegali
2. Cushing sendromu
3. Glukagonoma
4. Feokromasitoma
5. Hipertiroidi
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Diğerleri

E. İlaç veya kimyasalla ilişkili

1. Vacor
2. Pentamidin
3. Nikotinik asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksit
7. β -adrenerjik agonistler
8. Tiazidler
9. Dilantin
10. α -interferon
11. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar

1. Konjenital rubella
2. Sitomegalovirüs
3. Diğerleri

G. İmmün aracılı diyabetin sık olmayan formları

1. “Stiff-man” sendromu
2. Anti-insülin reseptör antikorları
3. Diğerleri
4. Poliendokrin otoimmün eksiklikler APS I ve II

H. Diyabetle ilişkili olabilen genetik sendromlar

1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Friedreich ataksi
6. Huntington kore
7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
8. Miyotonik distrofi
9. Porfiri
10. Prader-Willi sendromu
11. Diğerleri

IV. Gestasyonel diabetes mellitus

2.2 TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Daha önce insülin-bağımlı diabetes mellitus veya juvenil diyabet olarak adlandırılan Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) pankreas beta-hücre hasarına ikincil insülin eksikliği ile karakterize diyabet tipidir. Bu hastalar yaşamı tehdit eden diyabetik ketoasidoz gibi komplikasyonları önlemek için eksojen insüline muhtaçtırlar. Hastalığın doğal seyri dört aşama içerir: (I) progressif beta-hücre hasarı sonucu insülin sekresyonunun bozulduğu preklinik dönem, (II) klinik olarak diyabetin ortaya çıkışı, (III) geçici remisyon “balayı dönemi” ve (IV) akut ve kronik komplikasyonların gözlenebildiği diyabet dönemi (7). T1DM genellikle çocukluk çağında ve ortalama 7-15 yaşları arasında gözlenirse de herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere dünyanın birçok yerinde insidansında artış gözlenmektedir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler pankreas adacık hücrelerine karşı otoimmün süreci başlatır. Bu otoimmün süreç yavaş ve ilerleyici biçimde beta-hücrelerini harap ederek insülin sekresyonunda azalmaya neden olur. T1DM vakalarında pankreasta insülin üreten hücrelere sınırlı enflamasyon (insülinitis) gösterilmiştir. Ayrıca T1DM’de klinik bulgular ortaya çıkmadan önce immünolojik olarak otoantikörler saptanabilir ve tüm bunlar T1DM’nin etiolojisinde otoimmünitenin rol oynadığının göstergesidir (8). Pankreas beta-hücrelerinde otoimmün adacık hasarının başlangıcı ve ilerlemesinde rol oynayan birkaç

otoantijen tanımlanmıştır. Bu antijenlere karşı gelişmiş otoantikörler adacık hücre sitoplazmik otoantikörleri (ICA), insülin otoantikörleri, glutamik asit dekarboksilaz otoantikörleri (anti-GAD), protein tirozin fosfataz proteine (IA-2) karşı gelişen antikörler, ve adacık hücrelerinin çinko taşıyıcısına (ZnT8) karşı gelişen otoantikörlerdir (9). T1DM tiroidit, çölyak hastalığı, multipl skleroz, ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir.

Bazı T1DM’li çocuk ve adölesanlarda beta-hücre hasarı immün aracılı değildir. Afrika veya Asya kökenlilerde gözlenen bu T1DM tipinde ketoasidoz gelişebilmekle birlikte uzun remisyon dönemi de gözlenebilmektedir (10).

2.3 TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Erişkinlerde en sık gözlenen diyabet formu olan tip 2 diabetes mellitus (T2DM) insülin etkisine direnç, buna bağlı hiperinsülinemi ve görece insülin eksikliği ile karakterizedir (11). Hedef dokularda insülin aracılı glukoz tüketimine direnç oluşur. Olağan koşullarda insülin direnci gelişmesi normoglisemiye sağlamak için pankreasın beta-hücrelerinden insülin salınımının artmasına yol açar ve hiperinsülinemi ortaya çıkar. Pankreastan insülin salınımında yeterli artış gerçekleşmediği takdirde T2DM gelişir (12).

T2DM’li çocuklar genellikle obez olup, sıklıkla insüline gereksinim göstermezler. Bazı hastalarda ağır enfeksiyonlar veya diğer stres faktörlerine bağlı ketoz gelişebilir ve bu hastalarda semptomatik hipergliseminin tedavisi için insülin gerekir. Çocukluk çağı obezitesindeki artışa paralel olarak T2DM insidansı da 10 kattan fazla artış göstermiştir. Yeni tanı diyabet olan obez Afrikalı ve Meksikalı-Amerikan adölesanların %30’unun T2DM olabileceği bildirilmektedir.

T2DM’nin ortaya çıkışı tipik olarak T1DM’ye göre daha sinsidir. T1DM hastalarından farklı olarak T2DM hastaları genellikle insülin direnci ile ilişkili kilo artışı ve halsizlik veya rutin fizik inceleme sırasında saptanan hiperglisemi ve/veya glukozüri ile başvururlar. Poliüri ve polidipsi yakınmaları rölatif olarak nadir gözlenir. Obezite dışında, fizik muayenede bir diğer önemli belirti olan akantozis nigrikans, insülin direnci ve T2DM’ye işaret eden en önemli klinik bulgulardandır (13, 14).

2.4 MONOGENİK DİYABET

2.4.1 Monogenik Diyabet Sınıflandırma

Monogenik diyabet olarak adlandırılan beta-hücre fonksiyonundaki genetik defektler tek gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan ve insülin sekresyonunun bozulması ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Tüm diyabet hastalarının %2-5'ini oluşturduğu tahmin edilen bu diyabet formu:

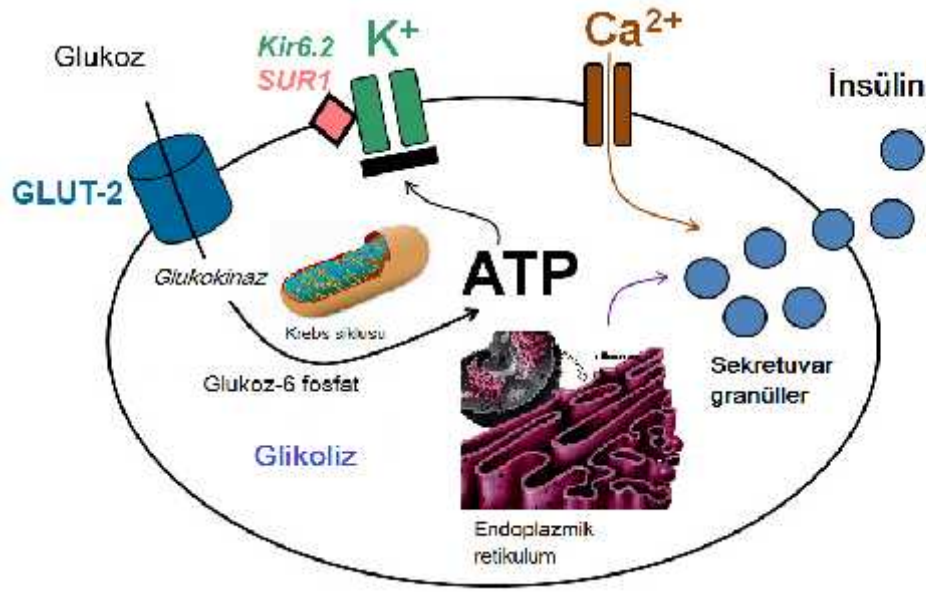
- Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet [Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)]
- Neonatal diyabet
- Mitokondriyal diyabet olarak üç ana başlıkta sınıflandırılabilir (4, 15, 16).

Monogenik diyabetler içinde en sık gözlenen tip MODY'dir (17). Bu hastalıklarda ortak patogeneze pankreas beta-hücrelerinden insülin sekresyonunda bozukluktur (15).

2.4.2 Monogenik Diyabet Fizyopatolojisi

2.4.2.1 İnsülin Sekresyonunun Fizyolojisi

Glukoz uyarısına bağlı insülin sekresyonu GLUT2 (Glucose transporter 2) aracılığıyla glukozun hücre içine alınmasıyla başlar. Glukokinaz glukozu fosfatlayarak glikolizi başlatır. Glikoliz ve mitokondrideki Krebs siklusu hücre içi adenosin trifosfat/adenosin difosfat (ATP/ADP) oranını arttırarak plazma zarındaki ATP-bağımlı potasyum kanalını (K_{ATP}) kapatır. Pankreas beta-hücresi K_{ATP} kanalı iki alt birimden oluşur: K^+ -seçici por oluşturan alt birim [Kir6.2 (K-inward rectifier 6.2)] ve düzenleyici alt birim [SUR1 (sulfonilüre reseptörü 1)]. Dört adet Kir6.2 alt birimi merkezde bir delik oluşturur ve dört adet SUR1 ile eşleşir. Dinlenim halinde iken, K_{ATP} kanalı açıktır ve plazma membran potansiyeli yaklaşık -65 mVolt'tur. Glukoz uyarısıyla artan hücre içi ATP, K_{ATP} kanalını kapatarak hücre zarını depolarize eder. Depolarizasyon voltaj bağımlı kalsiyum (Ca^{++}) kanallarını açar. Hücre içi Ca^{++} yoğunluğunun artması depo granüllerini tetikleyerek insülinin hücre dışına salgılanmasını sağlar (Şekil 1) (18).

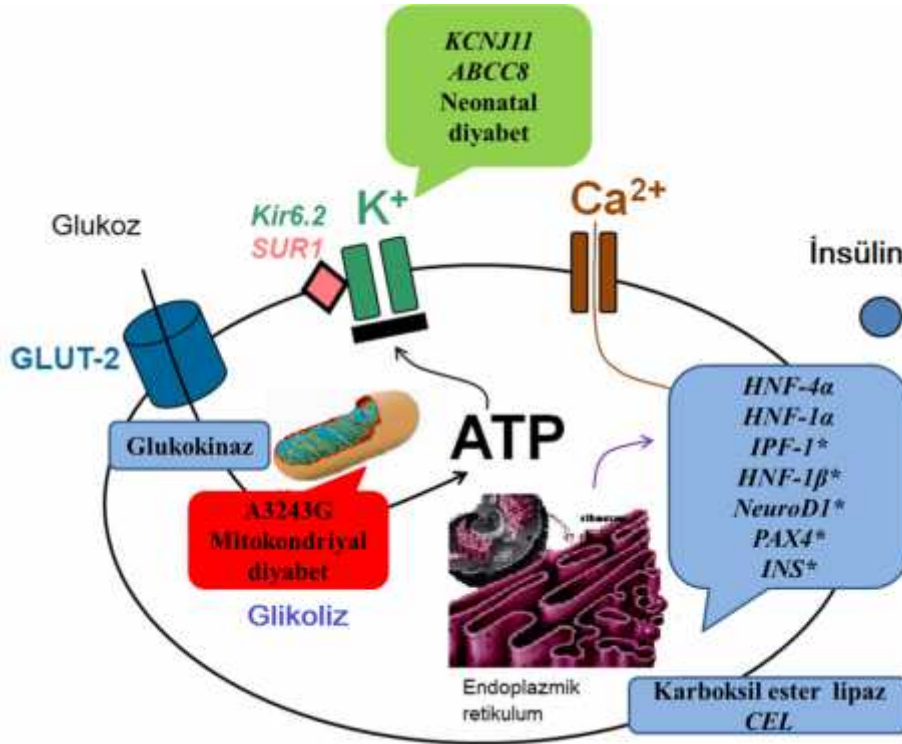


Şekil 1. Pankreas beta-hücresinin şematik görünümü: Glukoz GLUT-2 taşıyıcısı ile hücre içine girer, hücre içi ATP oranı artar, potasyum kanallarının kapanması ile membran depolarize olur, hücre içine kalsiyum iyonları girer ve ekzositoz yolu ile insülin salınır.

2.4.2.2 Monogenik Diyabetlerde Gözlenen Fizyopatoloji

Çocuklardaki monogenik diyabet sıklıkla beta-hücre kaybı veya beta-hücre disfonksiyonu sonucu insülinin sentezi, insülinin paketlenmesi, glukoz duyarlılığı ya da insülin sekresyonunu etkileyen genetik mutasyonlar sonucu oluşur (19, 20). Pankreatik transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlar, pankreas büyümesinde sorunlar, totale yakın ya da total agenezi veya insülin sentezinde azalmaya neden olabilirler ve neonatal diyabet, MODY ya da mitokondriyal diyabet olarak ortaya çıkabilirler. Pankreatik beta-hücresinde eksprese edilmeyen ancak CD4⁺ ve CD25⁺ regülatuar T lenfositlerde yer alan ve insülin sentezini etkileyen diğer mutasyonlar, tipik olarak üç aydan önce ortaya çıkan ve beta-hücrelere karşı artmış otoimmüniteye neden olurlar. İnsülin translasyon, bölünme ve paketlenmesini etkileyen mutasyonlar, beta-hücre ve granül sayısında azalmaya ve granülde daha az yoğunlukta insülin konsantrasyonuna neden olurlar. Mitokondriyal deoksiribonükleik asit'teki (DNA) fonksiyonel mutasyonlar azalmış glukoz duyarlılığına ve K_{ATP} kanallarının açık kalmasını artırarak insülin sekresyonunda azalmaya neden olurlar. Bugüne kadar insülin sekresyonunu bozarak monogenik diyabete neden olan 800'den fazla gen mutasyonu tanımlanmıştır. (15, 21, 22). Mutasyona uğrayan spesifik gene bağlı olarak beta-hücresinde insülinin sentez ve sekresyonu

değişik aşamalarda etkilenmektedir (Şekil 2). Neonatal diabetes mellitus Kir6.2 genleri, transkripsiyon faktör genleri, veya glukokinaz genlerinin mutasyonu sonucu ortaya çıkabilmektedir (23-27).



Şekil 2. Monogenik diabetes mellitusa neden olan genlerin lokasyonları ve pankreas beta-hücresinde etkilenen proteinler: MODY (mavi), mitokondriyal diyabet (kırmızı) ve neonatal diyabet (yeşil). * Aynı zamanda neonatal diyabete de neden olan genler

2.4.3 MODY

2.4.3.1 MODY Tarihçesi

MODY, nadir gözlenen ve ilk kez 1974 yılında Tattersall tarafından dominant kalıtımı tanımlanan ailesel beta-hücre disfonksiyonudur (28). Otozomal dominant kalıtılması, erken başlangıçlı olması (genellikle 45 yaşından önce tanı alması), otoimmün sürecin ve insülin direncine ait bulguların olmaması (29, 30) ve endojen insülin sekresyonunun devam etmesi MODY'nin karakteristik bulgularıdır. Literatürde 1916-1928 yılları arasında hafif hiperglisemisi olan ve sadece diyet ile kontrol edilebilen diyabet hastaları bildirilmiş, 1928 yılında dominant kalıtılan ailesel diyabet tanımlanmış, 1960'lı yıllarda hafif diabetes mellitus'u

olan hastalarda tolbutamide tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Tattersall ve ark. (28) 1974 yılında dominant kalıtım paterni gösteren ve hafif diabetes mellitusu olan bir aile bildirmiş, bir yıl sonra da “Maturity-Onset Type Diabetes of Young People” ismini ilk kez kullanarak hastalığın genetiğini ve klinik özelliklerini tanımlamışlardır (31). Moleküler genetiği 1990’lı yıllarda tanımlanmaya başlanan bu hastalıkta, 1992 yılında glukokinazın, 1996 yılında hepatosit nükleer faktör 4 α ve hepatosit nükleer faktör 1 α ’nın, 1997 yılında insülin promoter faktörün ve yine aynı yılda hepatosit nükleer faktör 1 β ’nin MODY’e neden olduğu ilk kez gösterilmiştir (2). Son yıllarda MODY’e neden olan yeni genlerin tanımlanması ile bugün için 10’dan fazla gendeki mutasyonun MODY’e neden olduğu bilinmektedir (32-37). Monogenik diyabetin en sık nedeni olan MODY’nin Avrupa’da tüm diyabet nedenlerinin %1-2’sini oluşturduğu bildirilmektedir (38). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda MODY prevalansının çocuklarda bir milyonda 45, erişkinlerde ise bir milyonda 100 kadar olduğu bildirilmiştir (4, 39). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada ise çocukluk çağında MODY prevalansının yaklaşık bir milyonda 21 olduğu hesaplanmıştır (40). Kırk beş yaşından önce tanı alan diyabet hastalarında ise %5 neden MODY olarak belirlenmiştir (41). Bununla beraber, hastaların yaklaşık %80’i yanlışlıkla T1DM veya T2DM tanısı almaktadır (4). Yakın zamanda yapılan bir çocukluk çağı çalışmasında MODY hastalarının %36’sının yanlışlıkla T1DM, %51’inin ise T2DM tanısı aldığı gösterilmiştir (40).

2.4.3.2 MODY Genetiği

Pankreas beta-hücre gelişiminde veya insülin salınımında görev alan birçok genin mutasyonu MODY’e neden olabilmektedir. Mutasyonu sonucu MODY’e neden olan bu genler: Hepatosit Nükleer Faktör-4 α (**HNF4A** [MODY 1]), Glukokinaz (**GCK** [MODY 2]), Hepatosit Nükleer Faktör-1 α (**HNF1A** [MODY 3]), Pancreatic and Duodenal homeobox 1 (**PDX1** [MODY 4]), Hepatosit Nükleer Faktör-1 β (**HNF1B** [MODY 5]), Neurogenic Differentiation 1 (**NEUROD1** [MODY 6]), Krueppel-like Factor 11 (**KLF-11** [MODY 7]), Carboxyl Ester Lipase (**CEL** [MODY 8]), Paired Box Gene 4 (**PAX-4** [MODY 9]), insülin (**INS** [MODY 10]) ve B-Lenfosit Kinaz (**BLK** [MODY11]) genidir (22, 35-37, 42-47). MODY’e neden olan yeni genler günümüzde hala tanımlanmakta ve bunların diyabet patogenezindeki rolleri araştırılmaktadır (48).

MODY'nin en sık nedenleri *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A* ve *HNF1B* genlerinin mutasyonlarıdır. İngiltere'deki MODY hastalarında bu gen mutasyonlarının sıklığı sırası ile %32, %52, %10 ve %6 olarak saptanmıştır (4, 49). Ülkeler arasında MODY nedenleri arasında saptanan farklılıklar o ülkedeki asemptomatik diyabetli bireyleri saptamaya yönelik yapılan tarama programları ile ilişkilendirilmiştir. Tarama amaçlı kan şekeri ölçümü yapılan İspanya, Fransa ve İtalya gibi ülkelerde GCK-MODY en sık neden iken, diğer genlerin mutasyonları daha az sıklıkta saptanmıştır (50). Ayrıca, MODY patogenezinde rol aldığı düşünülen, henüz tanımlanmamış birçok genin olduğu düşünülmektedir (51). **Tablo 4**'de MODY'e neden olan genler ve klinik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 4. MODY alt tipleri: gen mutasyonları, patofizyoloji ve klinik bulgular			
MODY	Gen	Patofizyoloji	Klinik Özellikleri
1	<i>HNF4A</i>	Transkripsiyon faktörü, insülin sekresyonu bozulur	Nadir (% 5); neonatal hiperinsülinemi, trigliserit düşüklüğü, mikrovasküler komplikasyonlara yatkınlık, sülfonilüreye duyarlı
2	<i>GCK</i>	Fosforilasyon defektine bağlı glukoz duyarlılığında azalma, glikojen depolarında bozulma	Sık (% 30-50); bozulmuş açlık glukozu, OGTT’de glukoz artışı <55 mg/dl; hafif diyabet, genellikle antidiyabetik tedavi gerektirmez
3	<i>HNF1A</i>	Transkripsiyon faktörü, insülin sekresyonu bozulur, progressif beta-hücre hasarı	Sık (% 30-50), penetransı yüksek; glukozüri, mikrovasküler komplikasyonlar, sülfonilüreye duyarlı
4	<i>IPF1</i>	Pankreas gelişimi bozulur, homozigotlarda pankreas agenezisi	Nadir (%1); ortalama tanı yaşı 35, oral antidiyabetik tedavi (ve insülin)
5	<i>HNF1B</i>	Transkripsiyon faktörü, insülin sekresyonu bozulur	Nadir (%5); diyabet ile birlikte ekstrapankreatik bulgular (renal kistler veya displazi, kızlarda genital anomaliler, erkeklerde azoospermi), fenotip oldukça değişken, insülin tedavisi gerektirir
6	<i>NEUROD1</i>	Beta-hücre fonksiyonlarının anormal gelişimi	Çok nadir (<1%); erişkin başlangıçlı diyabet
7	<i>KLF11</i>	Tümör süpresör gen, beta- hücrelerinin glukoz duyarlılığı azalır	Çok nadir (<1%); tip 2 diyabete benzeyen fenotip
8	<i>CEL</i>	Endokrin ve ekzokrin pankreas fonksiyonlarında bozulma (patofizyoloji?)	Çok nadir (<1%); tipik otozomal dominant kalıtmı diyabet
9	<i>PAX4</i>	Beta-hücrelerinde apoptoz ve proliferasyonu etkileyen transkripsiyon faktörü	Çok nadir (<1%); ketoasidoz olası
10	<i>INS</i>	İnsülin geninin heterozigot mutasyonu	Çok nadir (<1%); 20 yaşından önce diyabet, sülfonilüre-izlemde insülin
11	<i>BLK</i>	İnsülin sekresyonunu etkileyen heterozigot mutasyon	Çok nadir (<1%); vücut kitle indeksi arttıkça penetrans artışı

2.4.3.3 MODY Spesifik Alt Tipleri ve Özellikleri

2.4.3.3.1 HNF4A-MODY (MODY-1)

HNF4A başta karaciğer olmak üzere pankreas ve böbreklerde eksprese edilen glukoz metabolizması üzerine çeşitli yollar ile etki eden bir transkripsiyon faktörüdür (52). *HNF4A* mutasyonları tüm MODY'lerin %10 kadarını oluşturur ve bugüne kadar 173 ailede 103 farklı mutasyon tanımlanmıştır (53). Heterozigot *HNF4A* mutasyonlarının fenotipi HNF1A-MODY'e oldukça benzerlik gösterir ve *HNF1A* mutasyonu saptanamayan hastaların %10-29'unda *HNF4A* mutasyonu olduğu gösterilmiştir (54). Bununla beraber, fetal heterozigosite in utero insülin sekresyonunu arttırarak anlamlı makrozomiye (ortalama 790 gr) ve ardından nedeni bilinmeyen neonatal geçici veya uzamış hipoglisemiye neden olmaktadır (55). Bu hastalarda neonatal dönemde gözlenen hiperinsülineminin ilerleyen yıllarda hipoinsülinemi ve diyabete dönüşme zamanı ve bu dönüşümün nedeni bilinmemektedir (2). HNF4A-MODY hastalarında glukozüri olmaması ve hastalarda apolipoproteinleri (apoAII, apoCIII ve apoB) düşük saptanması HNF1A-MODY ile olan diğer farklarıdır (56).

2.4.3.3.2 GCK-MODY (MODY-2)

Pankreatik beta-hücre glukoz sensörü olarak da adlandırılan glukokinaz, glukozun uyardığı insülin salınımında anahtar düzenleyici enzim olarak görev yapar. Bugüne kadar bu gende hipoglisemi ve hiperglisemiye neden olan 600'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (57). *GCK* geninin heterozigot inaktive edici mutasyonları genellikle doğumda başlayan, progresyon göstermeyen hafif ve subklinik hiperglisemiye neden olur. Bu mutasyon sonucu pankreas beta-hücrelerinde glukokinaz aktivitesinde ortaya çıkan azalma, sırasıyla beta-hücrelerinde glukoz fosforilasyonunda ve beta-hücrelerinin glukoz duyarlılığında azalmaya ve plazma glukoz konsantrasyonu ile insülin sekresyonu arasındaki doz cevap ilişkisinde sağa doğru yer değiştirmeye yol açar. Karaciğerde de eksprese edilen glukokinaz mutasyonlarında karaciğer glikojen sentezinde azalma ve karaciğer glukoz üretiminde artış sonucu sabah açlık kan şekerinde hafif artış gözlenir (17). İnsülin sekresyonunu uyarmak için gerekli glukoz konsantrasyon eşiğinde yukarı doğru değişikliğin sonucu olarak bu hastalarda doğumdan itibaren açlık glukoz düzeylerinde hafif artış gözlenir (96-140 mg/dl). Oral glukoz tolerans testinde 120.dakikada hafif glukoz artışı gözlenir (genellikle <60 mg/dl) (58, 59) ve glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyi genellikle %8'in altındadır (60). Hastalar sıklıkla asemptomatiktir

ve genellikle de gebelik gibi durumlarda yapılan diyabet taraması ile rastlantısal olarak tanı alırlar. Asemptomatik veya rastlantısal hiperglisemisi olan çocukların %40-50'sinin GCK-MODY olduğu gösterilmiştir (61, 62). Bu çocuklar genellikle rutin incelemeler sırasında veya başka bir yakınma nedeni ile kan şekeri bakılması sonucu tanı almaktadırlar. Aile öyküsünde genellikle ebeveynlerde veya onların anne veya babasında T2DM veya gestasyonel diyabet öyküsü alınmaktadır. Hiperglisemi semptoma neden olmadığından bu çocukların ebeveynlerinde diyabet öyküsü olmayabilir ve çocuğa tanı konduktan sonra anne veya baba mutasyon taşıyıcısı ise onlarda da benzer şekilde hafif açlık hiperglisemisi saptanarak ebeveynlere tanı konabilmektedir (17, 63). Bu hastalarda hiperglisemi hafif olduğundan ve belirgin progresyon göstermediğinden mikrovasküler komplikasyonlar nadirdir (64, 65). Fransa'da yapılan bir çalışmada bu hastaların %4-6'sında proliferatif retinopati, proteinüri ve periferik nöropati geliştiği bildirilmiştir (64). Ayrıca bu hastalarda insülin veya oral hipoglisemik ajanlar ile tedavi HbA1c düzeyinde düşüşe neden olmamaktadır (65). GCK-MODY hastalarında glukoz algılamasında defekte bağlı hiperglisemi geliştiğinden bu hastalara dışarıdan düşük doz insülin verildiğinde kompensasyon amaçlı endojen insülin salınımı azalmakta ve kan şekeri değişmemektedir. Sadece suprafizyolojik dozlarda insülin verilmesi durumunda kan şekeri düşüşü gözlenmektedir (65). Bu nedenle, bu hastalarda moleküler olarak tanının doğrulanması hastaların gereksiz yere farmakolojik tedavi almasını önleyecektir. Makrovasküler komplikasyonlarla ilgili uzun süreli veri bulunmamakla birlikte bu hastalarda kardiyovasküler riskin artmadığı düşünülmektedir (66). Ancak, GCK-MODY hastalarının uzun dönem izleminde insülin direnci gelişebileceği ve bunun da metabolik kontrolü etkileyebileceği bildirilmiştir (60). İlginç olarak, GCK-MODY bebeklerin doğum ağırlığı hem bebeğin hem de ebeveynlerin GCK-MODY durumu ile ilişkilidir: Hem bebek hem de anne GCK mutasyonu taşıyorsa annenin kan şekeri artışı bebekte normal insülin sekresyonuna neden olacak ve bebeğin doğum ağırlığı normal olacaktır. Eğer bebekte mutasyon yoksa annenin hiperglisemisi bebekte insülin sekresyonunda artışa, bu da bebeğin doğum ağırlığında yaklaşık olarak 500 gr artışa neden olacaktır. Öte yandan, eğer bebeğin GCK mutasyonu babadan kalıtılır ve annede mutasyon yok ise bebeğin insülin sentezi azalacak ve bebeğin doğum ağırlığında yaklaşık olarak 500 gr azalma ile sonuçlanacaktır (67).

GCK geninin homozigot veya birleşik heterozigot inaktive edici mutasyonları kalıcı neonatal diabetes mellitus'a neden olurken, heterozigot aktive edici mutasyonları ise hiperinsülinemik hipoglisemi nedenidir (68, 69).

2.4.3.3 HNF1A-MODY (MODY-3)

HNF1A pankreas beta-hücrelerinde ve başka birçok organda eksprese edilen, beta-hücrelerinin gelişiminde görev alan bir transkripsiyon faktörüdür. *Hnf1a* geni *knockout* edilen farelerde insülin sekresyonunun bozulmasına bağlı diyabet geliştiği gösterilmiştir (70, 71). *HNF1A* mutasyonu Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya’da MODY’nin en sık nedenidir (72). En sık ekzon 4’de C nükleotid insersiyonu (Pro291fsinsC) olmak üzere 200’e yakın mutasyon bildirilmiştir (73). Heterozigot *HNF1A* mutasyonları progressif beta-hücre disfonksiyonuna neden olarak erken erişkinlik döneminde ortaya çıkan diyabete neden olmaktadır (74). *HNF1A* mutasyonlarının genetik penetransı yüksektir ve 25 yaşına kadar hastaların %63’ü, 55 yaşına kadar ise %96’sı diyabet geliştirmektedir (73, 75). Diyabetin başlangıç yaşı ile mutasyonun pozisyonu arasında ilişki vardır: Ekzon 8-10 mutasyonları ortalama 25,5 yaşında tanı alırken, ekzon 1-6 mutasyonlarında ise tanı yaşı 18 olarak saptanmıştır (75).

Çocukluk çağında ise ortalama tanı yaşı 14 yaş (4-18 yaş arası) olup, 10 yaş altında nadir olarak gözlenmektedir (76). Bu hastalarda diyabet henüz ortaya çıkmadan önceki dönemde -kan şekeri normal olsa bile- beta-hücre disfonksiyonu gözlenmektedir: *HNF1A* mutasyonu taşıyan bireylerin, mutasyon taşıyıcısı olmayanlara göre insülinojenik indeksinin daha düşük, insülin duyarlılığının artmış olduğu gösterilmiştir (77). Diyabetin erken döneminde bu hastalar ekzojen insüline bağımlı değildirler. Düşük doz insülin ile metabolik kontrolleri iyi olan bu çocuklarda insülin yapılmadığında ketoasidoz gelişimi gözlenmez (63).

Hastalığın erken dönemlerinde oral glukoz tolerans testinde ikinci saat glukoz artışı belirgindir (genellikle >90 mg/dl) (58). İlginç olarak, mutasyonu taşıyan bireylerde renal glukoz reabsorbsiyonunun bozulması nedeni ile diyabet gelişmeden önceki dönemde glukozüri gözlenir (78).

Başvuruda ciddi hiperglisemi gözlenebilmesi ve zamanla hipergliseminin daha da şiddetlenmesi nedeni ile bu hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riski T1DM ve T2DM ile benzerdir (79). Bu nedenle de bu hastalarda sıkı glisemik kontrol ve potansiyel komplikasyonlar için yakın izlem gerekmektedir. In utero beta-hücre fonksiyonlarının normal olması nedeni ile *HNF1A* mutasyonunun doğum ağırlığı üzerine etkisi yoktur (3).

2.4.3.3.4 PDX1-MODY (MODY-4)

İnsulin promoter faktör-1 (*IPF1*) olarak da bilinen *PDX-1* pankreasın gelişiminde ve pankreasta bulunan insülin, glukoz transporter-2 ve glukokinaz gibi genlerin transkripsiyonunda görev alan bir transkripsiyon faktörüdür. Farelerde *IPF1* yokluğunda pankreas agenezisi gelişmektedir. Prematür stop kodona yol açan homozigot frameshift mutasyonlar veya birleşik heterozigot mutasyonlar insanlarda pankreas agenezisine neden olmaktadır. *IPF1*'in heterozigot mutasyonları ise MODY veya T2DM gelişimi ile ilişkilidir. Bu mutasyonlar sonucu oluşan diyabet çok az ailede otozomal dominant, insülin bağımlı olmayan diyabet varlığında tanımlanmış olup çok nadirdir. Bu hastalarda şiddetli hiperglisemi ile ilişkili retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar gözlenebileceğinden bu hastalar kardiyovasküler komplikasyonlar açısından taranmalıdır (36, 80, 81).

2.4.3.3.5 HNF1B-MODY (MODY-5)

HNF1B böbrek ve genitoüriner sistem, pankreas, karaciğer, akciğer ve bağırsak gelişiminde temel rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür (82). Heterozigot mutasyonlarının MODY'e neden olduğu gösterilen bu gende bugüne kadar 65 mutasyon bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık yarısında ekzon veya tüm gen delesyonu gözlenmektedir. Böbrek tutulumu sık olmakla birlikte, renal displazi, renal kistler, renal malformasyonlar ve hipoplastik glomerülonefritik böbrek gibi heterojen bulgular gözlenebilmektedir (83). Genitoüriner anomaliler, pankreas atrofisi, karaciğer ve safra disfonksiyonu, gut ve hiperürisemi eşlik eden diğer sorunlardır (83, 84). Böbrek bulguları henüz diyabet ortaya çıkmadan önce gözlenebilen bu hastaların yarısında 45 yaşlarında diyabetik nefropati gözlenmeksizin son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (85). Bu nedenle de diyabetik veya diyabetik olmayan renal hastalığı olanlarda HNF1B-MODY düşünülmelidir (76). Ayrıca, spontan *de novo* mutasyonlar relatif olarak sık gözleendiğinden bu hastalarda aile öyküsü olmayabileceği ve moleküler tanı için aile öyküsü şartının aranmaması gerektiği bildirilmiştir (86). İlginç olarak, erken erişkin dönemde diyabet geliştiren heterozigot *HNF1B* hastalarının doğum ağırlığı yaklaşık 900 gram daha düşüktür (87). Fenotipik olarak bu hastaları HNF1A-MODY hastalarından ayıran özellikler açlık hiperinsülinemisi ve düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), yüksek trigliserit düzeyleri ile karakterize dislipidemidir. Ayrıca sülfonilüre tedavisine yanıtı olmayan ve kısa süre

içerisinde insülin ihtiyacı ortaya çıkan bu hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar da bildirilmiştir (35, 88).

2.4.3.3.6 NEUROD1-MODY (MODY-6)

NEUROD1 endokrin pankreas gelişimi ve insülin gen ekspresyonunda görev alan düzenleyici bir gendir. Protein E47 ile dimerizasyonu sonrası oluşan kompleks promoter'e bağlanarak insülin gen ekspresyonunu düzenlemektedir. Çok nadir gözlenen homozigot mutasyonları kalıcı neonatal diyabet, serebellar hipoplazi, öğrenme güçlükleri, görme ve işitme problemlerine neden olabilen bu genin heterozigot mutasyonlarının MODY'e neden olduğu birkaç ailede gösterilmiştir (89, 90). Bu gende gözlenen ve proteinin proksimal temel kısmında gözlenen R111L ve E110K mutasyonlarının DNA'ya bağlanma sürecini bozduğu, transaktivasyon alanında gözlenen 2061C mutasyonunun ise p300 ile olan ilişkiyi etkilediği gösterilmiştir. Liu ve ark. (91) tarafından tanımlanan ve yeni bir mutasyon olan S159P'nin *in vitro* insülin geninin transkripsiyonel aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Diyabetik kişilerde bu genin mutasyonunun araştırıldığı iki büyük seride ise mutasyon gözlenmemiştir. Japonya'da yapılan ve klinik olarak MODY tanısı ile izlenen 57 hastada ve Norveç'te yapılan 73 MODY ve 51 gestasyonel diyabet tanılı hastada bu genin mutasyonu saptanmamıştır (92-94). Bu hastalarda diyabet çocukluk çağında ortaya çıkabileceği gibi erişkin dönemde de ortaya çıkabilmektedir (95). Bu hastalarda dikkat çekici bir başka özellik de hastaların çoğunun obez olmasıdır. Bu hastalardaki obezitenin mutasyona bağlı olmadığı ve mutasyon taşıyıcılarında obezitenin diyabetin ortaya çıkışını kolaylaştırabileceği düşünülmektedir (95, 96).

2.4.3.3.7 KLF11-MODY (MODY-7)

KLF11 pankreasın adacık hücrelerinde ve beta-hücre serilerinde eksprese edilir. Ekzokrin hücrelerdeki ekspresyonuna benzer şekilde, beta-hücrelerinde *KLF11* mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonu Tümör Büyüme Faktörü- β (TGF- β) tarafından up-regüle (*up-regulate*) edilir. Bununla beraber, yüksek glukoz düzeyleri de beta-hücrelerinde *KLF11* mRNA ekspresyonunu artırır. *KLF11*'in yüksek glukoz varlığında beta-hücrelerinde insülin promoter'ına bağlanıp onu aktive ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular, pankreas beta-hücresinde glukoz ile indüklenen *KLF11*'in insülin ekspresyonunu arttırdığını göstermektedir. Ayrıca *KLF11* pankreas beta-hücrelerinde *PDX1* transkripsiyonunu da düzenlemektedir (45). İlk kez

Neve ve ark. (97) erken başlangıçlı T2DM öyküsü olan üç farklı ailede, *KLF11* geninde genin transkripsiyonel aktivitesini anlamlı derecede bozan iki nadir varyant tanımlamışlardır. Ayrıca 1696 T2DM ve 1776 normoglisemik olguyu değerlendirdikleri bu çalışmada Gln62Arg polimorfizminin T2DM gelişimi ile anlamlı ilişkili olduğunu göstermişlerdir (97).

2.4.3.3.8 CEL-MODY (MODY-8)

CEL geni temel olarak süt bezleri ve pankreasın asiner dokusunda eksprese edilir ve beta-hücrelerinde eksprese edilmez. Safra tuzu bağımlı/uyarılı lipaz olarak da bilinen *CEL* enzimi bağırsağa salındıktan sonra safra tuzları tarafından aktive edilir ve kolesterol ile yağda eriyen vitaminlerin hidroliz ve absorpsiyonunda görev alır. İlk kez Reader ve ark. (98) tarafından tanımlanan CEL-MODY, çocukluk çağında ekzokrin pankreas disfonksiyonu ve erişkin dönemde diabetes mellitus ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. CEL-MODY hastalarında erken dönemde gözlenen pankreatik lipomatozis ve ekzokrin pankreas disfonksiyonunun patogenetik mekanizması bilinmemektedir (46).

2.4.3.3.9 PAX4-MODY (MODY-9)

PAX4 pankreas beta-hücrelerinin gelişiminde görev alan bir transkripsiyon faktörüdür. Embriyonik yaşamın erken dönemlerinde ilk olarak endokrin öncül hücrelerde eksprese edilen *PAX4* sonraki dönemlerde selektif olarak beta-hücrelerinde eksprese edilir. Pankreas beta-hücrelerinin gelişimi için esansiyel olan Pdx1 ve Nkx 6.1 ekspresyonu için *PAX4* gereklidir. Heterozigot *PAX4 knockout* farelerde β -hücre ve δ -hücrelerde azalma ile beraber anormal kümelenen α -hücrelerinin olması, öncül hücrelerin adacık hücrelerine farklılaşmasında *PAX4*'ün kritik görev aldığını göstermektedir. Ayrıca *PAX4* beta-hücrelerinin erişkin dönemde rejenerasyonunda da görev almaktadır (99). Uzakdoğu'da yapılan ve 46 MODY hastasında *PAX4* geninin çalışıldığı bir araştırmada R164W ve IVS7-1G>A mutasyonlarının MODY ile ilişkili olduğu saptanmıştır (99).

2.4.3.3.10 INS-MODY (MODY-10)

INS mutasyonları sıklıkla kalıcı neonatal diyabete neden olurken, çocukluk çağı veya erişkin dönemde gözlenen diyabetin nadir nedenlerindendir (100). Norveç'te yapılan ve klinik olarak MODY tanısı ile izlenen 62 hastanın incelendiği çalışmada bir olguda *INS* geninde R46Q mutasyonu bildirilmiştir. Aynı çalışmada diyabetik ketoasidoz ile başvuran ve öncesinde

T1DM tanısı ile izlenen ancak otoantikorları negatif olan bir olguda da R55C mutasyonu bildirilmiştir (101). İtalya’da yapılan ve otoantikor negatif T1DM tanılı yedi çocuğun değerlendirildiği çalışmada da iki olguda *INS* geninde mutasyon (A23S ve G23S) saptanmıştır (102). Literatürde benzer şekilde MODY tanılı birkaç ailede *INS* geninde mutasyonlar bildirilmiştir (103-105).

2.4.3.3.11 BLK-MODY (MODY-11)

BLK pankreas beta-hücreleri de olmak üzere birçok hücre ve dokuda bulunan, hücrenin çoğalması ve farklılaşmasında görev alan SRC ailesinin protoonkogenlerinin non-reseptör tirozin kinazını kodlamaktadır. Ayrıca, *BLK* geni pankreas beta-hücrelerinin gelişimi için esansiyel olan Pdx1 ve Nkx 6.1 ekspresyonunu da artırarak insülin sentezi ve salınımı üzerine etki göstermektedir. Yakın zamanda, üç ailede beş farklı *BLK* mutasyonunun MODY’e neden olabileceği gösterilmiştir (106).

2.4.3.3.12 Diğer-MODY Nedenleri

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kalıcı neonatal diyabetin en sık nedenleri olan *KCNJ11* (Potassium Channel, Inwardly Rectifying, Subfamily J, Member 11) ve *ABCC8* (ATP-Binding Cassette, Subfamily C, Member 8) genlerindeki mutasyonların nadiren MODY’e neden olabileceğini göstermiştir (107, 108).

Tüm bu gelişmelere rağmen, tüm MODY hastalarının yaklaşık %10’unun henüz tanımlanmamış genlerin mutasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (MODYX) (51, 109).

2.4.3.4 MODY’de Tedavi

GCK-MODY hastalarında gerek hipergliseminin hafif olması ve mikrovasküler komplikasyonların gözlenmemesi, gerekse de insülin ve oral hipoglisemik ajanlar ile tedavinin kesilmesi sonrası HbA1c değerlerinde herhangi bir değişikliğin gözlenmemesi nedeni ile bu hastaların tedavi edilmesi önerilmemektedir (65, 110). Bu durumun istisnası ise fetal aşırı

büyümeyi engellemek için insülin kullanılması gerekebilen gebelik dönemidir. Gebelik döneminde tedavi kararı merkezler arası değişiklikler göstermektedir: Bazı merkezler rutin insülin tedavisi başlarken, bazıları ise sadece fetal aşırı büyüme durumunda insülin tedavisine başlamaktadır (111). Bu gebelerin tedavisi sırasında standart dozlara göre daha yüksek dozlarda insülin gereksinimi olabileceği bilinmelidir (112).

HNF1A-MODY hastalarının tedavisinde K_{ATP} kanallarına etki ederek insülin salınımını arttıran sülfonilürelerin etkin olduğu gösterilmiştir. HNF1A-MODY ile açlık glukozu ve vücut kitle indeksi (VKİ) benzer olan T2DM hastalarını gliklazid ve metformin yanıtı açısından karşılaştıran bir randomize klinik çalışmada, HNF1A-MODY hastalarında gliklazid'in açlık kan şekerini T2DM hastalarına göre 3,9 kat, metformine göre ise 5,2 kat iyileştirdiği ve HNF1A-MODY hastalarının insüline daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (113). Aynı çalışmada HNF1A-MODY hastalarında ortalama diyabet süresi 18 yıl olarak saptanmış ve başka çalışmalarda da uzun süreli insülin tedavisi alan hastalarda bile insülin tedavisinden gliklazid tedavisine geçişin etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Gözlemsel bir çalışmada, ortalama insülin kullanım süresi dört yıl olan hastaların %80'inde gliklazid tedavisine geçiş yapıldığı ve hastaların 39 aylık izlem süresince glisemik kontrollerinin mükemmel olduğu (ortalama HbA1c: %6,9) gösterilmiştir (114). Progressif beta-hücre hasarına bağlı bu hastalarda glukozun indüklediği insülin sekresyonunda yılda yaklaşık %1-4 azalma görülmektedir (115). İnsülin salınımındaki progressif azalma sonucu 3-25 yıl sonra sülfonilüreye yanıtızsızlık gözlenen ve erişkin dönemde insüline bağımlı hale gelen HNF1A-MODY hastalarında düşük doz sülfonilüre (örn. 20-40 mg/gün gliklazid) tedavisi ilk tercih edilmesi gereken ve uzun süre kullanılabilir tedavi yöntemidir (115). Randomize, kör bir çalışmada postprandial sekretagog olan nateglinid'in glibenklamid ile karşılaştırıldığında daha az insülin piki ile daha az oranda hipoglisemiye neden olduğu ve daha etkin postprandial kan şekeri kontrolü sağladığı gösterilmiştir (116). Sülfonilürelere benzer yanıt HNF4A-MODY hastalarında da bildirilmiştir (54). HNF1A-MODY ve HNF4A-MODY hastalarında kullanılan sülfonilüre tedavisi farmakogenomik mükemmel bir örneğidir.

HNF1B-MODY hastalarında sülfonilüre tedavisine genellikle yanıt gözlenmez ve kısa süre içerisinde insülin ihtiyacı ortaya çıkar. Ayrıca bu hastalarda mikrovasküler komplikasyonların da geliştiği bildirilmiştir (35, 88).

Diğer genlerde gözlenen mutasyonlar nadir olduğundan, bu hastaların fenotipik özellikleri ve diyabetin klinik gidişi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

2.4.3.5 MODY’de Prognoz

GCK-MODY’de stabil ve hafif açlık hiperglisemisi olduğundan bu hastalarda uzun süreli izlemde mikrovasküler komplikasyonlar gözlenmemektedir. Öte yandan HNF1A-MODY ve HNF4A-MODY’de progressif beta-hücre hasarı ve izlemde gelişen insülin eksikliği nedeni ile mikrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Benzer şekilde, HNF1B-MODY hastalarında da insülin eksikliği ve hiperglisemi ile ilişkili mikrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (3). Diğer nadir gözlenen MODY tiplerinde ise hastaların fenotipik özellikleri ve diyabetin klinik gidişi ile yeterli veri bulunmamaktadır.

2.4.3.6 MODY’de Genetik Tanının Önemi

Monogenik diabetes mellitus tanısının doğru olarak konması ve T1DM ve T2DM’den ayırıcı tanısının yapılması tedavi seçimi ve prognozu ön görme ile beraber risk altındaki aile bireylerinin saptanabilmesi için oldukça önemlidir (66, 113, 114). İngiltere’de yapılan çalışmada MODY hastalarında tanıdaki gecikme süresinin diyabetin başlangıcından itibaren 13 yıl olduğu ve hekimlerin MODY hastalarını genetik tanı için refere etmesinin belirgin farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (4). Ayrıca başvuru anında MODY hastalarının yaklaşık %80’inin yanlışlıkla T1DM veya T2DM tanısı aldıkları tahmin edilmektedir (4). Bu da birinci basamak sağlık hizmeti veren birçok hekimin MODY tanısını nadiren düşündüğünü göstermektedir (50). **Tablo-5**’de çocuk ve adölesanlarda görülen T1DM, T2DM ve MODY’nin klinik özellikleri özetlenmiştir (15, 16, 50).

Tablo 5. Çocuklarda T1DM, T2DM ve MODY'nin Klinik Özellikleri			
Özellik	MODY	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet
Tanı yaşı	<25	5-20	>20
Ailede diyabet öyküsü	%60-95	<%10	%10-40
Kalıtım	Otozomal dominant	Otoimmün	Poligenik
Obezite İnsülin direnci Metabolik sendrom	Nadir	Nadir	Sık
Beta-hücre antikorları	Yok	Var	Yok
C-peptit	Normal	Saptanamaz	Yüksek-düşük
Optimal tedavi	Sülfonilüre (MODY 1, 3, 4)	İnsülin	Metformin

Her ne kadar MODY tüm diyabetlerin %1-2'sinin nedeni olsa da, MODY tanısının moleküler olarak doğrulanması hasta ve ailesi için oldukça önemlidir.

- Tanının moleküler olarak doğrulanması ile hastalığın optimal tedavi edilmesi imkanı olacaktır. Öncesinde T1DM olarak takip edilen ve insülin tedavisi almakta olan bir olguda moleküler tanı sonrası oral tedavilere geçiş (örn. sülfonilüre) ile sadece hastanın yaşam kalitesi değil, glisemik kontrolünde de (HbA1c) anlamlı iyileşme gözlenebilecektir (113, 117).
- Prognozu öngörmeyi sağlayacaktır: Hafif hiperglisemisi olan bir adölesanda tanının GCK-MODY, HNF1A-MODY veya T1DM olması tedavi ve izlem stratejilerinin farklı olmasına neden olacaktır (65, 79).
- HNF1B-MODY hastalarında pankreatik ve genitoüriner anomaliler, CEL-MODY hastalarında ekzokrin pankreas disfonksiyonu gibi diyabet dışı anomalilerin tanınmasına olanak sağlayacaktır (17).
- MODY tanısının konması ile taşıyıcı aile üyelerinin taranması ve yanlış tanı almasının önüne geçilebilecektir. Bu nedenle aile içinde diyabetik olan tüm bireylerin genetik olarak taranması, etkilenmemiş bireylere ise moleküler analizden önce tanının faydaları ve etkileri hakkında genetik danışma verilmesi önerilmektedir (3, 118).

2.4.3.7 MODY’de Tanı

2.4.3.7.1 Genetik Testler

MODY tanısı %100’e yakın duyarlılıkla direkt sekanslama yöntemi ile konabilmektedir (118). Bu testler oldukça pahalı olup (her gen için yaklaşık £350/\$550/€450), sadece özel merkezlerde yapılabilmektedir (<http://www.diabetesgenes.org/content/gck-geneanalysis-maturity-onset-diabetes-young-gck-mody>). MODY ve T1DM hastalarının tanı anında genellikle zayıf olması, T2DM ve MODY hastalarının genellikle insülin tedavisi gerektirmemesi, tanı sonrası uzun süre insülin sekresyonunun devam etmesi ve beta-hücre otoimmünesinin olmaması, MODY’nin T1DM ve T2DM ile klinik bulgularının benzer olduğunu göstermektedir. Ayrıca, MODY tipik tanı kriterleri göz önüne alındığında [25 yaşından önce tanı konması, ailede diyabet öyküsü ve insülin bağımlılığının olmaması], bu kriterlerin özgünlüğünün yüksek ancak duyarlılıklarının düşük olduğu ve hastaların yarısından daha azının bu kriterleri karşıladığı gösterilmiştir (4, 118). Özgün kriterler olmaksızın hastaların genetik teste tabi tutulması uygun olmayan sonuçlara neden olabileceğinden ve *kost-effektif* olmadığından sorunludur. Moleküler tanıya aday hastaların belirlenebilmesi için çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerinin kullanıldığı algoritmalar geliştirilmiştir (41, 119). Shields ve ark.’ının (118) geliştirdiği modelde MODY ve T2DM ayırımında 30 yaşın altında tanı konmanın en ayırt ettirici bulgu olduğu, daha önce T1DM tanısı konan hastalarda ise ailede diyabet öyküsü olması durumunda MODY tanısı koyma olasılığının 23 kat arttığı belirtilmiştir. İngiltere’deki Exeter üniversitesi tarafından geliştirilen, MODY tanılı Avrupa kohortundan hazırlanan ve internet üzerinden de ulaşılabilen (<http://www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator>) model ile MODY olasılığı hesaplanabilmektedir. Bu modelde tanı yaşı, cinsiyet, insülin veya oral hipoglisemik ajan ile tedavi, insülin tedavisi başlanma zamanı, VKİ, HbA1c düzeyi, ailede diyabetli birey öyküsü ve hastanın mevcut yaşı kullanılarak olgunun MODY olasılığı hesaplanmaktadır (120). Thanabalasingham ve ark. (41) 30 yaşından önce diyabet tanısı almış ve tanıdan sonra en az üç yıl geçtiği halde rezidüel insülin sekresyonu (örn. C-peptit düzeyinin saptanabilir olması) bulunan tüm diyabetli hastalara aile öyküsü, otoimmünite durumu ve insülin direnci durumuna bakılmaksızın moleküler test yapılmasını önermişler ve klasik MODY kriterlerine C-peptit yanıtı ve metabolik sendromun olmaması eklendiğinde tanı olasılığının iki kat arttığını göstermişlerdir. Sonuç olarak, T1DM’den çok MODY düşündürülen bulgular, ailede diyabet öyküsü olması ve tanıdan en az üç-beş yıl sonra C-peptit sentezinin devam etmesidir. T2DM ile ayırıcı tanısında ise 30 yaşından önce tanı almış

olmak ve insülin direncine ait bulguların gözlenmemesi MODY lehine kabul edilir. Ayrıca sülfonilüre tedavisine iyi yanıt gözlenen hastalarda *HNF1A* veya *HNF4A*-MODY tanısı düşünülmelidir.

2.4.3.7.2 Genetik Dışı Testler

Moleküler testlerin kolay ulaşılabilir olmaması ve pahalı olması nedeni ile, MODY moleküler tanısına aday hastaların belirlenebilmesi amacıyla genetik dışı belirteçler için birçok çalışma yapılmıştır. İdeal belirteç ucuz, kolay ulaşılabilir ve hasta olan (duyarlı) ile olmayana (özgün) ayırt edebilmelidir. T2DM ve HNF1A-MODY ayırıcı tanısında yüksek duyarlılıklı (high sensitive) CRP (hs-CRP) bu anlamda ümit verici bir belirteçtir. Genome Wide Association Studies (GWAS) ile sağlıklı bireylerde kromozom 12q24'de bulunan *HNF1A* lokusu yakınlarındaki varyasyonların CRP' de ılımlı değişiklikler yaptığının saptanması sonrası yapılan çalışmalarda HNF1A-MODY hastalarında hs-CRP düzeylerinin diğer diyabet tiplerinden (T1DM, T2DM, GCK-MODY) daha düşük olduğu ve hs-CRP'nin ayırıcı tanıda kullanılabilecek bir belirteç olabileceği saptanmıştır (119, 121-123). Çocukluk çağı MODY hastalarında hs-CRP düzeyi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Benzer şekilde, 2010 yılında GWAS ile *HNF1A*'nın peptitlerin yapı ve fonksiyonlarını etkileyen, glikan rezidülerine fukoz'un eklenmesi işlemi olan fukozilasyonda görev aldığıının saptanması sonrası yapılan çalışmada HNF1A-MODY hastalarında DG9 glikan indeksinin (fukozile glikanların nonfukozile glikanlara oranı) diğer diyabet gruplarına (erken başlangıçlı T2DM, T1DM, GCK-MODY) göre daha düşük olduğu saptanmıştır (124). Ayrıca, diyabet süresi beş yıldan daha uzun olan erişkinlerde, idrar c-peptit kreatinin oranının HNF1A-MODY ve HNF4A-MODY hastalarında T1DM hastalarından daha yüksek olduğu ve ayırıcı tanıda %97 duyarlılık, %95 özgünlük taşıdığı yakın zamanda gösterilmiştir (125). Aynı araştırmacılar diyabet süresi iki yıl olan çocuklarda ise idrar c-peptit kreatinin oranının non-tip 1 diyabet (MODY veya T2DM) olan çocukları saptamada %100 duyarlılığa, %97 özgünlüğe sahip olduğunu ancak MODY ve T2DM ayırıcı tanısında ise bu indeksin kullanışlı olmadığını göstermişlerdir (126).

2.4.4 Neonatal diyabet

Yaşamın ilk altı ayında ortaya çıkan ve monogenik olarak kalıtılan diyabete neonatal diyabet denir (127). Neonatal diyabet nadir görülen ve hem pankreatik hem de ekstrapankreatik anomaliler gözlenebilen klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur (128, 129). İki formu bulunur: Ortalama 12 haftada düzelen ve ilerleyen yıllarda tekrar diyabete neden olabilen Geçici Neonatal Diabetes Mellitus (GNDM) ve ömür boyu tedavi gerektiren Kalıcı Neonatal Diabetes Mellitus (KNDM).

Geçici neonatal diabetes mellitus yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkan ve ortalama 18 ay içinde iyileşme gösteren diyabet olarak tanımlanır; yenidoğan ile erken süt çocukluğu döneminde gözlenen diyabetin en sık nedenidir (130, 131). Geçici NDM hastalarının büyük çoğunluğundan kromozom 6q24'ün "imprinted" lokusundaki genetik ve epigenetik sapmaların (aberasyonlar) sorumlu olduğu bildirilmektedir. Bu hastalarda tipik klinik bulgular insülin eksikliğine bağlı intrauterin büyüme geriliği ve yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkan hiperglisemidir. 6q24 ilişkili geçici NDM hastalarında ketoasidoz gelişimi görülmez ancak hızla dehidratasyon gelişir. Bu hastalarda makroglossi, umbilikal herni gibi diyabet dışı bulgular sık gözlenirken, daha az oranda konjenital kalp hastalıkları, hipotoni ve motor gerilik de bildirilmiştir. Tanı sırasında endojen insülin ve C-peptit düzeyleri düşük saptanan bu hastalar insülin tedavisine gereksinim göstermektedir. Bu hastalarda diyabet ortalama 3-4. ayda kendiliğinden iyileşme gösterir ve hastaların yaklaşık yarısında ortalama 14 yaşında (4-23 yaş) tekrar diyabet gelişimi gözlenmektedir (129, 132). *KCNJ11*, *ABCC8* ve *INS* gen mutasyonları GNDM'nin daha nadir nedenlerini oluşturmaktadır (133-136).

Pankreas beta-hücrelerinde bulunan K_{ATP} 'nin Kir6.2 ve SUR1 subünitlerini kodlayan *KCNJ11* ve *ABCC8* genlerinin heterozigot aktive edici mutasyonları KNDM'nin en sık nedenini oluşturmaktadır (133-136). Mutasyona bağlı ATP'ye duyarsız hale gelen kanallar insülin sekrete edemediğinden diyabet gelişmektedir. Bu hastalarda yüksek doz oral sülfonilüre tedavisi K_{ATP} kanallarının fonksiyonlarını düzelterek güvenli ve aynı zamanda insülininden daha etkin bir tedavi sağlamaktadır (137). Ayrıca *INS* geninin homozigot veya heterozigot mutasyonları da ketoasidoz ile sonuçlanabilen ve insüline gereksinim gösteren KNDM'ye neden olmaktadır (138, 139). KNDM'nin daha nadir nedenleri arasında *GCK*, *IPF1*, Pankreatik transkripsiyon faktör 1A (*PTF1A*), Forkhead box P3 (*FOXP3*), Ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 2-alfa kinaz 3 (*EIF2AK3*), Kruppel-like zinc finger transkripsiyon faktörü, Gli similar 3

(*GLIS3*), Solute carrier family (glukoz taşıyıcı) member 2 (*SLC2A2*), Solute carrier family (tiamin taşıyıcı) member 2 (*SLC19A2*), Regülatüvar faktör –box bağlayıcı ailenin üyesi (*RFX6*) mutasyonları yer almaktadır (140).

Tablo 6'da KNDM'ye neden olan bu genler ve klinik özellikleri özetlenmiştir.

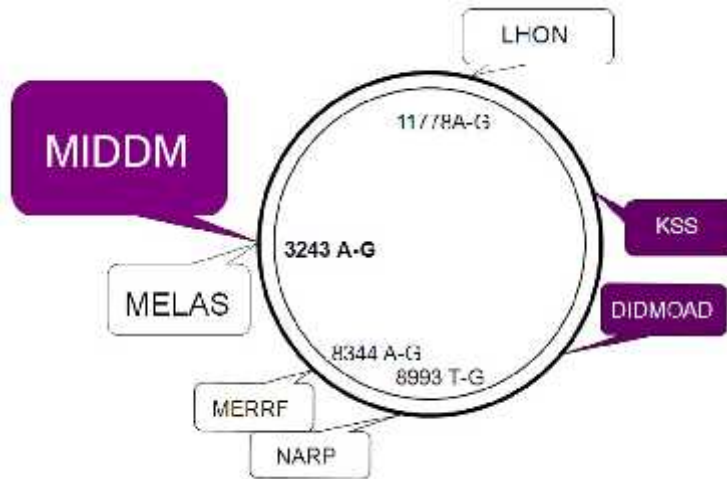
Tablo 6. Kalıcı neonatal diyabete neden olan genler ve klinik özellikleri (140)

Gen	Etkilenen Protein	Sıklık (%)	Diyabetin başlangıç yaşı	Mutasyon tipi Kalıtım	Tedavi	Ekstrapankreatik bulgular
<i>KCNJ11</i>	Kir6.2	30-50	1-3 ay	Spontan/OD	Sülfonilüre	%20 olguda DEND sendromu
<i>ABCC8</i>	Sülfonilüre reseptör 1	13	1-3 ay	Spontan/OD veya OR	Sülfonilüre	%20 olguda DEND sendromu
<i>INS</i>	Proinsülin	16	1-3 ay	Spontan/OD veya OR	İnsülin	Yok
<i>GCK</i>	Glukokinaz	Nadir	Yaşamın ilk günleri	OR	İnsülin	Yok
<i>PDX1</i>	Pankreatik ve duodenal homeobox 1	Nadir	Yaşamın ilk günleri	OR	İnsülin	Pankreas hipoplazisi-aplazisi
<i>PTF1A</i>	Pankreatik transkripsiyon faktör 1A	Nadir	Yaşamın ilk günleri	OR	İnsülin	Pankreas hipoplazisi-aplazisi
<i>FOXP3</i>	Forkhead box P3	Nadir	Yaşamın ilk günleri	X'e bağlı	İnsülin	İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, X'e bağlı (IPEX) sendrom
<i>EIF2AK3</i>	Ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 2-alfa kinaz 3	Nadir	3 ay	OR	İnsülin	Wolcott-Rallison sendromu (iskelet displazisi ve karaciğer disfonksiyonu)
<i>GLIS3</i>	Kruppel-like zinc finger transkripsiyon faktörü, Gli similar 3	Nadir	Yaşamın ilk günleri	OR	İnsülin	Konjenital hipotiroidi, konjenital glokom, hepatik fibroz, polikistik böbrekler
<i>SLC2A2</i>	Solute carrier family (glukoz taşıyıcı) member 2	Nadir	Yaşamın ilk günleri	OR	İnsülin	Glikojen depo hastalığı tip XI
<i>SLC19A2</i>	Solute carrier family (tiamin taşıyıcı) member 2	Nadir	Yaşamın ilk ayları-adölesan	OR	İnsülin	Megaloblastik anemi ve sensörinöral işitme kaybı
<i>RFX6</i>	Regülatövar faktör –box bağlayıcı ailenin üyesi	Nadir	Yaşamın ilk günleri	OR	İnsülin	İntestinal atrezi, safra kesesi hipoplazisi

OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif; DEND, Developmental delay (gelişme geriliği), Epilepsi ve Neonatal Diyabet

2.4.5 Mitokondriyal Diyabet

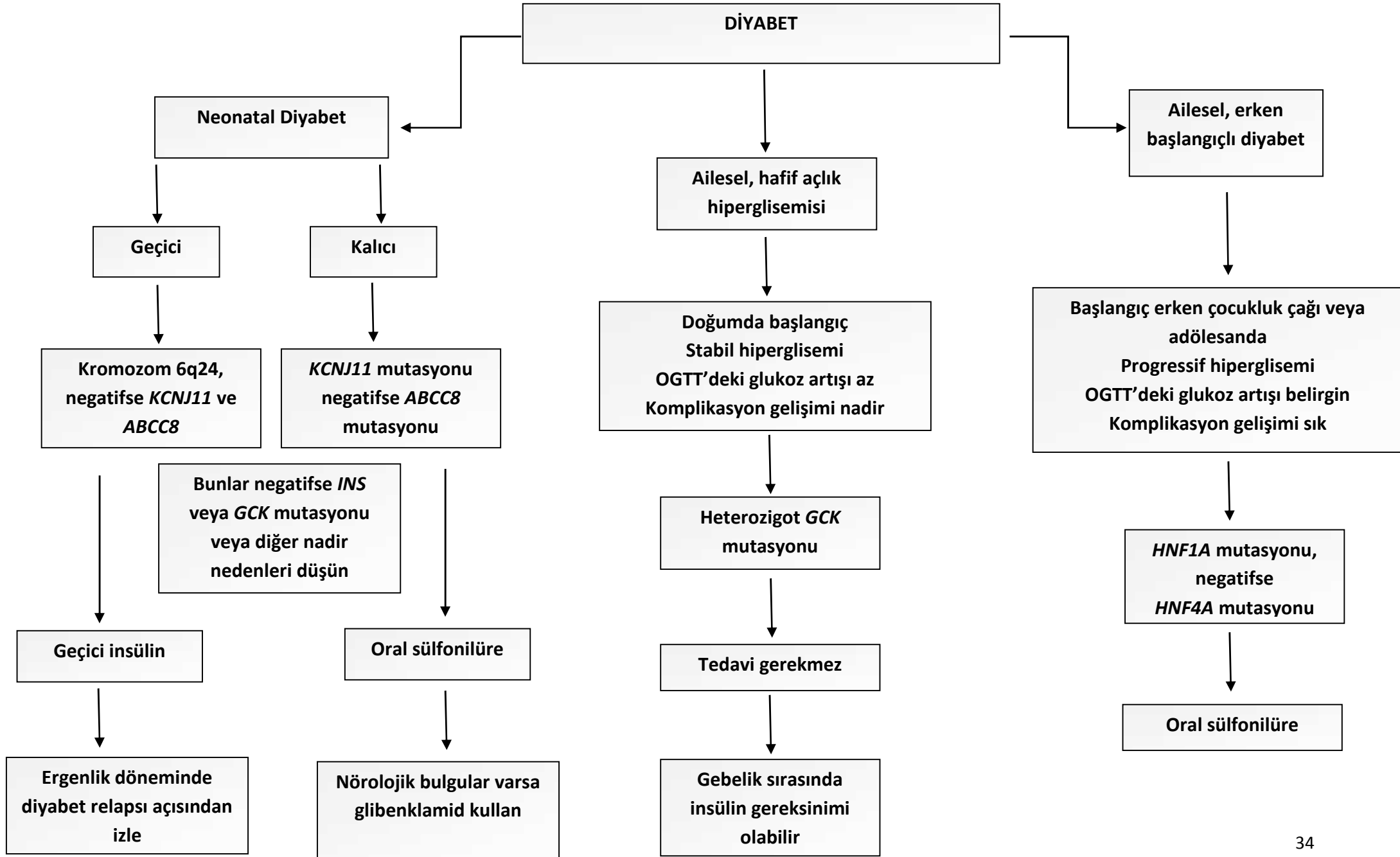
Maternal kaynaklı olan mitokondriyal DNA (mtDNA) oksidatif fosforilasyonda görev alan enzimleri kodlayan 37 gen içerir. mtDNA'daki mutasyonlar, başta iskelet kası, beyin, duyu organları ve pankreas beta-hücreleri gibi yüksek enerji gereksinimi olan dokuları etkileyerek çeşitli klinik sendromlara neden olur. 3243. pozisyonda nokta mutasyonu mitokondriyal diyabet ve sağırılık (MIDDM) nedenidir. MIDDM'nin klinik bulguları mitokondriyal heteroplazmi nedeni ile oldukça değişkendir. Bu hastalarda diyabetin başlangıç yaşı 8-70 yaş (ortalama 35 yaş) olup, hastaların yaklaşık üçte birinde ketoasidoz gelişebilmektedir. Hastaların %90'ında işitme kaybı ve %30'unda miyopati gözlenir. Bu hastalarda diyabet, insülin sekresyonundaki defekt nedeni ile geliştiğinden hastaların birçoğunda insülin tedavisi gerekmektedir. Miyopati olasılığı nedeni ile bu hastalarda metformin kullanılmamalıdır. Diyabet ile ilişkili olan diğer mtDNA mutasyonu sendromları ise Wolfram sendromu (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık) ve Kearns-Sayre (eksternal oftalmopleji, kardiyak ileti defektleri, retinal dejenerasyon, sağırılık ve *ragged-red* kas lifleri) sendromudur (1). **Şekil 3'**de mtDNA'daki mutasyonların yol açtığı sendromlar şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3. Mitokondriyal DNA ve mutasyonlarının şematik görünümü. Mitokondriyal DNA şematik olarak çift sarmallı olarak gösterilmiştir ve mutasyonların neden olduğu sendromlar gösterilmektedir.

MIDDM, maternal kalıtılan sağırılık ve diabetes mellitus; MELAS, mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz ve stroke benzeri epizotlar; DIDMOAD, diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık; KSS, Kearns-Sayre sendromu; LHON, Leber'in hereditör optik nöropatisi; MERRF, miyoklonik epilepsi, *ragged-red* lifler; NARP, nöropati, ataksi ve retinitis pigmentosa

Genel olarak monogenik diyabetin tanı ve tedavi algoritması **Şekil 4'**te özetlenmiştir (141).



Şekil 4. Monogenik diyabetin tanı ve tedavi akış şeması

2.4.6 Ne Zaman Monogenik Diyabet Düşünülmeli?

Klinik özellikleri spesifik monogenik diyabetin alt tiplerini işaret eden tüm diyabetik hastalarda düşünülmelidir. Tanı için moleküler genetik inceleme yapılmadan önce dikkatli klinik seçim, serum C-peptit ve otoantikör ölçümü ve diğer aile bireylerinin değerlendirilmesi önerilir.

1. *Altıncı aydan önce diyabet tanısı alan hastalar*
2. *Tip 1 diyabet için klasik olmayan klinik bulgular*
3. *Tip 2 diyabet için klasik olmayan klinik bulgular* varlığında monogenik diyabet düşünülmelidir.

6 Aydan Önce Diyabet Tanısı Alan Hastalar

- Neonatal diyabet, yaşamın ilk 6 ayında insülin ihtiyacı olan diyabet olarak tanımlanmaktadır. Yaşamın ilk 6 ayında ortaya çıkan diyabetin T1DM olmadığına dair güçlü kanıtlar vardır. Çünkü ilk 6 ayda tanı alan hastalarda, diyabet otoantikörleri ya da T1DM ile ilişkili olan İnsan Lökosit Antijeni (HLA) pozitifliği bu hastalarda saptanmamaktadır. Bu nedenle de ilk 6 ayda diyabet tanısı alan hastaların tamamına genetik inceleme yapılmalıdır (127).

Tip 1 Diyabet için Klasik Olmayan Klinik Bulgular:

- Etkilenmiş ebeveyne ait aile hikayesi olan hastalar
- Diyabet tanısı aldıktan 3 yıl sonra endojen insülin sekresyonuna sahip olan hastalar: artmış kan şekeri ile beraber ölçülebilir C-peptit (>200 nmol/l) düzeyi olan hastalar
- Tanı anında adacık hücre antikoru negatif olan hastalar (141, 142)

Tip 2 Diyabet için Klasik Olmayan Klinik Bulgular:

- Açlık C-peptit seviyesinin normal aralıkta olmasıyla beraber insülin direncine ait bulgunun olmadığı hastalar
- Akantozis nigrikansı olmayan hastalar
- Belirgin obezitesi olmayan ya da ailesinde normal ağırlıkta diyabetik bireyler olan hastalar
- HDL düzeyi yüksek/normal ve trigliserit düzeyi düşük/normal hastalar (141)

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Tipi ve Yeri

İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Endokrinoloji Klinikleri ve Denizli Devlet Hastanesinde izlenen ve MODY için uygun tanı kriterlerini taşıyan hastalarda yapılmış genetik bir çalışmadır.

3.2 Hastaların Seçimi

İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Endokrinoloji Klinikleri ve Denizli Devlet Hastanesinde diyabet tanısı ile izlenen ve MODY için uygun tanı kriterlerini taşıyan diyabetli hasta ve ailelerine araştırma ile ilgili sözlü ve yazılı bilgi verilerek ve yazılı olarak sunulan katılımcı bilgilendirme formunu onaylayan gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma kesitsel, çok merkezli bir çalışmadır.

3.2.1 Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

1. 25 yaş altında tanı alan
2. Diyabet otoantikorları negatif olan (adacık antikor negatifliği olması şarttır. MODY’de nadir de olsa glutamik asit dekarboksilaz antikor pozitifliği olabilir)
3. Etkilenmiş ebeveyne ait hiperglisemi varlığı veya saptanması
4. Otozomal dominant kalıtımı işaret edecek şekilde en az 3 kuşakta benzer diyabet fenotipinin vertikal geçişinin bulunduğu
5. Tanıdan 3 yıl sonra insülin sekresyonuna sahip olan, insülin ihtiyacı olmayan veya düşük olan ya da insülin alan hastada anlamlı C-peptit seviyesi tespit edilen
6. Yıllar süren, persistan ancak progresyon göstermeyen açlık hiperglisemisi olan
7. Klasik T2DM için beklenen obezite ve akantozis nigrikansı olmayan, açlık C-peptit düzeyi normal ve diyabet olduğu halde insülin rezistansı bulguları olmayan
8. Subklinik ekzokrin disfonksiyon ve ekstrapankreatik (renal, genitoüriner sistem anomalisi) bulguların eşlik ettiği hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2.2 Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri

1. Yaşamın ilk 6 ayında diyabet tanısı almış olma
2. Adacık antikor pozitifliği
3. Ağır ketoasidoz, insülinopeni ve antikor pozitifliği gibi tipik T1DM bulgularıyla tanı alma
4. Obezite, akantozis nigrikans, hiperinsülinizm gibi tipik T2DM bulgularının varlığı

3.3 Araştırmanın Genel Planı

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Etik kurul onay tarihi: 10.10.2013 ve Onay numarası:2013/37-27) (**Ek 1**). Araştırmanın maliyeti, Dokuz Eylül Üniversite Bilimsel Araştırma Projesi tarafından karşılanmıştır. Hastalara ve ailelerine sözlü olarak araştırmanın konusu ve amacı hakkında bilgi verilmesinin ardından çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıdan ve/veya velisinden bilgilendirilmiş onam formu alındı (**Ek 2**).

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru şikayetleri, tanı yaşları, diyabet yaşları, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, başvuru antropometri ve fizik muayene bulguları, rutin yapılan laboratuvar incelemeleri [başvuru kan şekeri, keton düzeyi, venöz kan gazı, serum insülin ve C-peptit düzeyi (tedavi öncesi), oral glukoz tolerans testi, HbA1c, üre, kreatinin, AST, ALT, serum kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), HDL, trigliserit, diyabet otoantikorları], tedavi şekilleri ve izlem süreleri hasta dosyalarından elde edilerek olgu rapor formuna kaydedildi (**Ek 3**). Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre 85-95p olması fazla ağırlıklı (overweight), >95p olması ise obezite olarak kabul edildi. Total kolesterol düzeyinin >200 mg/dl ve/veya LDL'nin >130 mg/dl olması hiperlipidemi, HDL'nin <40 mg/dl olması da düşük olarak kabul edildi (143).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 2 cc EDTA'lı tüpe kan alınarak genetik analiz için DNA ayrılarak uygun koşullarda saklandı ve tüm DNA'lar birlikte çalışıldı. Ulaşılabilen ebeveynlerden de tanı yaşı ve semptomları, tanı anındaki laboratuvar özellikleri, almakta oldukları tedavi ve son HbA1c değerleri öğrenildi. Ebeveynlerden de DNA izolasyonu için EDTA'lı tüpe 2 cc kan örneği alındı.

3.4 Genetik Çalışmalar

Çalışmaya alınan hastalarda genetik çalışmaya başlarken DNA izolasyonu sonrası, primerlerin tasarlanması yapılarak ilerlenmiştir. Yapılan işlemlerin detayları aşağıda sunulmuştur.

3.4.1 Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), dizisi bilinen bir DNA bölgesinin *in vitro* olarak çoğaltılmasını sağlayan ve DNA molekülünün milyonlarca, hatta milyarlarca kopyasını kısa zamanda yapmaya olanak sağlayan bir tekniktir. İlk olarak Kary Mullis bu tekniğe bugünkü ismini vererek uygulamaya koymuş ve bu fikri ile 1993 yılında Nobel Kimya Ödülünü kazanmıştır (144).

Polimeraz zincir reaksiyonu nükleik asit dizilerinin canlı dışında, kolay bulunan bir ekipman ile kısa bir süre içerisinde, yüksek miktarda çoğaltılmasına olanak tanır. Bu sebeple keşfinden sonra birçok uygulamanın önünü açmış ve yaygın olarak kullanılmasına sebep olmuştur. Moleküler genetikteki devrim niteliğindeki buluşlardan biridir. Daha önce DNA çoğaltılması için kullanılan klonlamaya göre çok daha hızlı, basit ve esnektir (145, 146). PCR, DNA'nın üstel olarak artmasını sağlar ve teorik olarak sadece 20 döngüde 1 milyon kez çoğalma sağlanabilir. Isıya dayanıklı DNA polimeraz enziminin kullanılması, PCR için otomasyonun kolayca uygulanmasını sağlamıştır (147, 148). PCR için hücre bölünmesi sırasındaki DNA replikasyonunun basit bir şeklidir denebilir. PCR basitçe üç olayın bir döngü halinde tekrarlanmasından oluşur (148):

1. **Denatürasyon (Denaturation) (DNA'nın tek zincire ayrılması):** Isı ile sağlanır. Artan ısı DNA'nın iki zincirini bir arada tutar, moleküller arası hidrojen bağlarını kırar ve iki zincir birbirinden ayrılır.
2. **Primer bağlanması (Annealing):** DNA polimerazın polimerizasyon yapabilmesi için açık 3' OH grubu olması gerekmektedir. Bu da primer denilen sentetik DNA molekülleri tarafından sağlanır. Primerler aynı zamanda çoğaltılacak yeri belirleme görevinde de bulunurlar. Bir PCR için, farklı zincirlerde olacak şekilde 2 adet primer tasarlanır.

3. **Uzatma (Extension):** DNA polimerazın polimerizasyonu gerçekleştirdiği aşamadır. DNA polimeraz, solüsyonda bulunan dATP, dTTP, dCTP veya dGTP moleküllerinden diziye gelmesi gerekeni primerden başlamak üzere bağlar.

Bu üç aşama 25-45 kez tekrarlanır. Her döngü sonunda teorik olarak ampikon miktarı iki kat artsa da, pratikte PCR'ın verimliliğine göre bu oran daha düşüktür. Ancak yine de logaritmik (üssel) bir artış görülür.

3.4.2 DNA İzolasyonu

Hastalardan alınan EDTA'lı (Etilenediaminetetraasetik asit) kanlardan spin kolon yöntemi ile DNA izole edilmiştir. DNA izolasyonu REALPURE SPIN KIT – REAL kiti (Durviz, S.L.U) ile yapılmıştır. Tam kandan DNA izolasyonu için geliştirilmiş bu kit için kullanılan prosedür aşağıdaki gibidir:

- 1) 1,5 ml'lik tüp içerisine 100 µl tam kan eklenir.
- 2) 37°C'de 30 dakika inkübe edilir.
- 3) 180 µl Tissue Lysis Buffer (REAL-E22) ve 20 µl proteinaz K (20 mg / ml) eklenir.
- 4) 55°C'de 30 dakika inkübe edilir.
- 5) 200 µl Lysis / Binding Buffer (REAL-REA01) eklenir.
- 6) 70°C'de 10 dakika inkübe edilir.
- 7) 300 µl saf izopropanol (MP Biomedicals - No: 19400690) eklenir.
- 8) Karışım toplama tüpü (REAL-R30) içerisine yerleştirilen kolon (REAL-RSC01) içerisine eklenir.
- 9) 8000 rpm'de 60 saniye çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R).
- 10) Toplama tüpü atılır, kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirilir.
- 11) 500 µl Disinhibition Buffer (REAL-REA03) eklenir.
- 12) 8.000 rpm'de 60 saniye çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atık kabına boşaltılır.
- 13) 500 µl Wash Buffer (REAL-REA04) eklenir.
- 14) 8.000 rpm'de 60 saniye çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atık kabına boşaltılır.
- 15) 13. ve 14. basamaklar tekrar edilir.
- 16) En yüksek hızda 90 saniye çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atılarak kolon 1,5 ml'lik steril tüpe yerleştirilir.

- 17) 70°C'ye ısıtılmış 10 µl Elution Buffer (REAL-REA05) kolona eklenir. 70°C'de 60 saniye inkübe edilir.
- 18) En yüksek hızda 90 saniye çevrilir (Eppendorf – Centrifuge 5415R).
- 19) 17. ve 18. basamaklar iki defa tekrar edilir.
- 20) Kolon atılır. 1,5 ml'lik tüpte izole edilen DNA vardır.

3.4.3 Primerlerin tasarımı

MODY'nin bilinen 11 tipinden toplam 11 adet gen sorumludur. Bu çalışma kapsamında, 43 MODY hastasının her birinden 84 ekzon ve 11 adet promoter bölgenin DNA dizi analizi, yeni nesil DNA dizileme teknolojisi kullanılarak yapıldı.

Primer tasarımı "PRIMER® – Primer Designer v.2.0 (Scientific & Educational Software)" yazılımı kullanılmıştır. Primerler Metabion International AG'ye sentezletilmiştir. Primerler *HNF4A*, *GCK*, *HNF1B*, *HNF1A*, *PDX1*, *TCF2*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK* genleri için tasarlanmıştır. Bu genlerin kodlayan bölgeleri, ekzon-intron bağlantı bölgeleri dahil olacak şekilde dizi analizi planı ve primer tasarımı yapılmıştır.

3.4.4 Çalışma stratejisi

Önce tüm hastalar 5 hastalık gruplar halinde MISEQ-Illumina yeni nesil dizileme cihazında havuzlama yöntemi ile DNA'ları eşit oranda karıştırılarak değerlendirilmiş, mutasyon olduğu belirlenen ekzonlar tüm hastalarda yine yeni nesil ve Sanger dizi analizi teknikleri kullanılarak her bir hastada ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu sayede tüm hastalarda her bir hasta için 84 ekzon ayrı ayrı dizilenmemiş, her çalışma grubunda sınırlı sayıda ekzon, tüm hastalarda dizilenmiştir. Böylece ciddi bir maliyet avantajı sağlanmıştır.

3.4.5 PCR Optimizasyonu

PCR koşullarının optimizasyonu için primerler 55-65°C sıcaklıkta denenmiştir. Primerler **Tablo 7**'deki reaksiyon koşullarında ve **Tablo 8**'deki termal döndürücü koşullarında, gradient termal döngü cihazı olan Biorad MJ Mini™ cihazı kullanılarak denenmiştir.

Tablo 7. PCR optimizasyonu reaksiyon koşulları	
Reaktif	Miktar (µl)
Steril Distile Su (Eczacıbaşı-Baxter)	16,3
10x Tampon (Qiagen – 203203)	2,5
MgCl ₂ (Qiagen – 203203) (25 mM)	1,5
Primer İleri (5µM)	1
Primer Ters (5µM)	1
dNTP Karışımı (her biri için 10 mM)	0,5
Taq DNA Polimeraz (5 ünite / µl) (HotStartTaq® / Qiagen – 203203)	0,2
DNA	2
Toplam Hacim	25

Tablo 8. PCR optimizasyonu termal döngü koşulları		
Sıcaklık (°C)	Süre (dk:sn)	Döngü Sayısı
95	12:00	1
95	00:45	35
55-65	1:00	
72	00:45	
72	10:00	1
4	Süresiz	1

PCR reaksiyonu sonucunda elde edilen ürün, % 0,1 Ethidyum Brömür içeren % 2'lik agaroz jelde 120 voltta 15 dk. yürütüldükten sonra jel, UV transilluminatörde (KODAK – Gel Logic 200 Imaging Systems) görüntülenerek fotoğrafı alınmıştır.

3.4.6 Yeni Nesil Dizi Analizi

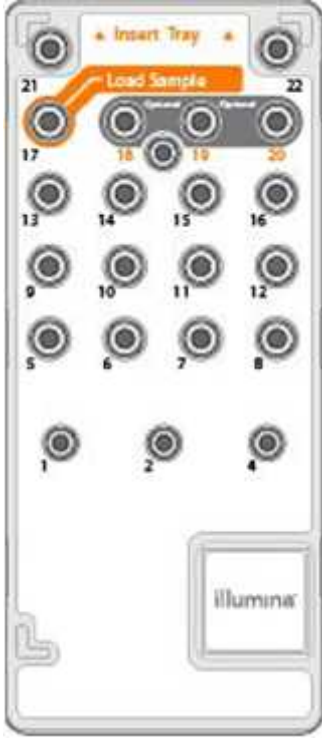
Yapılacak çalışmada çok sayıda genin dizi analizinin yapılacak olması nedeniyle çalışma maliyetini azaltmak üzere yeni nesil dizi analizi yönteminin kullanılması planlanmıştır. Bu çalışmada MiSeq (Illumina, San Diego, CA) sistemi kullanılmış ve hedefe yönelik dizileme (Targeted resequencing) yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntem için önce tasarlanan primer ile dizilenecek bölgeler çoğaltılmış ve ardından da barkodlanarak dizilenmiştir. Ellard ve ark. (149) monogenik diyabetin tanısında yeni nesil dizi analizi yöntemi ile eş zamanlı olarak tüm genlere yüksek duyarlılıkla bakılabildiğini ve çok sayıda genin aynı anda taranması ile mutasyon saptanma oranının bu yöntemle daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Yeni Nesil dizi analizi için kullanılan malzemeler

Nextera™ Sample Preparation Kit

Flow Cell (Illumina) (**Şekil 5**)

Kullanılan kartuşta her bir rezervuar için kullanılan malzemeler yanında rezervuar numarası ile birlikte verilmiştir. Bu listede firmaya özgün malzemeler, orijinal İngilizce adları ile verilmiş, diğer malzemeler Türkçe'de kullanılan hali ile sunulmuştur. **Tablo 9**'da yeni nesil dizi analizi için kullanılan malzemeler, **Tablo 10**'da yeni nesil dizi analizi için kullanıcı tarafından sağlanan malzemeler verilmiştir.



Şekil 5. Flow Cell (Illumina)

Tablo 9. Yeni nesil dizi analizi için kullanılan malzemeler	
1 IMF Incorporation Mix	12 HP10 Read 1 Primer Mix
3 Boş	13 HP12 Index Primer Mix
2 SRE Scan Mix	14 HP11 Read 2 Primer Mix
4 CMF Cleavage Mix	15 PW1 Laboratuvar kullanımına uygun su
5 AMX1 Amplification Mix	16 PW1 Laboratuvar kullanımına uygun su
6 AMX2 Read 2 Amplification Mix	17 Hasta örnekleri
7 LPM Linearization Premix	18 Tasarlanmış dizi analizi primerler
8 LDR Formamid	19 Tasarlanmış dizi analizi primerler
9 LMX1 Linearization Mix	20 Tasarlanmış dizi analizi primerler
10 LMX2 Read 2 Linearization Mix	21 PW1 Laboratory
11 RMF Resynthesis Mix	22 Boş

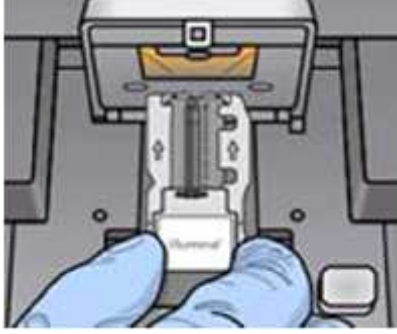
Tablo 10. Yeni nesil dizi analizi için kullanıcı tarafından sağlanan malzemeler

Malzeme	Marka
1 N NaOH	MERCK
Alcohol wipes, 70% Isopropyl Veya Ethanol, 70%	VWR, catalog # 15648-981 MERCK
Lab tissue, low-lint	VWR, catalog # 21905-026
Lens paper, 4 x 6 in.	VWR, catalog # 52846-001
Tris-Cl 10 mM, pH 8.5 + 0.1% Tween 20	MERCK
Tweezers, square-tip Plastic	McMaster-Carr, catalog # 7003A22
Laboratuvar kullanımına uygun su	MERCK

MiSeq İş Akışı

MiSeq iş akışı yazılımının tarif ettiği iş akışı, otomatize yığın (cluster) oluşturulması, dizileme, birincil analiz ve cihaz üzerinde ikincil analiz şeklindedir.

	Çalışmanın özgün parametrelerinin tanımlanması
	Kartuşun hazırlanması ve malzemelerin kartuşa yüklenmesi
	Örnek kütüphanelerinin oluşturulması, denatüre edilmesi, kütüphane karışımının kartuşa yüklenmesi
	Miseq cihazında çalışmanın başlaması için gerekli ayarların yapılması, elde edilen verilerin depolanması için BaseSpace'e bağlanması

	Flowcell isimli aparatın yıkanması, kurulanması ve yüklenmesi
	PR2 şişesinin yüklenmesi ve atık şişesinin boş olduğunun kontrolü, kartuşun cihaza yüklenmesi
	Çalışmanın parametrelerinin gözden geçirilmesi ve çalışma öncesi kontrollerin yapılması ve çalışmanın başlatılması

veri kaynakları (PAHdb World Wide Web site gibi) kullanılarak bilinen ve daha önce hastalıkla ilişkisi gösterilmiş bir mutasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Bu kaynaklarda yer almayan değişikliklerde mutasyon ve polimorfizm ayırımı yapabilmek için Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT), Mutation Taster, Spliceport, Human Splicing Finder gibi analiz sistemleri ile elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Anne ve babada mutasyonların araştırılması ile eşlerden birinde delesyon ya da cis pozisyonunda yerleşik mutasyon olasılıkları araştırılmıştır. Hasta ve sağlam kardeşlerde, ailedeki diğer hasta bireylerde ve o hasta bireylerin sağlıklı kardeşlerinde genetik analizler yapılarak mutasyonun aile içinde hastalıkla birlikte seyredip seyretmediği, 100 sağlıklı kişide bu değişikliğin olup olmadığı analiz edilmiştir. Ayrıca, proteinde kritik bir bölgede değişikliğe neden olup olmadığı, değişik canlı türlerinde bu bölgenin korunmuş bölge olup olmadığı, mRNA kesimini değiştirip değiştirmedeği, değişikliğin bulunduğu yerin yakınlarında daha önce hastalığa neden olan bir mutasyon bildirilip bildirilmediği, oluşan aminoasit değişikliğinin kimyasal açıdan önemli bir değişime yol açıp açmadığı (büyük aminoasitten küçük aminoaside, polardan- nonpolara dönüşüm gibi) değerlendirilmiştir. Bu analizler neticesinde hastalığa neden olduğu düşünülen değişiklikler, yeni ve tanımlanmamış mutasyon olarak kabul edilmiştir.

3.4.10 Sanger Dizi Analizi

DNA dizi analizi otomatize ABI Prism 3130 Genetic Analyser (Applied Biosystems, Inc., Foster City, Ca, ABD) kapiller elektroforez cihazında yapılmıştır. Sekans reaksiyonu için Big Dye Terminator cycle sequencing kit (Applied Biosystems, Inc., Foster City, Ca, ABD) ve primer olarak standart PCR’da kullanılan forward ve revers primerler kullanılmıştır. Bunun için 2 µl saflaştırılmış PCR ürünü, 3 µl big dye ve 2 µl (3.2 pmol/ul) primer, toplam hacim 10 µl olacak şekilde distile su ile tamamlanarak reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. Elde edilen karışıma PCR cihazında aynı çalışma protokolü ile yeniden PCR işlemi uygulanmış ve elde edilen ürün saflaştırılmıştır. Daha sonra ürüne formamit eklenip, 95°C’de beş dakika denatürasyon sağlandıktan sonra hemen buz üzerine alınmış, iki dakika beklendikten sonra yükleme yapılarak sekans cihazı çalıştırılmıştır. DNA dizilerinin karşılaştırılmasında Ensembl veri tabanından elde edilen referans dizi ile araştırılan örneklerden elde edilen diziler ABI tarafından geliştirilen yazılımlar ile karşılaştırılmıştır.

3.5 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin analizi için SPSS 20 Windows paket programı kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların verilerinin sonuçlarının değerlendirilmesi için tanımlayıcı istatistik yöntem kullanıldı. Mutasyon saptanan ve saptanmayan grupların verilerinin karşılaştırılmasında non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi, grup oranlarının karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik sonuçları ortalama $\pm$ standart deviasyon skoru (SDS) olarak verilirken, non-parametrik testlerin sonuçları ortalama $\pm$ SDS (median) olarak verilmiştir. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Klinik Bulgular

Çalışmaya 22'si (% 52) erkek, 20'si (% 48) kız olmak üzere toplam 42 hasta alındı. Hastaların yaşı ortalama $13,2 \pm 4,1$ (2,6 – 20,5 yaş), tanı alma yaşı ise ortalama $10,3 \pm 4,2$ yaş (7 ay - 16 yaş) idi. Doğum ağırlıkları 3502 ± 673 gram olup, 1750 - 5000 gram arasında değişmekteydi.

Aile öyküleri incelendiğinde, 38 hastanın (% 90) anne veya babasında diyabet öyküsü bulunurken, dört hastanın anne veya babasında diyabet öyküsü yoktu. Ebeveyninde diyabet öyküsü bulunan 38 hastanın 26'sının (% 68) annesinde, 12'sinin (% 32) babasında diyabet öyküsü vardı. Tanı anındaki semptomları öğrenilebilen 28 ebeveynin 20'sinin (% 71) rastlantısal kan şekeri yüksekliği, dördünün (% 14) çok su içme çok idrara çıkma, birinin (%4) kilo kaybı nedeni ile tanı aldığı, üç annenin (% 11) ise gestasyonel diyabet tanısı aldığı öğrenildi. Ebeveynlerin 11'i (% 29) diyet, 10'u (% 26) oral antidiyabetik, dokuzu (% 24) insülin, üçü (% 8) ise oral antidiyabetik ve insülin tedavileri almaktaydı. Beş (% 13) ebeveyn ise herhangi bir tedavi almıyordu. On yedi (%45) ebeveynin HbA1c değeri ölçülebildi ve ortalama HbA1c düzeyi $7,86 \pm 2,08$ (%5-%12) olarak saptandı. Tipik üç kuşak diyabet ise, 32 (% 76) hastada mevcuttu. Ayrıca, iki hastanın (% 5) kardeşi de benzer diyabet tanısı ile takipteydi.

Tanı anındaki fizik inceleme özelliklerine göre değerlendirildiklerinde dört hastanın (% 9) obez, beş hastanın (% 12) ise fazla ağırlıklı olduğu tespit edildi. Çalışmaya alınan 42 hastanın başvuru sırasındaki antropometrik özellikleri **Tablo 11**'de verilmiştir. İki hastada (% 5) akantozis nigrikans, bir hastada (% 2) ise hipertansiyon saptandı.

Tablo 11. Hastaların tanı anındaki antropometrik verileri (n=42)	
Ağırlık (kg)	44,9 ± 21,9* (9,6 – 91)**
Ağırlık SDS	0,39 ± 1,16 (-1,89 – 2,45)
Boy (cm)	143,6 ± 29 (71 - 179)
Boy SDS	0,06 ± 1,08 (-2,5 – 2,59)
VKİ (kg/m²)	20,1 ± 4,2 (13,8 ± 29,6)
VKİ SDS	0,44 ± 1,08 (-2,4 - 2,2)

*ortalama ± standart sapma, ** (minimum – maksimum)

Hastaların tanı sırasındaki yakınmaları incelendiğinde 23 hasta (% 55) rastlantısal kan şekeri yüksekliği, 13 hasta (% 31) çok su içme ve çok idrara çıkma, dört hasta (% 9) çok su içme, çok idrara çıkma ve kilo kaybı, iki hasta (% 5) çok su içme, çok idrara çıkma, kusma ve karın ağrısı yakınmalarıyla başvurmuştu. Tanı sırasında kusma ve karın ağrısı ile başvuran iki hastada (% 5) ketoasidoz saptanmıştı.

Hastaların tanı sırasındaki laboratuvar tetkikleri incelendiğinde ortalama kan şekeri düzeyinin 193,7 ± 121,7 mg/dl, HbA1c değerinin % 8,4 ± 2,9 olduğu saptandı. Tanı sırasında C-peptit düzeyi 23 hastada (% 55), insülin düzeyi de 30 hastada (% 71) değerlendirilebildi. Bu hastalarda ortalama C-peptit düzeyi 1,84 ± 1,73 ng/ml, insülin düzeyi ise 10,3 ± 10,5 µIU/ml saptandı. Hastaların büyük kısmının C-peptit düzeyi normaldi (≥0,6 ng/ml). Dört olgunun C-peptit düzeyi düşük (<0,6 ng/ml) olarak saptandı ancak klinik olarak MODY kuşkusu olduğundan bu hastalar da çalışmaya alındı. Tanı sırasında 27 hastaya OGTT yapıldı. OGTT sırasında 0. dk kan şekeri 137,9 ± 51,4 mg/dl, 120.dk kan şekeri ise 234,6 ± 120,4 mg/dl saptandı. OGTT 120. dk ve 0. dk kan şekeri farkı (Δ kan şekeri) 99 ± 75,5 mg/dl idi.

Hastalar eşlik eden patolojiler açısından incelendiğinde hastaların hiçbirinde proteinüri saptanmazken, iki hastada (% 5) glukozüri vardı. Otuz beş hastanın lipit düzeylerine bakıldı: iki hastada (% 6) hiperlipidemi, üç hastada (% 9) hiperlipidemi ve HDL düşüklüğü, dört hastada (% 11) ise HDL düşüklüğü saptandı. İki hastada (%5) Hashimoto tiroiditi (ötiroid) saptandı.

Bir hastanın renal ultrasonografisinde böbreklerin yaşına göre hafif büyük olduğu, bir başka hastada ise toplayıcı sistemde dilatasyon tespit edildi.

Tablo 12 ‘de hastaların tanı anındaki laboratuvar özellikleri verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların tanı anındaki laboratuvar özellikleri (n=42)	
Kan şekeri (mg/dl)	193,7 ± 121,7* (75 – 700)**
HbA1c (%)	8,4 ± 2,9 (5,1 – 15,8)
C-peptit (ng/ml) (n= 23)	1,84 ± 1,73 (0,1 – 6,3)
İnsülin (µIU/ml) (n= 30)	10,3 ± 10,5 (0,7 – 39,7)
Kolesterol (mg/dl) (n= 35)	162,4 ± 36,6 (100 ± 254)
HDL (mg/dl) (n=35)	48,3 ± 10,8 (30 - 76)
LDL (mg/dl) (n=35)	91,9 ± 25,7 (44 - 161)
OGTT 0.dk kan şekeri (mg/dl)	137,9 ± 51,4 (69 - 276)
OGTT 120.dk kan şekeri (mg/dl)	234,6 ± 120,4 (86 - 584)
OGTT Δ kan şekeri (mg/dl)	99 ± 75,5 (1 - 308)
OGTT 0.dk insülin (µIU/ml)	0,44 ± 1,08 (2 - 23)
OGTT 120.dk insülin (µIU/ml)	0,44 ± 1,08 (4,5 - 80)

*ortalama ± standart sapma, ** (minimum – maksimum)

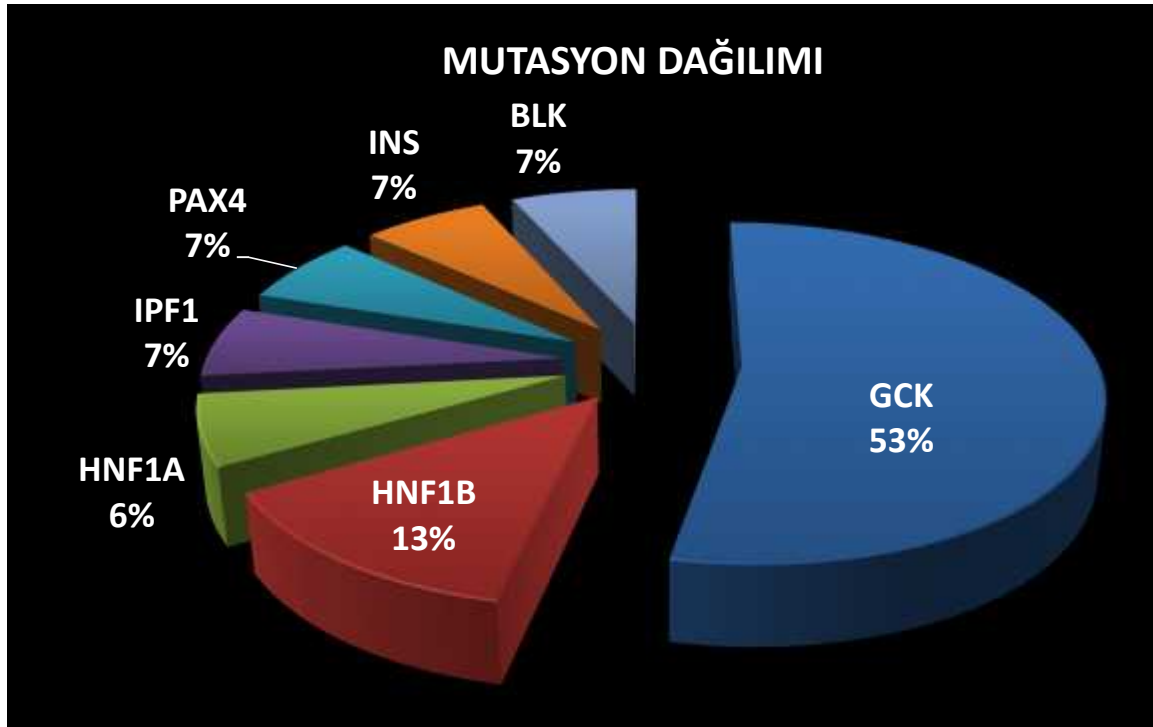
Diyabet otoantikorları bakımından hastalar değerlendirildiğinde, çalışmaya dahil edilen hastaların 26’sında (% 62) otoantikor bakıldı. Otoantikor bakılan hastaların tamamının ICA’sı negatif iken, anti-GAD antikoruna ise 25 hastada (% 96) negatif, bir hastada ise (%4) tanı anında pozitif.

Ortalama izlem süreleri 58,2 ± 124 ay olan hastaların son HbA1c değerleri ise ortalama % 6,6 ± 1,3 olarak saptandı.

Çalışmaya alınan hastalar aldıkları tedavi açısından incelendiğinde; 15 hasta (% 36) yalnız diyet, 14 hasta (% 33) diyet ile birlikte oral anti diyabetik, 13 hasta (% 31) diyet ile beraber insülin tedavisiyle izlenmekteydi. Oral antidiyabetik tedavi alan sekiz hasta (% 57) sülfonilüre grubu ilaçlar, dört hasta (% 29) metformin, iki hasta (% 14) ise repaglinid tedavisi almaktaydı. İnsülin ile tedavi edilen hastaların, insülin ihtiyacı $0,80 \pm 0,24$ IU/kg/gün olup, 0,3 - 1,1 IU/kg/gün arasında değişmekteydi.

4.2 Genetik Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 42 hastanın 15 tanesinde mutasyon saptanmıştır (% 36). Sekiz hastada *GCK* (MODY 2), iki hastada *HNF1B* (MODY 5), bir hastada *HNF1A* (MODY 3), bir hastada *IPF1* (MODY 4), bir hastada *PAX4* (MODY 9), bir hastada *INS* (MODY 10), bir hastada ise *BLK* (MODY 11) mutasyonu tespit edilmiştir (**Şekil 6**).



Şekil 6: Hastaların mutasyonlara göre dağılımı

4.2.1 GCK Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Bu grupta tanı alan hasta sayısı sekiz olup, bu hastaların yedisi erkek (% 87,5), biri ise kız (%12,5) idi. Hastaların yaş ortalaması $12,6 \pm 4,7$ yıl, tanı yaşı ise ortalama $8,1 \pm 3,4$ yıl idi. Doğum ağırlıkları 3444 ± 267 gram olan hastaların tamamı gestasyon haftasına uygun doğum ağırlığında idi. Hastaların tümünde tipik üç kuşak diyabet öyküsü vardı. Üç ebeveyn 25 yaşından önce tanı almıştı. Ebeveynlerin altısı rastlantısal hiperglisemi ile tanı alırken, iki anne gestasyonel diyabet tanısı almıştı. Beş ebeveyn diyet ile tedavi edilirken, iki ebeveyn oral antidiyabetik, bir ebeveyn ise oral antidiyabetik + insülin ile tedavi ediliyordu.

Başvuru yakınmaları açısından hastalar değerlendirildiğinde, dört hastanın çok su içme ve çok idrara çıkma, dört hastanın ise rastlantısal kan şekeri yüksekliği ile tanı aldığı saptandı. Fizik incelemelerinde VKİ persentili 19 ile 83 arasında olan hastaların hiçbirinde hipertansiyon, akantozis nigrikans saptanmadı.

Başvuru sırasında açlık kan şekeri ortalama $131,4 \pm 16,2$ mg/dl, HbA1c düzeyi $\% 6,7 \pm 0,37$ idi. Tanı sırasında hiçbir hastada ketoz ya da ketoasidoz ve dislipidemi mevcut değildi. Tanı anında tamamına oral glukoz tolerans testi yapılan hastaların 0. dk kan şekerleri $121 \pm 10,9$ mg/dl, 120. dk kan şekerleri $161,1 \pm 22,2$ mg/dl, Δ kan şekeri ise ortalama $40,1 \pm 16,2$ mg/dl saptandı. Diyabet otoantikörleri dört hastada bakılmıştı ve hem anti-GAD hem de ICA dört hastada da negatif olarak saptandı. **Tablo 13**'te GCK-MODY hastalarının başvuru sırasındaki antropometrik ve laboratuvar özellikleri verilmiştir.

Hastaların hiçbirinde ek hastalık olmayıp, tedavileri açısından değerlendirildiğinde 5 hasta diyet, 2 hasta oral sülfonilüre, 1 hasta ise metformin tedavisi alıyordu. Ortalama izlem süreleri 59 ay olan hastaların (3 – 144 ay) son kontrolde bakılan HbA1c değerleri $\% 5,5$ ile $7,1$ arasında saptandı. On iki yıllık izlemi sonunda obezite ve buna sekonder T2DM gelişen bir hastaya ise metformin tedavisi başlandı.

Tablo 13. GCK-MODY hastalarının antropometrik ve laboratuvar özellikleri (n=8)

Yaş (yıl)	12,6 ± 4,7* (0,5 – 20,5)**
Tanı yaşı (yıl)	8,1 ± 3,4 (5 – 14,5)
Doğum ağırlığı (gr)	3444 ± 267 (3000 – 3800)
VKİ (kg/m²)	16,8 ± 2,9 (14,5 – 23,2)
VKİ-SDS	-0,28 ± 0,67 (-1,2 – 0,95)
Açlık kan şekeri (mg/dl)	131,4 ± 16,2 (104 – 156)
HbA1c (%)	6,7 ± 0,37 (6,2 – 7,27)
C-peptit (ng/ml) (n= 3)	1,49 ± 0,71 (0,68 – 2,0)
Kolesterol (mg/dl)	163,9 ± 17,0 (128 ± 184)
HDL (mg/dl)	57,5 ± 5,4 (47 - 65)
LDL (mg/dl)	92,9 ± 19,3 (56 - 116)
OGTT 0.dk kan şekeri (mg/dl)	121 ± 10,9 (104 - 131)
OGTT 120.dk kan şekeri (mg/dl)	161,1 ± 22,2 (129 - 189)
OGTT Δ kan şekeri (mg/dl)	40,1 ± 16,2 (23 - 62)
OGTT 0.dk insülin (μIU/ml) (n=4)	5,6 ± 3,17 (2 – 9,7)
OGTT 120.dk insülin (μIU/ml) (n=4)	28,6 ± 18,5 (11,4 – 45,3)

*ortalama ± standart sapma, ** (minimum – maksimum)

4.2.2 GCK Mutasyonu Saptanan Hastaların Genetik Özellikleri

GCK mutasyonu tespit edilen hastaların klinik ve genetik özellikleri **Tablo 14**'te görülmektedir.

G1 no'lu hastada daha önce tanımlanmış **c.661G>A (p.E221K) (p.Glu221Lys)** mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup GCK geni, c.DNA üzerinde 661. pozisyonda Guanin yerine Adenin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 221. pozisyonda glutamatın yerine lizin aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. HGMD'de tanımlanmış bu mutasyonun GCK-MODY ile de ilişkisi bildirilmiştir (CM970635) (150). Diyabetli ebeveynin moleküler analizinde de aynı heterozigot **p.E221K** mutasyonu saptandı.

G2 ve G4 no'lu hastalarda daha önce tanımlanmış **c.130G>A (p.G44S) (p.Gly44Ser)** mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup GCK geni, c.DNA üzerinde 130. pozisyonda Guanin yerine Adenin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 44. pozisyonda glisinine yerine serin aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. HGMD'de tanımlanmış bu mutasyonun GCK-MODY ile ilişkisi bildirilmiştir (CM013265) (62, 151). Her iki hastanın da diyabetli ebeveyninde aynı heterozigot **p.G44S** mutasyonu saptandı.

G3 no'lu hastada daha önce tanımlanmamış **c.1012G>A (p.V338M) (p.Val338Met)** mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup GCK geni, c.DNA üzerinde 1012 pozisyonda guanin yerine adenin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 338. pozisyonda valin yerine metionin aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. Mutation taster'da hesaplanan olası hastalık yapma yüzdesi % **99,6** olup [**Prediction disease causing p (probability): 0.996045374771657**] hastalık nedeni olduğunu düşündürmektedir. Bu değişiklik, şempanze, Rhesus maymunu, kedi, fare ve tavuklarda korunmuş bölgede yerleşen bir değişikliktir. Proteinde 332-339 no'lu aminoasitler arasında yerleşen heliks yapısının kaybolmasına ve ağır protein hasarına neden olmaktadır. SIFT skoru hastalık yapıcı olduğunu göstermektedir. Anne ve babanın moleküler analizi devam etmektedir.

G5 no'lu hastada daha önce tanımlanmış olan bölgede farklı aminoasit değişikliği ile oluşan yeni **c.755G>C (p.C252S) (p.Cys252Ser)** mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyon yer

değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup *GCK* geni c.DNA üzerinde 755. Pozisyonda Guanin yerine Sitozin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 252. pozisyonda sistein yerine serin aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. Daha önce bu bölgede üç adet mutasyon bildirilmiştir. (CM030444) (p.Cys252Arg), (CM074237) (p.Cys252Gly) ve (CM021266) (p.Cys252Tyr) (152-154). Bu hastada, değişikliğe neden olan aminoasit daha önce diğer bildirilen mutasyonlarda değişiklik oluşan aminoasitten farklıdır. Daha önce hastalıkla ilişkilendirilmiş mutasyon bildirilmesi bölgenin kritik bölge olduğunu göstermektedir. Sistein büyük, serin ise küçük bir aminoasittir. Bu nedenle proteinde ağır katlantı kusurlarına neden olması beklenmektedir. Mutation taster’da hesaplanan olası hastalık yapma yüzdesi % **99,99** olup **[Prediction disease causing p (probability): 0.99999999791874]** hastalık nedeni olduğunu düşündürmektedir. Bu değişiklik, şempanze, Rhesus maymunu, kedi, fare ve tavuklarda korunmuş bölgede yerleşen bir değişikliktir. SIFT skoru hastalık yapıcı olduğunu göstermektedir. Anne ve babanın moleküler analizi devam etmektedir.

G6 no’lu hastada daha önce tanımlanmış intronik **c.46-1G>A (IVS1-1G>A)** mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyon *GCK* geninin 1 no’lu intronunun son nükleotidinde Adenin yerine Timin gelmesi ile oluşmuştur. İntronun son nükleotidinin değişmesi nedeniyle 2. ekzonun başındaki “başlangıç kodonunun” kaybolmasında ve mRNA kesiminin bozulmasına neden olan ağır bir mutasyondur. Bu değişiklik proteinde 2. ekzonun kodlanmamasına neden olması beklenmektedir. HGMD’de tanımlanmış bu mutasyonun *GCK-MODY* ile ilişkisi bildirilmiştir (CS083229) (155). Diyabetli ebeveynin moleküler analizinde de aynı heterozigot **IVS1-1G>A** mutasyonu saptandı.

G7 no’lu hastada daha önce tanımlanmış **c.544G>A (p.S182R) (p.Ser165Arg)** mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup *GCK* geni, c.DNA üzerinde 544. pozisyonda Guanin yerine Adenin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 182. pozisyonda valin yerine metionin aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. Bu değişiklik enzimin glukoz ile uyarılan rotasyonun bozulmasına neden olmaktadır. Buradaki aminoasit korunmuş bir aminoasit olup değişikliği proteinin fonksiyonunu etkilemektedir. HGMD’de tanımlanmış bu mutasyonun *GCK-MODY* ile de ilişkisi bildirilmiştir (CM930298) (156-158). Anne ve babanın moleküler analizi devam etmektedir.

G8 no'lu hastada daha önce tanımlanmamış **c.257T>C (p.V86A) (p.Val86Ala)** mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup *GCK* geni, c.DNA üzerinde 257. pozisyonda Timin yerine Sitozin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 86. pozisyonda valin yerine alanin aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. Mutation taster'da hesaplanan olası hastalık yapma yüzdesi % **99,9** olup **[Prediction disease causing p (probability): 0.999999983580477]** hastalık nedeni olduğunu düşündürmektedir. Bu değişiklik, şempanze, Rhesus maymunu, kedi, fare ve tavuklarda korunmuş bölgede yerleşen bir değişikliktir. Proteinde 72-92 no'lu aminoasitler arasında yerleşen strand yapısının kaybolmasına ve ağır protein hasarına neden olmaktadır. SIFT skoru hastalık yapıcı olduğunu göstermektedir. Diyabetli ebeveynin moleküler analizinde de aynı heterozigot **p.V86A** mutasyonu saptandı.

Tablo 14. GCK mutasyonu tespit edilen hastaların klinik ve genetik özellikleri

Hasta No	Tanı Yaşı (yıl)	Diyabetli Ebeveyn	Diyabetli Ebeveynin Moleküler Analizi	Tanı semptomları	Tedavi	GCK Ekzon	cDNA mutasyonu	Mutation taster/PolyPhen/SIFT Öngörüsü*	Aminoasit değişikliği	Referans
G1	12,8	Anne	p.Glu221Lys	Rastlantısal	Diyet	6	c.661G>A	%99/3/zarar verici	p.Glu221Lys	(150)
G2	7,5	Baba	p.Gly44Ser	Poliüri, polidipsi	Glibenklamid	2	c.130G>A	%99/1/zarar verici	p.Gly44Ser	(62, 151)
G3	14,5	Anne	Çalışılamadı	Rastlantısal	Gliklazid	8	c.1012G>A	%99/3/zarar verici	p.Val338Met	Yeni
G4	5	Anne	p.Gly44Ser	Poliüri, polidipsi	Diyet	2	c.130G>A	%99/1/zarar verici	p.Gly44Ser	(62, 151)
G5	8	Anne	Çalışılamadı	Rastlantısal	Diyet	7	c.755G>C	%99/1/zarar verici	p.Cys252Ser	Yeni
G6	6	Baba	IVS1-1G>A	Poliüri, polidipsi	Diyet	İntron 1	c.46-1G>A	%100/1/zarar verici	IVS1-1G>A	(155)
G7	5,9	Anne	Çalışılamadı	Rastlantısal	Diyet	5	c.544G>A	%99/1/zarar verici	p.Val182Met	(156, 157)
G8	12	Anne	p.Val86Ala	Poliüri, polidipsi	Metformin	7	c.257T>C	%99/1/zarar verici	p.Val86Ala	Yeni

* PolyPhen: zarar verici (1), olasılıkla zarar verici (2), benign (3); SIFT skoru: <0,05 zarar verici, ≥0,05 tolere edilebilir

4.2.3 *HNF1B* Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özellikleri

HNF1B mutasyonu tespit edilen hastaların klinik ve genetik özellikleri **Tablo 15**'te görülmektedir.

Bu grupta tanı alan hasta sayısı iki olup, biri kız diğeri de erkekti. B1 no'lu, miadında 3600 gram olarak doğan ve rastlantısal kan şekeri yüksekliği ile 14 yaş 3 aylıkken tanı alan erkek hastanın, tanı sırasında ketoz ya da ketoasidozu mevcut değildi. Ailesinde hiçbir diyabetli birey bulunmuyordu. Tanı sırasında kan şekeri: 128 mg/dl, C-peptit: 3,5 ng/ml, insülin: 26,1 µIU/ml ve HbA1c değeri % 6,9 idi. Diyet tedavisi ile izlenen olgunun HbA1c düzeyleri %5,1-6,5 arasında seyretti. İzleminin dördüncü yılında yapılan OGTT' sinde 0. ve 120. dk. sırası ile kan şekeri değerleri 96 mg/dl ve 188 mg/dl, insülin düzeyleri 11,8 µIU/ml ve 28,8 µIU/ml, C-peptit düzeyleri 2 ng/ml ve 3,8 ng/ml olarak saptandı. Bu dönemde HbA1c değeri %8,6 olarak saptanan olguya metformin tedavisi başlandı. Bu hastanın ICA, anti-GAD ve anti insülin antikoru hem tanı anında hem de izleminin dördüncü yılında negatif olarak tespit edildi. Ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde hastada Hashimoto tiroiditi olduğu saptandı. Üriner sistem ultrasonografisinde sağ böbrek uzun aksı 114mm, sol böbrek uzun aksı 113 mm, her iki böbrek kalıksleri minimal belirgin olup renal pelvis AP çapı sağda 13 mm, solda 10 mm saptandı. Böbrek fonksiyon testleri normal, idrar proteini negatif olarak saptandı. Bu hastada daha önce tanımlanmış **c.226G>T (p.G76C) (p.Gly76Cys)** mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyon yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup *HNF1B* geni c.DNA üzerinde 703. pozisyonda Guanin yerine Timin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 76. pozisyonda glisin yerine sistein aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. HGMD'de tanımlanmış bu mutasyonun *HNF1B*-MODY ile de ilişkisi bildirilmiştir (CM055551) (43). Ebeveynin moleküler analizinde mutasyon saptanmadı.

B2 no'lu hasta 12 yaşındayken poliüri, polidipsi yakınmaları ile başvurusunda diyabet tanısı almıştı. Miadında 3300 gram olarak doğan hastanın babasının 38 yaşındayken diyabet tanısı aldığı, tanı sırasında HbA1c düzeyinin %11,8 olduğu ve düzenli takip edilmediği öğrenildi. Tanı sırasında kan şekeri: 390 mg/dl, insülin: 10,8 µIU/ml ve HbA1c değeri % 14,8 olan hastanın idrar ketonu pozitif idi. İnsülin tedavisi başlanan olguda tedavinin birinci ayında insülin kesilip glisilazid tedavisine geçildi. Ancak HbA1c'nin tekrar %8,7 olması nedeni ile tedaviye düşük doz (0,2 IU/kg/gün) insülin glarjin eklendi. Bu hastanın ICA ve anti-GAD antikoru negatif olarak tespit edildi. Ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde renal

ultrasonografik değerlendirmede her iki böbreğin boyutları uzun aksta 10 cm ve yaşına göre hafif büyük olarak saptandı. Hastanın kan basıncı, böbrek fonksiyon testleri ve idrar protein düzeyi normaldi. Bu hastada daha önce tanımlanmış **c.73G>T (p.V25L) (p.Val25Leu)** mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyon yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup *HNF1B* geni c.DNA üzerinde 73. pozisyonda Guanin yerine Timin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 25. pozisyonda valin yerine lösin aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. Mutation taster'da hesaplanan olası hastalık yapma yüzdesi % **99,9** olup **[Prediction disease causing p (probability): 0.999733008901471]** hastalık nedeni olduğunu düşündürmektedir. Bu değişiklik, şempanze, Rhesus maymunu, kedi, fare ve tavuklarda korunmuş bölgede yerleşen bir değişikliktir. Proteinde 1-31 no'lu aminoasitler arasında yerleşen dimerizasyon yapısının kaybolmasına ve ağır protein hasarına neden olmaktadır SIFT skoru hastalık yapıcı olduğunu göstermektedir. Literatürde daha önce bu değişiklik nadir varyant olarak yorumlanmıştır (83). Anne ve babanın moleküler analizi devam etmektedir.

* PolyPhen: zarar verici (1), olasılıkla zarar verici (2), benign (3); SIFT skoru: <0,05 zarar verici, ≥0,05 tolere edilebilir

Tablo 15. *HNF1B* mutasyonu tespit edilen hastaların klinik ve genetik özellikleri

Hasta No	Tanı Yaşı (yıl)	Diyabetli Ebeveyn	Tanı semptomları	Tedavi	<i>HNF1B</i> Ekzon	cDNA mutasyonu	Mutation taster/ PolyPhen/ SIFT Öngörüsü*	Aminoasit değişikliği	Renal ultrasonografi	Referans
B1	14,2	Yok	Rastlantısal	Metformin	1	c.226G>T	%99/1/tolere edilemez	p.Gly76Cys	Her iki böbrek kaliksleri minimal belirgin Renal pelvis ön-arka çapı sağda 13mm, solda 10 mm	(43)
B2	12	Baba	Poliüri, polidipsi	Gliklazid + Bazal insülin	1	c.73G>T	%99/1/tolere edilemez	p.Val25Leu	Her iki böbreğin boyutları yaşına göre hafif büyük	(83)

4.2.4 *HNF1A* Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özellikleri

Bu grupta tanı alan hasta sayısı bir olup, cinsiyeti kızdı. On iki yaş, 10 aylık iken ailede diyabet öyküsü olması nedeni ile ölçülen kan şekerinin yüksek saptanması ile rastlantısal olarak diyabet tanısı almıştı. Miadında 5000 gram olarak doğan hastanın annesinin 24 yaşındayken rastlantısal hiperglisemi ile diyabet tanısı aldığı ve son HbA1c düzeyinin % 9,4 olduğu öğrenildi. Hastanın tanı sırasında kan şekeri: 284 mg/dl, insülin: 5,2 µIU/ml ve HbA1c değeri % 10,8 olan hastanın idrar ketonu negatif idi. Hastaya insülin tedavisi başlandı. Bu hastanın ICA ve anti-GAD antikoru negatif olarak tespit edildi. Hastada eşlik eden ek hastalık saptanmadı. Bu hastada daha önce tanımlanmış olan bölgede ancak farklı aminoasit değişikliği ile oluşan yeni **c.723C>A (P.C241X) (p.Cys241Ter)** mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyon yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup, *HNF1A* geni c.DNA üzerinde 723. pozisyonda Sitozin yerine Adenin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 241. pozisyonda sistein yerine stop kodon gelmesine neden olmuştur. Bu da proteinde erken sonlanmaya ve 241. aminoasitten sonraki protein bölgelerinin sentezlenmemesine neden olmaktadır. Daha önce bu bölgede farklı mutasyonlar bildirilmiştir [p.Cys241Gly] ve [p.Cys241Tyr] (159, 160). Bu hastada gelen aminoasit daha önce diğer bildirilen mutasyonda gelenden farklıdır. Daha önce hastalıkla ilişkilendirilmiş mutasyon bildirilmesi bölgenin kritik bölge olduğunu göstermektedir. Mutation taster’da hesaplanan olası hastalık yapma yüzdesi % **100** olup **[Prediction disease causing p (probability): 1]** hastalık nedeni olduğunu düşündürmektedir. Şempanze, Rhesus maymunu, fare ve tavuklarda korunmuş bölgede yerleşen bir değişikliktir. SIFT skoru hastalık yapıcı olduğunu göstermektedir. Diyabetli ebeveynin moleküler analizinde de aynı heterozigot **P.C241X** mutasyonu saptandı.

4.2.5 *IPF1(PDX1)* Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özellikleri

Bu grupta tanı alan hasta sayısı bir olup, cinsiyeti kızdı. On üç yaş, 11 aylık hasta Dress sendromu nedeni ile kortikosteroid tedavisi alırken kan şekerinin yüksek saptanması ile diyabet tanısı almıştı. Miadında 5000 gram olarak doğan hastanın annesinin 30 yaşındayken diyabet tanısı aldığı öğrenildi. Hastanın tanı sırasında VKİ 23,1 (84 p), kan şekeri: 368 mg/dl, insülin: 39,6 µIU/ml, C-peptit: 6,23 ng/ml ve HbA1c değeri % 7,7 olan hastanın idrar ketonu negatif idi. Hastaya metformin tedavisi başlandı. İzleminde, kortikosteroid tedavisi kesildikten dört ay sonra yapılan OGTT’de 0.dk ve 120. dk kan şekeri değerleri sırası ile 402 mg/dl ve 625 mg/dl,

insülin düzeyleri ise 7,3 µIU/ml ve 5,35 µIU/ml olarak tespit edildi. Bu dönemde HbA1c değeri %14 olarak ölçülen olguya insülin tedavisi başlandı. Bu hastanın ICA, anti-GAD ve anti insülin antikoru negatif olarak tespit edildi. Hastada eşlik eden ek hastalık saptanmadı. Bu hastada daha önce tanımlanmamış **c.164G>A (p.G55D) (p.Gly55Asp)** mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup *IPF1 (PDX1)* geni, c.DNA üzerinde 164. pozisyonunda Guanin yerine Adenin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 55. pozisyonunda glisin yerine aspartat aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. Mutation taster’da hesaplanan olası hastalık yapma yüzdesi % **99,9** olup [**Prediction disease causing p (probability): 0.999107103430126**] hastalık nedeni olduğunu düşündürmektedir. Bu değişiklik, şempanze, Rhesus maymunu, kedi, fare ve tavuklarda korunmuş bölgede yerleşen bir değişikliktir. Proteinde 13 no’lu aminoasitler arasında yerleşen transaktivasyon domain yapısının kaybolmasına ve ağır protein hasarına neden olmaktadır. SIFT skoru hastalık yapıcı olduğunu göstermektedir. Diyabetli ebeveynin moleküler analizinde de aynı heterozigot **p.G55D** mutasyonu saptandı.

4.2.6 PAX4 Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özellikleri

Bu grupta tanı alan hasta sayısı bir olup, cinsiyeti kızdı. On altı yaşında iken ailede diyabet öyküsü olması nedeni ile ölçülen kan şekerinin yüksek saptanması ile rastlantısal olarak diyabet tanısı almıştı. Miadında 3200 gram olarak doğan hastanın annesinin 34 yaşındayken rastlantısal hiperglisemi ile diyabet tanısı aldığı ve oral antidiyabetik tedavi ile en son HbA1c düzeyinin % 7,8 olduğu öğrenildi. Hastanın tanı sırasında kan şekeri: 95 mg/dl, insülin: 6,07 µIU/ml, C-peptit: 2,4 ng/ml ve HbA1c değeri % 5,1 olarak saptandı. Oral glukoz tolerans testinde 0.dk ve 120. dk kan şekeri değerleri sırası ile 95 mg/dl ve 172 mg/dl, insülin düzeyleri ise 6,7 µIU/ml ve 80,7 µIU/ml olarak tespit edildi. Bu hastanın ICA, anti-GAD ve anti insülin antikoru negatif olarak tespit edildi. Hasta diyet tedavisi ile izleme alındı. Hastada eşlik eden ek hastalık saptanmadı. Bu hastada daha önce tanımlanmamış **c.547C>T (p.R182C) (p.Arg182Cys)** mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup *PAX4* geni, c.DNA üzerinde 547. pozisyonunda Sitozin yerine Timin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 182. pozisyonunda arjinin yerine sistein aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. Her ne kadar bazı toplumlarda bu varyantın sıklığı %1 olarak tanımlansa da Avrupa toplumunda bu varyant izlenmemiştir [1000 genome çalışması] (<http://www.ensembl.org>). Mutation taster’da hesaplanan olası hastalık yapma

yüzdesi % **99,9** olup **[Prediction disease causing p (probability): 0.999855463235922]** hastalık nedeni olduğunu düşündürmektedir. Bu değişiklik, şempanze, Rhesus maymunu, kedi, fare ve tavuklarda korunmuş bölgede yerleşen bir değişikliktir. Proteinde 170-226 no'lu aminoasitler arasında yerleşen DNA Bind Homeobox yapısının kaybolmasına ve ağır protein hasarına neden olmaktadır. SIFT skoru hastalık yapıcı olduğunu göstermektedir. Bu olguda aynı zamanda çalışmadaki beş farklı hastada saptanan *NEUROD1* geninde c.590C>A (p.P197H) (p.Pro197His) değişikliği saptandı. Diyabetli ebeveynin (baba) DNA örneği olmaması nedeni ile çalışılamadı. Annede *PAX4* geninde mutasyon saptanmazken, *NEUROD1* geninde c.590C>A (p.P197H) (p.Pro197His) değişikliği saptandı.

4.2.7 INS Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özellikleri

Bu grupta tanı alan hasta sayısı bir olup, cinsiyeti erkekti. Sekiz yaş, 6 aylık iken ailede diyabet öyküsü olması nedeni ile ölçülen kan şekerinin yüksek saptanması ile rastlantısal olarak diyabet tanısı almıştı. Miadında 3600 gram olarak doğan hastanın babasının 47 yaşındayken rastlantısal hiperglisemi ile diyabet tanısı aldığı ve diyet ile HbA1c düzeyinin % 5,8 olduğu öğrenildi. Hastanın tanı sırasında kan şekeri: 115 mg/dl, insülin: 6,39 µIU/ml, C-peptit 0,98 ng/ml ve HbA1c değeri % 5,1 idi. Dört yıllık izlemi süresince bozulmuş açlık glukozu devam eden olgunun son kontrolünde HbA1c düzeyi %5,4 saptandı. Hastada eşlik eden ek hastalık saptanmadı. Bu hastada daha önce tanımlanmış **c.202C>A (p.L68M) (p.Leu68Met)** mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyon yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup *INS* geni c.DNA üzerinde 202. pozisyonda Sitozin yerine Adenin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 68. pozisyonda lösin yerine metionin aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. Mutation taster'da hesaplanan olası hastalık yapma yüzdesi % **97,6** olup **[Prediction disease causing p (probability): 0.976925749293184]** hastalık nedeni olduğunu düşündürmektedir. Bu değişiklik, şempanze, Rhesus maymunu, kedi, fare ve tavuklarda korunmuş bölgede yerleşen bir değişikliktir. Proteinde 57-87 no'lu aminoasitler arasında yerleşen propep C-peptit yapısının kaybolmasına ve ağır protein hasarına neden olmaktadır. SIFT skoru hastalık yapıcı olduğunu göstermektedir. Erken başlangıçlı T2DM olan Türk bir ailede bu değişiklik saptanmış, 170 kontrol grubunda ise gözlenmemiştir (100). Bozulmuş açlık glukozu olan ebeveynin moleküler analizinde de aynı heterozigot **p.L68M** mutasyonu saptandı.

4.2.8 BLK Mutasyonu Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Genetik Özellikleri

Bu grupta tanı alan hasta sayısı bir olup, cinsiyeti kızdı. On iki yaş, 8 aylık iken poliüri, polidipsi ve kilo kaybı yakınmaları ile başvurusu üzerine ölçülen kan şekerinin yüksek saptanması ile diyabet tanısı almıştı. Miadında 3000 gram olarak doğan hastanın babasının 43 yaşındayken rastlantısal hiperglisemi ile diyabet tanısı aldığı ve son HbA1c düzeyinin % 8 olduğu öğrenildi. Hastanın tanı sırasında kan şekeri: 203 mg/dl, insülin: 2 µIU/ml, C-peptit: 0,74 ng/ml ve HbA1c değeri % 13,7 olan hastanın idrar ketonu negatif idi. Hastaya insülin tedavisi başlandı. Bu hastanın ICA, anti-GAD ve anti insülin antikoru negatif olarak tespit edildi. Hastada ayrıca ötiroid Hashimoto hastalığı tespit edildi. On sekiz aylık izlemi boyunca insülin tedavisi alan hastanın en son insülin ihtiyacı 0,6 IU/kg/gün ve HbA1c değeri %5,3'dür. Bu hastada daha önce tanımlanmış **c.211G>A (p.A71T) (p.Ala71Thr)** mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyon yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup *BLK* geni c.DNA üzerinde 211. pozisyonunda Guanin yerine Adenin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 71. pozisyonunda alanin yerine treonin aminoasidinin gelmesine neden olmuştur. Mutation taster'da hesaplanan olası hastalık yapma yüzdesi % **100** olup **[Prediction disease causing p (probability): 1.88227215688845e-08]** hastalık nedeni olduğunu düşündürmektedir. Bu değişiklik, şempanze, Rhesus maymunu, kedi, fare ve tavuklarda korunmuş bölgede yerleşen bir değişikliktir. Proteinde mRNA kesim noktasının kaybolmasına ve ağır protein hasarına neden olmaktadır. SIFT skoru hastalık yapıcı olduğunu göstermektedir. Bu değişikliğin daha önce üç ailede MODY nedeni olduğu gösterilmiştir (106). Anne ve babanın moleküler analizi devam etmektedir.

Ayrıca beş hastada *NEUROD1* geninde **c.590C>A (p.P197H) (p.Pro197His)** değişikliği saptandı. Bu beş hastadan biri *PAX4* mutasyonu, bir diğeri de *GCK* mutasyonu saptanan hasta idi. Dört hastanın diyabetli ebeveyninin moleküler analizi yapıldı ve hepsinde aynı heterozigot **p.P197H** değişikliği saptandı. Toplumda görülme sıklığı %1 olan bu değişiklik mutasyon olarak değil varyant olarak kabul edildi.

Mutasyon saptanan (MODY+) ve mutasyon saptanmayan (MODY-) hastalar karşılaştırıldığında ise iki grup arasında yaş, doğum ağırlığı, ağırlık SDS, boy SDS, VKİ SDS, tanı anındaki semptomlar, glukoz, insülin, C-peptit, HbA1c, lipid profili ve OGTT glukoz değerleri açısından fark saptanmadı (**Tablo 16**).

Tablo 16. MODY+ ve MODY- Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri			
	MODY+ (n=15)	MODY- (n=27)	p*
Yaş (yıl)	13,4±3,6 (13)	13,4±4,4 (14,2)	0,684
Tanı yaşı (yıl)	10,3±3,7 (12)	10,6±4,4 (12)	0,937
Doğum ağırlığı (gr)	3616±610 (3500)	3416±719 (3500)	0,973
Ağırlık (kg)	43,5±19,2 (42,6)	51,6±20,4 (48,3)	0,922
Ağırlık SDS	0,35±1,14 (0,24)	0,49±1,19 (0,40)	0,840
Boy (cm)	145,6±22,8 (153)	152,7±22,1 (157,5)	0,967
Boy SDS	0,03±1,16 (0,11)	0,09±1,1 (0,36)	0,654
VKİ (kg/m²)	19,1±3,8 (18,7)	20,9±4,5 (20,2)	0,254
VKİ-SDS	0,25±0,94 (0,05)	0,52±1,17 (0,52)	0,188
Glukoz (mg/dl)	170,4±93,9 (128)	186,8±61,1 (187)	0,213
insülin (µIU/ml)	13,3±14,1 (6)	13,2±12,1 (9,1)	0,866
C-peptit (ng/ml)	2,5±1,9 (2,0)	2,25±1,80 (1,86)	0,301
HbA1c (%)	7,5±2,9 (7,1)	8,2±2,3 (7,8)	0,203
Kolesterol (mg/dl)	152,1±16,2 (149)	166±36,2 (151)	0,223
Trigliserit (mg/dl)	83,3±17,4 (85)	84,8±65,9 (67)	0,114
HDL (mg/dl)	49,5±9,4 (52)	47,3±14,3 (42)	0,053
LDL (mg/dl)	97,4±14,7 (93)	101,6±34,4 (98)	0,907
OGTT 0.dk glukoz (mg/dl)	105,2±22,3 (104)	168,2±62,7 (157)	0,097
OGTT 120.dk glukoz (mg/dl)	152,6 ±29,7 (153)	309,7±137,5 (302,5)	0,093
Delta Glukoz (mg/dl)	47,4±20,5 (39)	142,5±89,8 (142,5)	0,071
Son HbA1c (%)	6,0±0,6 (5,8)	7,0±1,7 (6,5)	0,377

veriler ortalama±SDS (median) olarak verilmiştir, *Mann-Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Monogenik diyabetin en sık nedeni olan ve klinik olarak heterojen bir hastalık grubu olan MODY’de hastalığa neden olan genlerin sıklığı toplumlar arası fark gösterebilmektedir. Türkiye’de bugüne kadar MODY’nin genetik tanısı ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, MODY için uygun klinik ve laboratuvar kriterlerini taşıyan 42 Türk çocuk, MODY’e neden olduğu bilinen 11 gen açısından analiz edildi. Bu hastaların 15’inde (%36) mutasyon saptanmış olup, sekiz hastada *GCK*, iki hastada *HNF1B*, birer hastada ise *HNF1A*, *IPF1*, *PAX4*, *INS* ve *BLK* mutasyonu tespit edilmiştir.

MODY’e neden olan gen mutasyonlarının dağılımı toplumlar arası farklılıklar göstermektedir. MODY’nin en sık saptanabilen nedeni Çek Cumhuriyeti, İtalya, Fransa ve İspanya’da *GCK* mutasyonları iken, İngiltere, Danimarka ve Norveç’te ise *HNF1A* mutasyonlarıdır (156). İtalya’da geniş seride yapılan iki farklı çalışmada *GCK*-MODY tüm MODY’lerin %41-63’üne neden olurken, Fransa’da bu oran %63, Çek Cumhuriyetinde ise %31 olarak tespit edilmiştir (152, 156, 161, 162). *GCK*-MODY prevalansında toplumlar arası gözlenen bu farklılığın nedenleri olarak çalışmaya alınan hastaların seçim kriterlerinin neden olduğu düşünülmüştür (57). Rutin kan şekeri taraması yapılan İspanya, Fransa ve İtalya gibi ülkelerde *GCK* mutasyonları sık gözlenirken, temel olarak semptomu olan ve bu nedenle hastaneye başvuran hastaların çalışmaya alındığı İngiltere gibi ülkelerde *HNF1A* mutasyonları daha sık (%52) saptanmaktadır (3). Ayrıca çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı da mutasyonların dağılımını etkilemektedir. Erişkinlerin çalışmaya alındığı Norveç kohortunda *GCK* mutasyonları nadir iken (%12), İtalya’da çocukluk yaş grubunda yapılan iki büyük çalışmada *GCK* mutasyonları daha sık (%41-63) saptanmıştır (57). Literatürde yapılmış çocukluk yaş grubu MODY çalışmalarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da MODY’nin en sık nedeni olarak *GCK* geninin heterozigot inaktif edici mutasyonları (%53) tespit edilmiştir (57, 154). Çalışmamızda ikinci sıklıkta MODY nedeni olarak iki hastada saptanan (%13) *HNF1B*-MODY, İngiltere’de tüm MODY hastalarının %6’sını oluşturmaktadır (3). MODY’nin *GCK* ile birlikte en sık nedenini oluşturan *HNF1A*-MODY ise çalışmamızda sadece bir hastada (%7) saptanmıştır. Çalışmamızda *GCK* geninde üç, *HNF1A* geninde bir, *IPF1*(*PDX1*) geninde bir, *PAX4* geninde de bir olmak üzere, toplamda altı yeni mutasyon saptanmıştır. Bu da mutasyon sıklıklarının toplumlar arası farklılıklar gösterdiğini ve ülkemize de özgün değişiklikler gösterebileceğini destekler niteliktedir. Ayrıca, kapalı bir toplum olan

Aşkenaz Yahudilerinde *GCK* geninde T206P mutasyonunun sık olarak bulunması, mutasyon dağılımında etnik farklılıkların olabileceğini düşündürmektedir (163). Ülkemizde akraba evliliğinin sık gözlemlendiği de göz önüne alındığında bu konuda yapılacak daha geniş toplum çalışmalarında MODY'e neden olan farklı mutasyonların ortaya çıkabileceği düşünülmüştür.

MODY'nin tanımında klasik olarak otozomal dominant kalıtılan tipik üç kuşak diyabet öyküsü belirtilse de aile öyküsünün olmaması MODY tanısını ekarte ettirmemelidir. Lorini ve ark. (156) *GCK* mutasyonu saptanan hastaların %75'inde, *HNF1A* mutasyonu saptanan hastaların ise %10'unda MODY için tipik olan üç kuşak diyabet öyküsü olmadığını rapor etmişlerdir. Pihoker ve ark. (40) 586 MODY kuşaklı olan çocukta yaptıkları ve 47 hastada mutasyon saptadıkları çalışmalarında, moleküler olarak MODY tanısı doğrulanmış çocukların yarısında ebeveynlerde diyabet öyküsünün olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise mutasyon saptanan 15 hastanın 14'ünde anne ve/veya babasında diyabet öyküsü vardı (%93). *GCK*-MODY hastalarında hipergliseminin hafif olması nedeniyle genellikle semptom vermemesi, çocuklar tanı aldığı sırada ebeveynlerin asemptomatik olmasını açıklar. Bu nedenle de *GCK*-MODY tanısı düşünülen bir çocukta anne ve babanın açlık kan şekerinin ölçülmesi önemlidir. Bunun dışında, anne ve baba normoglisemik olsa dahi *de novo* mutasyonlara bağlı çocukta MODY olabileceği bilinmektedir. *HNF1B*-MODY hastalarının yaklaşık yarısında mutasyon *de novo* olarak ortaya çıkmaktadır (164). *GCK* geninde 13, *HNF1A* geninde altı, *HNF4A* geninde ise beş farklı *de novo* mutasyon bildirilmiştir (53, 57). Ancak *de novo* mutasyon diyebilmek için ebeveyn DNA'larının analizini yapmak gerektiğinden ve bu işlem rutinin bir parçası olmadığından *de novo* mutasyonların daha sık olabileceği düşünülmektedir (53, 57). Slovakya ve Çek Cumhuriyeti kohortunda yakın zamanda yapılan bir çalışmada aile öyküsü olmayan MODY'lerin %7,3'ünde, tüm MODY'lerin ise %1,2'sinde *de novo* mutasyon olduğu rapor edilmiştir (165). Literatür ile uyumlu olacak şekilde tek *de novo* mutasyon saptanan hastamız ailesinde diyabet öyküsü olmayan *HNF1B*-MODY hastası idi. Çalışmamızda dokuz mutasyon ebeveynlerden kalıtılırken, *GCK* mutasyonu olan üç hastanın ve *BLK* mutasyonu olan hastanın ise aile çalışmaları devam etmektedir. *PAX4* mutasyonu saptanan hastanın diyabetli ebeveynine ulaşamadığından DNA'sı çalışılamadı.

Diyabet tanısı konan bir çocukta ayırıcı tanının doğru yapılması oldukça önemlidir. Diyabetin nadir bir nedeni olan MODY'nin fenotipi çocukluk çağında daha sık gözlenen T1DM veya T2DM ile benzerlikler gösterir. Yakın zamanda Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan

bir çalışmada, moleküler olarak MODY tanısı konan çocukların genetik tanı öncesinde %36'sının T1DM, %51'inin ise T2DM tanısı ile izlendiği bildirilmiştir (40). Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı yakınmaları ile başvuran ve kan şekeri yüksekliği saptanıp insülin tedavisi başlanan MODY hastaları yanlışlıkla T1DM tanısı alabilmektedir. Bellanne-Chantelot ve ark. (166) 200 HNF1A-MODY hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, %25 hastanın poliüri ve/veya kilo kaybı yakınmaları ile başvurduğunu ve bu nedenle de HNF1A-MODY'nin klinik fenotip olarak T1DM ile benzerlik gösterdiğini vurgulamışlardır. Pihoker ve ark. (40) ise moleküler tanısı doğrulanmış 47 MODY hastasının (*GCK*, *HNF1A* ve *HNF4A*) %44'ünün kilo kaybı, %82'sinin poliüri ve polidipsi yakınmaları ile başvurduğunu, %23 hastanın ise tanıdan sonraki altı ay içinde diyabetik ketoasidoz geliştirdiğini bildirmişlerdir. Klinik olarak T1DM tanısı konan ve ailesinde diyabet öyküsü olan bireylerde T1DM ile uyumsuz bulguların varlığında (yüksek riskli doku grubu taşıyama ve/veya otoantikor negatifliği ve/veya üç kuşak diyabet öyküsü) yapılan moleküler analiz ile %5-10 hastada *HNF1A* mutasyonu olduğu bildirilmiştir (142, 160, 167). Çalışmamızda da MODY tanısı moleküler olarak doğrulanan hastaların %47'si (7/15) poliüri ve polidipsi yakınmaları ile başvurmuştu. Çalışmamızda mutasyon saptanan hastalarda diyabetik ketoasidoz gözlenmezken, *HNF1B* mutasyonu saptanan bir hastamızda tanı anında ketoz mevcuttu (Tablo 15 – B2). Yeni tanı alan T1DM hastalarının %87-94'ünde anti-GAD ve/veya anti-IA-2 antikorları pozitif saptanırken, moleküler olarak tanısı doğrulanmış MODY hastalarında bu antikorların pozitifliği, normal toplumla benzer şekilde %1'in altındadır (29, 168, 169). McDonald ve ark. (29) MODY hastalarında anti-GAD antikor pozitifliğini %1'in altında saptadıkları çalışmalarında -hiçbir hastada anti-IA-2 antikor pozitifliği saptamamışlardır- anti-GAD ve anti-IA-2 antikorlarının MODY hastalarını T1DM hastalarından %99 duyarlılık, %82 özgüllük ile ayırt edebileceğini belirtmişlerdir. Ancak, Schober ve ark. (66) Avusturya ve Almanya MODY kohortunda %17 hastada en az bir pankreas beta-hücre antikorunda (ICA, IA-2, insülin otoantikorları, GAD) pozitiflik saptamışlardır. Benzer şekilde, literatürde T1DM ve MODY birlikteliği olan vaka takdimleri de bulunmaktadır (170-172). Yakın zamanda, Urbanova ve ark. (172) HNF1A-MODY ailesinde ICA pozitifliği göstermişlerdir. Çalışmacılar, MODY ile otoantikor ilişkisinin gösterilebilmesi için farklı MODY kohortlarında yapılan genetik çalışmalarda otoantikor titresi ve prevalansına bakılmasını ve ICA pozitifliği olan hastaların izleminde ICA antikor kinetiğinin değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (172). Çalışmamızda hastaların %62'sinde tanı anında otoantikorlar çalışılmış ve tüm hastalarda ICA negatif iken, anti-GAD antikor sadece

bir hastada pozitif olarak saptanmıştır. *GCK* mutasyonu saptanan hastalarımızın yarısında (4/8), diğer genlerde mutasyon saptanan hastalarımızın tamamında diyabet otoantikörleri çalışılmış olup tümünde negatif olarak saptanmıştır. Çalışmamızda diyabet otoantikörlerine bakılmayan hasta grubunun var olmasının en önemli nedenleri çalışmaya katılan farklı merkezlerin diyabet tanısı sırasında teknik yetersizlikler ve ekonomik nedenlerle otoantikör düzeyine bakamamış olmasıdır.

Çocukluk çağında T2DM prevalansında artış gözlenmesi nedeniyle erken başlangıçlı T2DM ve MODY ayırıcı tanısını MODY'nin klasik tanı yöntemleri ile (başlangıç yaşı ve aile öyküsü) yapmak oldukça güç hale gelmiştir. *HNF1A*-MODY hastalarının üçte birinin bu yöntemle T2DM'den ayıramayacağı bildirilmiştir (117). Erken başlangıçlı T2DM hastalarında obezite ve metabolik sendroma ait bulguların olmaması MODY lehine kabul edilmektedir (53). Klasik olarak MODY hastalarında obezitenin nadir olduğu belirtilse de, son yıllarda özellikle adolesan ve genç erişkin dönemde obezite epidemisine paralel olarak MODY hastalarında da obezitenin daha sık görüldüğü bildirilmektedir. İngiltere ve Fransa'da genetik tanı için refere edilen 30 yaş altındaki *HNF1A*-MODY hastalarının %8-9'unun obez olduğu bildirilmiştir (53). Benzer şekilde, MODY hastalarında T2DM hastalarından farklı olarak akantozis nigrikans gözlenmediği belirtilse de yakın zamanda yapılmış bir çocukluk çağı MODY çalışmasında, genetik olarak kanıtlanmış MODY hastalarında %40 oranında akantozis nigrikans gözlemlendiği bildirilmiştir (40, 63). Çalışmamızda tüm hastaların %5'inde akantozis nigrikans saptanmış olup bu hastalarda mutasyon saptanmamıştır. Bu nedenle de sülfonilüre tedavisine duyarlılık olan veya birinci derece akrabalarında obezitenin eşlik etmediği erken başlangıçlı diyabet öyküsü olan ve bu nedenle de *HNF1A* kuşkusu duyulan hastalarda obezite (ve akantozis nigrikans) varlığında dahi MODY genetik analizi düşünülmelidir (53). Çalışmamızda *HNF1A* mutasyonu saptanan hastanın fazla ağırlıklı (VKİ 92p) olması da literatür verileri ile uyumlu olarak değerlendirilmiş, annesinde 24 yaşında gelişen diyabet öyküsü olması nedeni ile bu olgu çalışmaya alınmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların % 9'u obez, % 12'si fazla ağırlıklı; mutasyon saptanan hastalarımızın ikisi fazla ağırlıklı (%13), biri ise obez (%7) idi. Çalışma grubumuzdaki çocuklarda saptanan fazla ağırlıklı ve obezite prevalansı sağlıklı Türk çocuklarında saptanan prevalans ile benzer olarak yorumlanmıştır (173). Bu da MODY hastalarında obezite prevalansının sağlıklı çocuklar ile benzer olduğu görüşünü desteklemektedir. Almanya ve Avusturya çocukluk çağı MODY kohortunda hastaların %23'ünde dislipidemi, %10'unda hipertansiyon saptanmış, makrovasküler komplikasyon riski

nedeniyle de bu hastalara erken dönemde lipit düşürücü tedavi başlanması gerektiği belirtilmiştir (66). Çalışmamızda mutasyon saptanan MODY olgularında hiperlipidemi saptanmamış, INS-MODY tanısı alan bir olguda ise obezite ile ilişkilendirilen ve yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol edilebilen hipertansiyon gözlenmiştir.

MODY düşünülen ancak mutasyon saptanamayan hastalar (MODY-) ile mutasyon saptanan (MODY+) hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda iki grup arasında farklılık saptamayan çalışmaların yanı sıra, MODY- hastaların MODY+ hastalara göre yaşlarının daha büyük, VKİ'nin daha fazla, akantozis nigrikansın daha sık ve C-peptit düzeylerinin daha yüksek (T2DM'ye benzer fenotip) olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (40, 153, 154, 174). Çalışmamızda MODY+ ve MODY- hastalar arasında klinik ve laboratuvar farklılık gözlenmemiştir.

MODY hastalarının sıklıkla yanlış olarak T1DM ve T2DM tanısı alması hastaların uygun olmayan şekilde tedavi edilmesi sonucunu doğurmaktadır. Çocukluk çağı MODY hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların moleküler tanı öncesi sadece %24'ünün uygun tedavi edildiği (sülfonilüre veya sadece diyet tedavisi) gösterilmiştir (40). Aynı çalışmada HNF1A-MODY ve HNF4A-MODY olgularının yarısından fazlasının insülin ve/veya metformin ile, benzer şekilde GCK-MODY olgularının da yarısının insülin veya oral antidiyabetik ile tedavi edildiği gösterilmiştir (40). Doğru tanı ile bu hastalarda etkin tedavinin seçimi (GCK-MODY'de diyet, HNF1A/HNF4A-MODY'de sülfonilüreler) hastanın yaşam kalitesinde iyileşme ile beraber (insülin tedavisini sonlandırma sonucu) metabolik kontrolün daha iyi olmasını sağlar (175). Çalışmamızda GCK-MODY tanısı konan olguların %38'inin (3/8) tanı öncesi oral antidiyabetikler ile -uygun olmayan şekilde- tedavi edildiği gösterildi. HNF1A-MODY tanısı konan olgu ise semptomatik hiperglisemi ile başvurduğundan insülin ile tedavi edildi.

Monogenik diyabet tanısı DNA sekanslama yöntemi ile yüksek duyarlılıkla konabilmektedir. Dizi analizinde kullanılan yöntem gereği hem Sanger hem de yeni nesil dizi analizi çalışmalarında, ilgili bölgeyi çoğaltmakta kullanılan primerlerin arasında kalan heterozigot delesyonlar ve her tür homozigot delesyonlar tespit edilebilir. MODY hastalığının tüm tiplerinin otozomal dominant kalıtım göstermesi nedeniyle heterozigot ve primerlerin arasında kalmayan delesyonların tespit edilmesi bu çalışmada mümkün değildir. Delesyonların araştırılması için bugün en yaygın kullanılan yöntem Multiplex Ligation-dependent Probe

Amplification (MLPA)'dır. Dizi analizi primerler arasında kalan delesyonların yanında hemen her tür nokta mutasyonunu göstermektedir. Çalışmamızda kullanılan Long range PCR yönteminde birçok intronda dahil incelemeler yapma şansı olduğundan delesyonların yakalanması ve intronik mutasyonların belirlenme olasılığı daha fazladır. Yeni nesil dizi analizi ve Long Range PCR kombinasyonu heterozigot delesyonları da büyük oranda yakalama gücü olan bir yöntem olduğundan, normal çıkan hastalarda delesyon olasılığı düşüktür. Ellard ve ark. (176) tüm MODY hastalarının %1-3 kadarının parsiyel veya tüm gen delesyonu sonucu ortaya çıktığını tahmin etmişlerdir. MODY genlerinin delesyonlarının nadir olması nedeniyle çalışmamızda mutasyon saptanmayan grupta delesyon olasılığının zayıf olduğu düşünülmüştür.

Her ne kadar yeni tanımlanan mutasyonun patojenitesini belirlemede altın standart yöntem fonksiyonel çalışma ve genetik kanıt (örn. ailede ko-segregasyon) olsa da biyoinformatik tahmin yazılımları (bioinformatic prediction softwares) da bu amaçla kullanılabilmektedir (177, 178). MODY'de fonksiyonel çalışmanın çok az mutasyonda yapılabildiği göz önüne alındığında mutasyonun patojen olup olmadığına karar vermede aile çalışmaları ve biyoinformatik tahmin yazılımları sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda yeni tanımlanan altı mutasyonun tamamı SIFT ile "tolere edilemez", Mutation taster ile >%99 hastalık yapıcı saptanmıştır. Segregasyonu göstermek amacı ile ebeveynlerde yaptığımız çalışmada ise üç yeni mutasyonun diyabetli ebeveynlerde de olduğu gösterilmiştir. DNA örneği elde edilemeyen bir aile dışında iki ailenin ise çalışmaları devam etmektedir.

İlk genin tanımlandığı günden bu yana 10'un üzerinde genin MODY'e neden olduğu gösterilmişse de hala MODY hastalarının % 15-65'inde genetik neden saptanamamaktadır (156). Çalışmamızda da hastaların %64'ünde mutasyon saptanamamıştır. Bu da monogenik diyabete neden olan henüz tanımlanmamış gen veya genlerin olduğunu göstermektedir.

GCK-MODY

GCK geni kromozom 7p15.3-p15.1'de yer alır ve 12 ekzondan oluşur. Molekül ağırlığı 52,191 Da olan 465 aminoasitten oluşan bir protein kodlar (127). *GCK* geni pankreas, karaciğer, beyin ve bağırsağı endokrin hücrelerinde eksprese edilir. *GCK* genindeki ilk mutasyon 1992 yılında tanımlanmıştır ve bugüne kadar *GCK* geninin değişik ekzonlarına dağılan, 1441 ailede 620 mutasyon (missense, nonsense, frameshift, splice site, promoter mutasyonları ve delesyonlar) bildirilmiştir (57).

Çalışmamızda *GCK* geninde mutasyon tespit edilen sekiz hastanın dördünde daha önce tanımlanmış olan yer değiştirme tipi (substitution) missense mutasyon, bir hastada ise daha önce tanımlanmış intronik mutasyon tespit edilmiştir. Bir hastada tanımlanmış bir bölgede ancak tanımlanmamış bir aminoasit değişikliği ile yine yer değiştirme tipi missense mutasyon, iki hastada ise tanımlanmamış yer değiştirme tipi (substitution) missense mutasyon saptanmıştır.

GCK-MODY hastalarının doğum ağırlığı mutasyonun hangi ebeveynden kalıtıldığı ile ilişkilidir. Eğer *GCK* mutasyonu maternal kalıtılıyorsa bebeğin doğum ağırlığı normal, paternal kalıtılıyorsa doğum ağırlığı ortalamadan 500 gr daha az olmaktadır (175). Çalışmamızda tüm bebeklerin doğum ağırlığı normal olup, paternal kalıtılan sadece iki hasta bulunduğundan iki grup arasında doğum ağırlığı açısından fark olup olmadığına bakılmamıştır.

GCK-MODY hastalarında çok farklı mutasyonlar gözlenmekle birlikte etkilenmeyen allelin kompanseasyonu nedeni ile fenotipik bulgular oldukça benzerlik göstermektedir (57). Bu hastalarda tipik olarak diğer diyabet tiplerinde (T1DM, T2DM ve diğer MODY tipleri) gözlenmeyen stabil hafif açlık hiperglisemisi (100-144 mg/dl) olur. Bu nedenle de birçok hasta kan şekerinin ilk kez ölçüldüğü zamanda tanı alır. Tanı konma yaşı çok değişken olan *GCK*-MODY kohortlarında, çocuklarda tanının sıklıkla prepubertal dönemde konduğu bildirilmektedir (40, 156). Çalışmamızda *GCK*-MODY hastalarının ortalama tanı yaşı ve açlık kan şekerleri literatür bilgileri ile uyumludur. Sadece bir hastamızın başvuru sırasında açlık kan şekerinin 156 mg/dl olduğu kaydedilmiş ancak beş yıllık izlemi boyunca açlık kan şekeri değerleri <150 mg/dl, HbA1c değerleri de % 6-7 aralığında seyretmiştir.

GCK-MODY olgularında tanı, genellikle rastlantısal kan şekeri ölçümü ile, gebelik sırasında rutin yapılan kan şekeri ölçümü ile veya ailesinde diyabet öyküsü olması nedeniyle çocuğun kan şekerinin ölçülmesi sonucu konmaktadır (57). Rastlantısal hiperglisemisi olan çocukların %15'inde *GCK* mutasyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir (156). Seksen iki rastlantısal kan şekeri yüksekliği olan çocuğun incelendiği bir kohortta ise *GCK* mutasyon oranı %43 olarak bulunmuştur (61). Bizim çalışmamızda, *GCK* geninde mutasyon tespit edilen olgularımızın yarısı rastlantısal kan şekeri yüksekliği, kalan yarısı ise poliüri ve polidipsi yakınmaları ile tanı almıştır. *GCK*-MODY hastalarında stabil ve ılımlı açlık hiperglisemisi nedeni ile çok su içme, çok idrara çıkma ve enürezis gibi osmotik semptomlar nadir olarak gözlenir (57). *GCK*-MODY hastalarımızın yarısında osmotik semptomların hasta tarafından

tarif edilmesi, yakınmaların subjektif olması ile açıklanmıştır. Bu yorumu destekleyen bulgu hastaların gerek açlık gerekse de tokluk kan şekeri düzeylerinin osmotik semptom yaratacak yükseklikte saptanmamasıdır. GCK mutasyonlarında fenotipin benzer olduğu kabul edilse de, aynı mutasyonu taşıyan hastalar arasında fenotipik farklılıklar da gözlenebilmektedir (179). Aynı mutasyonu taşıyan aile bireylerinde neonatal hiperglisemi veya yalnızca gestasyonel diyabet ya da glukozüri arasında değişen geniş bir yelpazede klinik bulgular bildirilmiştir (180). Çalışmamızda ise hastaların tamamında ve ailelerinde fenotip benzer olarak saptanmıştır.

GCK-MODY hastalarını diğer MODY alt tiplerinden ayırt etmede kullanılan bir diğer laboratuvar özellik OGTT 120.dakikada gözlenen glukoz artış miktarıdır (Δ glukoz). GCK-MODY hastalarının %70'inde Δ glukoz <54 mg/dl, %95'inde <83 mg/dl'dir (175). Ancak sık olmasa da GCK-MODY olgularının OGTT'de Δ glukoz değerinin >100 mg/dl olabileceği de bilinmektedir (180). Massa ve ark. (161) OGTT 120.dakika kan şekerlerinde gözlenen bu farklılıkların GCK-MODY hastalarının insüline olan duyarlılıklarındaki farklılık ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde GCK-MODY hastalarında OGTT'de Δ glukoz en yüksek olarak 62 mg/dl olarak saptanmıştır.

GCK-MODY hastalarında farmakolojik tedavi gereksinimi nadirdir ve bu hastaların çoğuna sadece diyet tedavisi önerilmektedir (57). İnsülin veya oral hipoglisemik ajanlar ile tedavi edilen GCK-MODY hastaları ile herhangi bir tedavi almayan GCK-MODY hastaları arasında HbA1c açısından fark olmadığı ve tedavinin kesilmesi ile HbA1c'nin değişmediği gösterilmiştir (65). Çalışmamızda moleküler tanı öncesi oral antidiyabetik kullanan üç hastanın tedavilerinin kesilerek sadece diyet tedavisi ile izleme alınması planlandı.

Diyabet hastalarında morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olan mikrovasküler komplikasyonlar GCK-MODY hastalarında nadirdir. Mikrovasküler komplikasyonlar ile ilgili yapılmış sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte GCK-MODY hastalarında kan şekerinin hafif artışı ve hipertansiyon, dislipidemi prevalansının düşük olması nedeni ile komplikasyonların nadir gözlenmesi beklenir (57, 64). Ancak yaşın ilerlemesi ile beraber normal topluma benzer şekilde açlık kan şekerinde ılımlı artış olması nedeni ile bu hastalara yıllık HbA1c kontrolü yapılması önerilir (57). Martin ve ark. (60) yaş ortalaması 22 olan, 33 GCK-MODY hastasının uzun süreli izleminde OGTT ile insülin sekresyonu ve duyarlılık indekslerini değerlendirmişlerdir. Ortalama 11 yıllık izlemin sonunda hastaların VKİ ve kan şekerinin arttığını, insülin duyarlılığının azaldığını göstermişlerdir (60). Çalışmamızda beş yaşında tanı

alan ve tanı sırasında VKİ normal olan bir GCK-MODY hastasında (Tablo 14, G4) 12 yıllık izlemde obezite ve insülin direnci geliştiği gözlemlendi. OGTT’de 2. saat kan şekeri 244 mg/dl tespit edilen olguya metformin tedavisi başlandı. Bu hastada T2DM gelişmesi, GCK-MODY olgularının çocukluk yaş grubunda da periyodik aralıklarla mutlaka izlenmesi gerektiğini, insülin direnci ve T2DM’nin erişkin döneme henüz gelmeden ortaya çıkabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

HNF1B-MODY

Tüm MODY hastalarının yaklaşık %1’ini oluşturan HNF1B-MODY çalışmamızda ikinci sık neden olarak saptanmıştır (181). Mutasyon taşıyıcılarının yaklaşık yarısında gözlenen ve her yaşta (15 gün-61 yaş) görülebilen diyabet diğer MODY nedenlerinden farklı olarak beta-hücre disfonksiyonu ve insülin direnci nedeni ile ortaya çıkmaktadır (83, 175). *HNF1B* mutasyonu olan hastaların çoğu diyabet tanısı konduğu sırada asemptomatik iken, *HNF1B*’nin geniş delesyonlarında ise hastalar tanı sırasında genellikle semptomatiklerdir (43). *HNF1B*’nin embriyonik gelişimin erken dönemlerinde pankreas, böbrek, karaciğer ve genital traktusta eksprese olması nedeni ile *HNF1B* mutasyonlarında tüm bu organlarda gelişimsel anomaliler ortaya çıkabilmektedir. Bunlar içinde en tipik olanı renal hastalıklardır. En sık gözlenen renal anomali renal kistik hastalık olup, ikinci sıklıkta hastaların yaklaşık %18’inde saptanan toplayıcı sistem anomalileridir (182). *HNF1B* mutasyonu saptadığımız iki hastamızın birinde pelvikaliksiyel dilatasyon, diğerinde de böbrek boyutlarında büyüme izlenmiştir. Kan basıncı ve böbrek fonksiyonları normal olan ve proteinürileri olmayan her iki hastanın Nefrolojik incelemeleri devam etmektedir. Klinik olarak diyabet ve “ılımlı” renal değişiklikler dışında fenotipik özellikleri olmayan hastalarımızın eşlik edebilecek diğer bulgular (pankreas yapışa anomalileri ve ekzokrin disfonksiyonu, genital anomaliler vs.) açısından araştırılması planlandı.

HNF1B-MODY hastalarının oral sülfonilüre tedavisine yanıtı iyi değildir ve bu hastalarda erken dönemde insülin tedavisi gerekmektedir (175). HNF1B-MODY hastalarımızdan biri (Tablo 15, B1) tanı sırasında asemptomatik ve HbA1c değeri %6,9 olduğundan sadece diyet tedavisi ile izleme alınmış son kontrolünde HbA1c’nin yüksek saptanması nedeni ile hastaya metformin tedavisi başlanmıştı. Hastanın tanı sırasında asemptomatik olup insülin direncinin olması ve izlemde kan şekerinin yükselmesi HNF1B-MODY’de gözlenen diyabet fenotipi ile uyumlu olarak değerlendirildi ve olguda moleküler tanı

ile beraber insülin tedavisine geçilmesi planlandı. Bu hastanın moleküler analizinde daha önce tanımlanmış olan ve patojen olan **G76C** mutasyonu saptanmıştır (43). Diğer hastamızda ise (Tablo 15, B2) diyabet tanısından sonra oral sülfonilüre tedavisi başlanmış, ancak tedaviye rağmen HbA1c değeri yükselen hastanın tedavisine bazal insülin (insülin glarjin) eklenmişti. Bu hastada ise **V25L** mutasyonu saptanmıştır. Edghill ve ark. (83) 160 açıklanamayan renal patolojisi olan hastada *HNF1B* mutasyonu araştırdıkları çalışmalarında bir hastada V25L mutasyonu saptamışlardır. Hastanın babasında da aynı mutasyon saptanmış, ancak babanın renal hastalık ve diyabet durumu bilinmediğinden ve aileye ulaşılamadığından bu değişiklik nadir bir varyant olarak tanımlanmıştır (83). Adalat ve ark. (183) renal kistik displazisi ve bilateral vezikoüreteral reflüsü olan Pakistanlı bir erkek çocukta bu mutasyonu saptamışlardır. Diyabeti nedeniyle metformin alan ve sol küçük böbreği olan babada da aynı mutasyonu saptamışlar ancak vezikoüreteral reflü ve hafif böbrek yetmezliği olan kardeşinde mutasyon olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmacılar, Pakistan toplumunda 151 kontrol grubunun üçünde bu değişikliği saptamışlar ve Pakistan toplumu için böbrek bulgularının şiddetini etkileyebilen bir polimorfizm olarak yorumlamışlardır (183). Her ne kadar biyoinformatik tahmin yazılımları V25L mutasyonunun patojenik olduğunu düşündürse de, bu mutasyonun diyabet ile olan ilişkisinin açıklanabilmesi için devam etmekte olan aile çalışmasının sonuçlarının yol gösterici olacağı düşünüldü.

HNF1A-MODY

HNF1A-MODY İngiltere’de MODY’nin en sık nedeni iken çalışmamızda sadece bir hastada tespit edilmiştir. *HNF1A* geni 12. kromozom üzerinde bulunan, 10 ekzondan oluşan ve 631 aminoasit kodlayan bir gendir. Bugüne kadar 1247 ailede 414 farklı *HNF1A* mutasyonu tanımlanmıştır (53). Mutasyonlar tüm ekzonlarda gözlenebilmekle birlikte en sık 2 ve 4. ekzonda saptanmaktadır. Başta missense mutasyonlar (%55) olmak üzere, frameshift (%22), splice site (%9), promoter bölge mutasyonları (%2) ve delesyonlar (%1,2) bildirilmiştir (53). Mutasyonun yerleşim yeri ile klinik fenotip arasında ilişki olduğu ve ekzon 4-6 mutasyonlarının ekzon 7-10 mutasyonlarına göre sekiz yıl daha erken (ortalama 17 yaşında) bulgu verdiği bildirilmiştir . Çalışmamızda HNF1A-MODY olgusunun da ekzon 4’te **C241X** missense mutasyonu sonucu ortaya çıkması ve 13 yaşlarında tanı alması literatür bilgileri ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın 24 yaşında iken rastlantısal hiperglisemi sonucu diyabet tanısı alan annesinde de aynı mutasyon gösterilmiştir.

Bu hastada daha önce tanımlanmış olan bölgede ancak farklı aminoasit değişikliği ile oluşan yeni **c.723C>A (P.C241X) (p.Cys241Ter)** mutasyonu tespit edilmiştir. Bu missense mutasyon proteinde 241. pozisyonda sistein yerine stop kodon gelmesine neden olmuştur. Bu da proteinde erken sonlanmaya ve 241. aminoasitten sonraki protein bölgelerinin sentezlenmemesine neden olmaktadır. Bu bölgenin birçok canlı türünde korunmuş olması ve daha önce bu bölgedeki farklı mutasyonların hastalık nedeni olarak bildirilmesi bölgenin kritik bölge olduğunu göstermektedir (159, 160). Bu bölgede daha önce tanımlanmamış olan **C241X** mutasyonunun, gerek biyoinformatik tahmin yazılımları ile, gerekse de ailede segregasyonun gösterilmesi ile patojen olduğu ve MODY fenotipi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

HNF1A-MODY olgumuzun dikkat çekici bir başka özelliği makrozomik doğum öyküsü idi. *HNF4A* mutasyonu olan hastaların %56'sının makrozomik olduğu ve bu olguların %15 kadarında yenidoğan döneminde geçici hiperinsülinemik hipoglisemi olduğu gösterilmiştir (53). Flanagan ve ark. (184) 220 diazoksit yanıtı hiperinsülinemik hipoglisemi hastasının 11 tanesinde *HNF4A* mutasyonu saptamışlardır. *HNF1A* mutasyonlarında ise makrozomi ve hiperinsülinemik hipoglisemi çok nadirdir. Stanescu ve ark. (185) *HNF1A* mutasyonuna bağlı iki olguda geçici hiperinsülinemik hipoglisemi bildirdikleri çalışmalarında, olgulardan birinin makrozomik, birinin ise doğum ağırlığının normal olduğunu rapor etmişlerdir. Dusatkova ve ark. (186) da 40 yaşındaki bir HNF1A-MODY hastasını bildirdikleri vaka takdiminde, olgunun makrozomik olarak doğduğunu (4950 gr), çocukluk çağında semptomatik hipoglisemi atakları öyküsü olduğunu ve 19 yaşında diyabet tanısı aldığını bildirmişlerdir. Olgumuzun ayrıntılı sorgulamasında ise hipoglisemi ile ilişkilendirilebilecek bir semptoma rastlanmamıştır.

Çalışmamızda sadece bir hastada HNF1A-MODY hastası saptanmasının iki temel nedeninin olabileceği düşünülmüştür; (i) bu hastaların sıklıkla adölesan dönemde semptomatik hiperglisemi ile tanı aldığından T1DM ile daha fazla karıştırılabilme potansiyeli, ve (ii) ülkemizdeki MODY alt tiplerinin kendine özgü bir dağılımının olabileceğidir. Ülkemizde MODY genotipi ile ilgili daha geniş çalışmalarla bu soruya cevap verilebileceği düşünülmüştür.

IPF1(PDX1)-MODY

IPF1 geni HNF-ailesine benzer şekilde pankreas beta-hücre gelişimini ve insülin gen ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. IPF1-MODY ilk kez 1997 yılında tanımlanmıştır ve MODY'nin çok nadir görülen bir nedenidir (175). *IPF1*'in homozigot

mutasyonlarında kalıcı neonatal diyabet gelişirken, heterozigot mutasyonları ise az sayıda ailede MODY fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde bir ailenin beş kuşağında tanımlanan heterozigot Pro63fsX60 mutasyonunun intermittan diyabet ve MODY'e neden olduğu gösterilmiştir (81). Bu hastalarda en dikkat çekici özelliğin 12 yaşından sonra ortaya çıkan obezite ve hiperinsülinemi olduğu belirtilmiş, çalışmacılar obezitenin diğer MODY tiplerinde de görülebileceğini ve genel bir fenomen olduğunu belirtmişlerdir (81). İtalya'da yapılan bir çalışmada ise *in vitro* olarak DNA bağlanması ve transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonunu bozduğu gösterilen *IPF1* P33T mutasyonunun MODY, gestasyonel diyabet veya T2DM gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (80). *IPF1* P33T mutasyonunun %100 penetran olmadığı, ileri yaş, gebeliğin getirdiği stres ve VKİ artışı gibi tetikleyiciler ile metabolik fenotipin etkilenebileceği yorumu yapılmıştır (80). Weng ve ark. (187) klinik olarak MODY'e benzeyen 115 erken başlangıçlı diyabet hastası, 183 geç başlangıçlı T2DM hastası ve 90 kontrol grubunda *IPF1* gen analizi yaptıkları çalışmalarında MODY grubunda yeni olan G212R, P239Q ve tanımlanmış D76N mutasyonları saptamışlardır. G212R ve P239Q mutasyonlarının *in vitro* olarak proteinde fonksiyon bozukluğu yaptığını ancak MODY ailelerinde segregasyon göstermediğini rapor etmişlerdir. Her ne kadar ailelerde segregasyonu gösteremezlerse de bu değişikliklerin yine de diyabete yakınlık yaratabileceğini belirtmişlerdir (187). Burada temel soru *IPF1* geninde saptanan bu mutasyonların MODY'e mi, yoksa daha sık gözlenen geç başlangıçlı T2DM'ye mi neden olduğudur. Bu mutasyonların segregasyon göstermemesi ancak insülin salınımlarında bozukluk yaratması MODY'den çok T2DM patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmüştü ve bazı çalışmalarda MODY genlerinde sık gözlenen varyantların T2DM gelişimine yakınlık yaratabileceği gösterilmiştir (188, 189). Hastamızda saptanan **G55D** mutasyonu daha önce tanımlanmamış olup mutasyonun olduğu bölge farklı canlı türlerinde korunmuş bölgedir. Gerek bilgisayar yazılımları ile, gerekse de diyabetli ebeveynin aynı mutasyonu taşıması nedeni ile G55D mutasyonu patojen olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca sağlıklı kişilerde gözlenmemesi de mutasyonun diyabet kliniği ile ilişkili olduğunu destekleyen bir başka bulgu olarak yorumlanmıştır. *IPF1*-MODY hastamızda diyabetin altta yatan hastalık ve kortikosteroid tedavisi ile tetiklenmesi ve hastanın başvuru sırasında VKİ'nin yüksek olması, literatürde bildirilen hastalar ile ortak özellikler olarak dikkat çekmektedir.

IPF1 G55D mutasyonunun diyabet fenotipi üzerine olan etkilerini ve penetransını değerlendirmek için tüm aile üyelerinin klinik bulgularının detaylandırılması ve moleküler

analizinin yapılması, gereğinde de mutasyonun protein fonksiyonları üzerine olan etkilerinin *in vitro* olarak değerlendirilmesi planlandı.

PAX4-MODY

Pankreas beta-hücre gelişiminde görev alan *PAX4* geninin mutasyonuna bağlı MODY gelişimi oldukça nadirdir (175). Plengvidhya ve ark.'nın (99) bilinen genlerde mutasyonu olmayan 46 MODY hastasında yaptıkları çalışmada, *PAX4* geninde R164W ve IVS7-1G_A mutasyonu saptamışlardır. R164W mutasyonunun ailede segregasyon gösterdiğini ve *in vitro* olarak fonksiyon bozukluğu yaptığını göstermişlerdir. R164W mutasyonu olan “proband”ın 20 yaşında, kız kardeşinin 29 yaşında, babasının ise 50 yaşında diyabet tanısı aldığını, ayrıca 13 yaşındaki erkek kardeşinde de BGT olduğunu bildirmişlerdir. IVS7-1G_A mutasyonunun ise aile çalışması yapılamamıştır. Aynı çalışmacılar R192H mutasyonunun da erken başlangıçlı T2DM ve MODY ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (190). Wakako ve ark. (191) diyabetik ketoz ile başvuran 15 yaşında bir erkek hastada ve 30 yaşında T2DM tanısı konan babasında *PAX4* geninin 3. ekzonunda heterozigot delesyon (c.374-412 del39) saptamışlardır. Babanın tanı anında obez olduğu ve diyabetinin diyet ile regüle olduğu, ancak çocuğun insülin gereksinimi olduğunu bildirmişlerdir (191). Her iki çalışmanın da Uzakdoğu’da (Japonya ve Tayland) yapılmış olması etnik gruplar arasında MODY genotipinin farklılığına işaret etmektedir. Çalışmamızda *PAX4* mutasyonu saptanan hasta rastlantısal hiperglisemi ile tanı almış ve OGTT’si BGT ile uyumlu olduğundan diyet tedavisi ile izleme alınmıştı. *PAX4* geninde saptanan **R182C** mutasyonu proteinde 170-226 no’lu aminoasitler arasında yerleşen DNA Bind Homeobox yapısının kaybolmasına ve ağır protein hasarına neden oluyor gibi görünmektedir ve bilgisayar yazılım programları ile patojen olarak saptandı. Ancak ailede diyabetli ebeveynin DNA örneği olmadığından çalışılamadı. Bu mutasyonun patojenitesini segregasyon çalışmaları ve gereğinde fonksiyon çalışması en iyi olarak ortaya koyacaktır.

INS-MODY

INS gen mutasyonları kalıcı neonatal diyabetin sık görülen nedenlerinden biri iken, çocukluk çağı veya erişkin dönemde gözlenen diyabetin nadir nedenlerindendir. Diyabet ko-segregasyonu gösterilen ve MODY ile ilişkilendirilen çok az sayıda heterozigot mutasyon tanımlanmıştır (175). Bu mutasyonların proinsülin molekülünün katlanmasını bozarak veya

endoplazmik retikulumda protein retansiyonu yolu ile endoplazmik retikulumda stres ve beta-hücre apoptozu yaptığı tahmin edilmektedir (100). Bugüne kadar MODY ile ilişkilendirilmiş tüm *INS* gen mutasyonlarında –aynı aile bireylerinde aynı mutasyon olsa dahi- klinik bulgular ve diyabetin şiddeti büyük farklılıklar göstermektedir (104, 192). Hastalar poliüri, polidipsi ve kilo kaybı ile başvurabildiği gibi daha hafif klinik bulgular ile tanı alan hastalar da bildirilmiştir. Tanı yaşı dokuz ile 44 yaş arası değişen hastaların ailelerinde aynı mutasyonu taşıyan bireylerde 50 yaşın üzerinde de diyabet geliştiği bildirilmiştir (105). Bazı hastalar oral antidiyabetik tedavi ile yıllarca metabolik olarak iyi kontrol edilebilirken bazı hastalarda insülin tedavisine gereksinim gözlenmektedir (192). Boesgaard ve ark. (105) 20 yaşında diyabet tanısı alıp oral antidiyabetik ile tedavi edilen 44 yaşında bir olguda *INS* geninde yeni bir mutasyon (R6H) tanımlamışlardır. Bu olgunun 51 yaşında diyabet tanısı konan kardeşinde de aynı mutasyon gösterilmiş, ancak 20 yaşındaki çocuğunun mutasyonu taşıdığı halde glukoz toleransının normal olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı ailede R6H mutasyonunu taşıyan kadında 26 yaşında BGT ve 27 yaşında gestasyonel diyabet de bildirilmiştir (105). Meur ve ark. (192) otoimmün olmayan erken başlangıçlı diyabeti olan 95 hastada bir yeni (L30M), iki de tanımlanmış (R55C ve R6H) üç *INS* mutasyonu bildirmişlerdir. L30M mutasyonunun beş erken başlangıçlı diyabetli aile bireyinde segregasyonu gösterilmiş ancak mutasyon saptanan 68 yaşındaki annenin diyabetinin olmadığı ve OGTT’sinin normal olduğu bildirilmiştir (192). Çalışmamızda bir hastada saptanmış olan *INS* **L68M** değişikliği, Edghill ve ark. (100) tarafından erken başlangıçlı T2DM olan Türk bir kız çocuğunda tanımlanmış, 170 sağlıklı Türk çocukta bu değişikliğin olmadığı rapor edilmiştir. Ancak mutasyonun diyabetik olan babadan değil de, etkilenmemiş anneden kalıtıldığı belirtilerek bu değişikliğin bu ailedeki diyabeti açıklayamayacağı yorumu yapılmıştır (100). Ancak çalışmada annenin yaşı, klinik bilgileri ve OGTT durumu bildirilmemiştir. Çalışmamızda *INS* mutasyonu saptadığımız hastada dört yıllık izlem boyunca diyet ile kontrol altında tutulabilen ve bu süreçte progresyon göstermeyen ılımlı açlık hiperglisemisi vardı. Kırk yedi yaşındaki babada da ılımlı açlık hiperglisemisi gözlenmiş olup HbA1c değeri tedavisiz %5,8 olarak bulunmuştur.

Her ne kadar Edghill ve ark. (100) bu mutasyonu nadir bir varyant olarak tanımlasa da, bu mutasyonun şu nedenlerden ötürü diyabet ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür: (1) Aynı mutasyonun hem babada hem de çocukta saptanması ve klinik bulguların benzerlik göstermesi, (2) 170 sağlıklı Türk çocuğunda bu değişikliğin saptanmaması, (3) PolyPhen ve SIFT yazılım programlarının mutasyonu hastalık nedeni olarak değerlendirmesi.

Klinik bulguların bu denli heterojen olduğu bildirilen bir hastalık grubunda diyabetin 50 yaşından sonra ortaya çıkabildiği göz önüne alındığında, Edghill ve ark. (100) tarafından tanımlanan L68M mutasyonu taşıyıcısı olan annenin OGTT sonuçlarının ve klinik izleminin önemli olduğu düşünülmüştür. Tüm bu bilgiler ışığında *INS* heterozigot L68M mutasyonunun erken dönemde açlık hiperglisemisi ile karakterize olduğu speküle edilebilir. L68M mutasyonunun diyabet ile ilişkisinin daha iyi ortaya konabilmesi için hastalığın klinik seyrinin (progresyon gösterip göstermediği), ailenin diğer bireylerinin klinik fenotipi ve mutasyon durumunun ortaya konması gerekmektedir. Bu amaçla da tüm ailenin ayrıntılı klinik değerlendirmesinin yapılması ve tüm aile bireylerinde bu mutasyonun taranması planlanmıştır.

BLK-MODY

BLK temel olarak B-lenfositlerde eksprese edilen, ancak pankreas beta-hücrelerinde de ekspresyonu ile insülin sentezi ve salınımı üzerine etki gösteren bir genidir. Literatürde, *BLK* mutasyonu ile ilişkilendirilen sadece bir çalışma bulunmaktadır. Borowiec ve ark. (106) üç ailede beş farklı *BLK* mutasyonunun MODY ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bir ailede (F8) üç farklı mutasyonun [8. kromozom üzerinde farklı pozisyonlarda, G>A (A71T), T>G ve C>T] haplotip şeklinde gözlemlendiğini ve ailede diyabet ile segregasyon gösterdiğini (LOD skoru 1,16) ve aynı zamanda 336 sağlıklı çocuğun ikisinde de pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Bu mutasyonun hiperglisemi koşullarında insülin salınımında bozulmaya neden olduğunu ve *BLK*'nin glukoza yanıt olarak hazırda bulunan insülin salınımını arttırıcı etkide bulunabileceğini, A71T mutasyonunun ise bunu olumsuz etkilediğini göstermişlerdir (106). Ayrıca, A71T mutasyonunun *BLK* geninin Pdx-1 ve Nkx6.1 transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu arttırıcı etkisini de ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. F8 ailesinde mutasyonu taşıdığı halde diyabet geliştirmeyen bireylerin nedeninin ise –diğer MODY nedenlerinde olduğu gibi- mutasyonların penetransı ve ekspressivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (106). Yakın zamanda yayınlanan ve 64 MODYX hastası, 4901 T2DM hastası ve 4280 normoglisemik kontrol grubunda A71T mutasyonunun araştırıldığı bir çalışmada ise bu mutasyonun MODY grubunda saptanmadığı, normoglisemik kontrol grubunda 52 kişide saptandığı bildirilmiştir. T2DM grubunda ise obezite varlığında bu mutasyonun zayıf “diyabetojenik” olabileceği bildirilmiştir (193). Çalışmamızda bir hastada saptanan A71T mutasyonunun diyabete etkisinin değerlendirilebilmesi için aile çalışmaları devam etmektedir.

Ayrıca beş olguda *NEUROD1* geninde **c.590C>A (p.P197H) (p.Pro197His)** değişikliği saptandı. Bu beş olgudan biri *PAX4* mutasyonu, bir diğeri de *GCK* mutasyonu saptanan hasta idi. Dört olgunun diyabetli ebeveyninin moleküler analizi yapıldı ve hepsinde aynı heterozigot **p.P197H** değişikliği saptandı. Daha önce tanımlanmış bir polimorfizm olan bu değişikliğin T2DM gelişimi de ilişkili olmadığı bildirilmiştir (94, 194).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada:

- i. Çocukluk çağı MODY hastalarının %36'sında genetik nedenin saptanabildiği,
- ii. Çocukluk çağı MODY hastalarında en sık saptanan nedenin *GCK* geninin heterozigot inaktive edici mutasyonları olduğu, ikinci sıklıkta ise *HNF1B* mutasyonları olduğu,
- iii. Diğer MODY nedenlerinin *HNF1A*, *IPF1*, *PAX4*, *INS* ve *BLK* mutasyonları sonucu ortaya çıktığı,
- iv. Saptanan mutasyonların içinde altı tanesinin (%40) daha önce tanımlanmamış mutasyonlar olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda saptanan mutasyonların %40'ının daha önce tanımlanmamış olması nedeni ile ülkemize özgü bir MODY genotipinin varlığı düşünülebilir. Ayrıca MODY hastalarının %64'ünde genetik nedenin gösterilememesi nedeniyle MODY'e neden olan ve henüz tanımlanmamış gen veya/genlerin olduğu düşünülmüştür. Yeni nesil dizi analizi yönteminin sağladığı maliyet ve zaman kazancı düşünüldüğünde, bu yöntem Türk toplumunda yapılacak daha geniş moleküler çalışmalarla genotipin detaylandırılmasını, ülkemize özgü değişikliklerin ortaya konmasını ve yeni mutasyonların bulunmasını sağlayabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Henzen C. Monogenic diabetes mellitus due to defects in insulin secretion. Swiss medical weekly. 2012;142:w13690.
2. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. Diabetes care. 2011;34(8):1878-84.
3. Kavvoura FK, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management. Pediatric endocrinology reviews : PER. 2013;10(2):234-42.
4. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, ve ark. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia. 2010;53(12):2504-8.
5. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric diabetes. 2009;10 Suppl 12:3-12.
6. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2008;31 Suppl 1:S55-60.
7. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG. Natural history of type 1 diabetes. Diabetes. 2005;54 Suppl 2:S25-31.
8. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, ve ark. 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. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999;84(5):1534-9.
9. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 1994;331(21):1428-36.
10. Levitt NS. Diabetes in Africa: epidemiology, management and healthcare challenges. Heart. 2008;94(11):1376-82.
11. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, ve ark. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? Diabetes care. 2005;28(3):638-44.
12. Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(9):4047-58.
13. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, D'Agostino RB, ve ark. Diabetes in non-Hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes care. 2009;32 Suppl 2:S102-11.

14. Scott CR, Smith JM, Craddock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics*. 1997;100(1):84-91.
15. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *The New England journal of medicine*. 2001;345(13):971-80.
16. Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2012;5:101-8.
17. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clinical endocrinology*. 2011;75(4):422-6.
18. Bennett K, James C, Hussain K. Pancreatic beta-cell KATP channels: Hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2010;11(3):157-63.
19. Slingerland AS, Hattersley AT. Mutations in the Kir6.2 subunit of the KATP channel and permanent neonatal diabetes: new insights and new treatment. *Annals of medicine*. 2005;37(3):186-95.
20. Vaxillaire M, Froguel P. Genetic basis of maturity-onset diabetes of the young. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2006;35(2):371-84.
21. Nyunt O, Wu JY, McGown IN, Harris M, ve ark. Investigating maturity onset diabetes of the young. *The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*. 2009;30(2):67-74.
22. Pearson ER, Velho G, Clark P, Stride A, ve ark. beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1alpha and glucokinase mutations. *Diabetes*. 2001;50 Suppl 1:S101-7.
23. Ocal G, Flanagan SE, Hacıhamdioglu B, Berberoglu M, ve ark. Clinical characteristics of recessive and dominant congenital hyperinsulinism due to mutation(s) in the ABCC8/KCNJ11 genes encoding the ATP-sensitive potassium channel in the pancreatic beta cell. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2011;24(11-12):1019-23.
24. D'Amato E, Lorini R. Letter Re: Neonatal diabetes mellitus and mutation in the HNF-1beta gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(10):5906-7.

25. Thomas IH, Saini NK, Adhikari A, Lee JM, ve ark. Neonatal diabetes mellitus with pancreatic agenesis in an infant with homozygous IPF-1 Pro63fsX60 mutation. *Pediatric diabetes*. 2009;10(7):492-6.
26. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, Bjorkhaug L, ve ark. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *The New England journal of medicine*. 2001 24;344(21):1588-92.
27. Russo L, Iafusco D, Brescianini S, Nocerino V, ve ark. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia*. 2011;54(7):1693-701.
28. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *The Quarterly journal of medicine*. 1974;43(170):339-57.
29. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, Shields B, ve ark. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011;28(9):1028-33.
30. Owen KR, Roland J, Smith K, Hattersley AT. Adolescent onset Type 2 diabetes in a non-obese Caucasian patient with an unbalanced translocation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2003;20(6):483-5.
31. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24(1):44-53.
32. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, ve ark. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*. 1992;356(6365):162-4.
33. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, ve ark. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996;384(6608):458-60.
34. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, ve ark. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996;384(6608):455-8.
35. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, ve ark. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nature genetics*. 1997;17(4):384-5.
36. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nature genetics*. 1997;17(2):138-9.

37. Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, Yasuda K, ve ark. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*. 1992;356(6371):721-2.
38. Ledermann HM. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed? *Diabetologia*. 1995;38(12):1482.
39. Kropff J, Selwood MP, McCarthy MI, Farmer AJ, ve ark. Prevalence of monogenic diabetes in young adults: a community-based, cross-sectional study in Oxfordshire, UK. *Diabetologia*. 2011;54(5):1261-3.
40. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, ve ark. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(10):4055-62.
41. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, ve ark. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes care*. 2012;35(6):1206-12.
42. Schnyder S, Mullis PE, Ellard S, Hattersley AT, ve ark. Genetic testing for glucokinase mutations in clinically selected patients with MODY: a worthwhile investment. *Swiss medical weekly*. 2005;135(23-24):352-6.
43. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, Collin P, ve ark. 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*. 2005;54(11):3126-32.
44. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, ve ark. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nature genetics*. 1999;23(3):323-8.
45. Fernandez-Zapico ME, van Velkinburgh JC, Gutierrez-Aguilar R, Neve B, ve ark. MODY7 gene, KLF11, is a novel p300-dependent regulator of Pdx-1 (MODY4) transcription in pancreatic islet beta cells. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284(52):36482-90.
46. Johansson BB, Torsvik J, Bjorkhaug L, Vesterhus M, ve ark. Diabetes and pancreatic exocrine dysfunction due to mutations in the carboxyl ester lipase gene-maturity onset diabetes of the young (CEL-MODY): a protein misfolding disease. *The Journal of biological chemistry*. 2011;286(40):34593-605.

47. Biason-Lauber A, Boehm B, Lang-Muritano M, Gauthier BR, ve ark. Association of childhood type 1 diabetes mellitus with a variant of PAX4: possible link to beta cell regenerative capacity. *Diabetologia*. 2005;48(5):900-5.
48. Johansson S, Irgens H, Chudasama KK, Molnes J, ve ark. Exome sequencing and genetic testing for MODY. *PloS one*. 2012;7(5):e38050.
49. Fendler W, Borowiec M, Antosik K, Szadkowska A, ve ark. HDL cholesterol as a diagnostic tool for clinical differentiation of GCK-MODY from HNF1A-MODY and type 1 diabetes in children and young adults. *Clinical endocrinology*. 2011;75(3):321-7.
50. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Bmj*. 2011;343:d6044.
51. Molven A, Njolstad PR. Role of molecular genetics in transforming diagnosis of diabetes mellitus. *Expert review of molecular diagnostics*. 2011;11(3):313-20.
52. Stoffel M, Duncan SA. The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4alpha regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(24):13209-14.
53. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, ve ark. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Human mutation*. 2013;34(5):669-85.
54. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, ve ark. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*. 2005;48(5):878-85.
55. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, ve ark. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS medicine*. 2007;4(4):e118.
56. Lehto M, Bitzen PO, Isomaa B, Wipemo C, ve ark. Mutation in the HNF-4alpha gene affects insulin secretion and triglyceride metabolism. *Diabetes*. 1999;48(2):423-5.
57. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, ve ark. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Human mutation*. 2009;30(11):1512-26.

58. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, ve ark. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*. 2002;45(3):427-35.
59. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network Mg. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51(4):546-53.
60. Martin D, Bellanne-Chantelot C, Deschamps I, Froguel P, ve ark. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes care*. 2008;31(7):1321-3.
61. Feigerlova E, Pruhova S, Dittertova L, Lebl J, ve ark. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *European journal of pediatrics*. 2006;165(7):446-52.
62. Codner E, Rocha A, Deng L, Martinez-Aguayo A, ve ark. Mild fasting hyperglycemia in children: high rate of glucokinase mutations and some risk of developing type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. 2009;10(6):382-8.
63. Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2006;7(3):171-85.
64. Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, Bellanne-Chantelot C, ve ark. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*. 1997;40(2):217-24.
65. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, ve ark. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia*. 2014;57(1):54-6.
66. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, ve ark. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009;26(5):466-73.
67. Colom C, Corcoy R. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy. Best practice & research *Clinical endocrinology & metabolism*. 2010;24(4):605-15.

68. Njolstad PR, Sagen JV, Bjorkhaug L, Odili S, ve ark. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: inborn error of the glucose-insulin signaling pathway. *Diabetes*. 2003;52(11):2854-60.
69. Christesen HB, Tribble ND, Molven A, Siddiqui J, ve ark. Activating glucokinase (GCK) mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008;159(1):27-34.
70. Dukes ID, Sreenan S, Roe MW, Levisetti M, ve ark. Defective pancreatic beta-cell glycolytic signaling in hepatocyte nuclear factor-1alpha-deficient mice. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(38):24457-64.
71. Pontoglio M, Sreenan S, Roe M, Pugh W, ve ark. Defective insulin secretion in hepatocyte nuclear factor 1alpha-deficient mice. *The Journal of clinical investigation*. 1998;101(10):2215-22.
72. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(1):15-24.
73. 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(9):854-69.
74. Frayling TM, Bulamn MP, Ellard S, Appleton M, ve ark. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K. *Diabetes*. 1997;46(4):720-5.
75. Harries LW, Ellard S, Stride A, Morgan NG, ve ark. Isomers 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. *Human molecular genetics*. 2006;15(14):2216-24.
76. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, ve ark. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatric diabetes*. 2006;7(6):352-60.
77. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, ve ark. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes care*. 2005;28(7):1751-6.

78. Pontoglio M, Prie D, Cheret C, Doyen A,. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO reports*. 2000;1(4):359-65.
79. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, ve ark. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(2):157-61.
80. Gragnoli C, Stanojevic V, Gorini A, Von Preussenthal GM, ve ark. IPF-1/MODY4 gene missense mutation in an Italian family with type 2 and gestational diabetes. *Metabolism: clinical and experimental*. 2005;54(8):983-8.
81. Fajans SS, Bell GI, Paz VP, Below JE, ve ark. Obesity and hyperinsulinemia in a family with pancreatic agenesis and MODY caused by the IPF1 mutation Pro63fsX60. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2010;156(1):7-14.
82. Barbacci E, Reber M, Ott MO, Breillat C, ve ark. Variant hepatocyte nuclear factor 1 is required for visceral endoderm specification. *Development*. 1999;126(21):4795-805.
83. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *Journal of medical genetics*. 2006;43(1):84-90.
84. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, ve ark. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Annals of internal medicine*. 2004;140(7):510-7.
85. Bingham C, Bulman MP, Ellard S, Allen LI, ve ark. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *American journal of human genetics*. 2001;68(1):219-24.
86. Ulinski T, Lescure S, Beaufile S, Guignonis V, ve ark. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(2):497-503.
87. Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, Minton JA, ve ark. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006;23(12):1301-6.
88. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, Clark PM, ve ark. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes care*. 2004;27(5):1102-7.

89. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Kantor I, Williams D, ve ark. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities. *Diabetes*. 2010;59(9):2326-31.
90. Vaxillaire M, Bonnefond A, Froguel P. The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(2):171-87.
91. Liu L, Furuta H, Minami A, Zheng T, ve ark. A novel mutation, Ser159Pro in the NeuroD1/BETA2 gene contributes to the development of diabetes in a Chinese potential MODY family. *Molecular and cellular biochemistry*. 2007;303(1-2):115-20.
92. Furuta H, Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, ve ark. Beta-cell transcription factors and diabetes: mutations in the coding region of the BETA2/NeuroD1 (NEUROD1) and Nkx2.2 (NKX2B) genes are not associated with maturity-onset diabetes of the young in Japanese. *Diabetes*. 1998;47(8):1356-8.
93. Furuta H, Iwasaki N, Oda N, Hinokio Y, ve ark. Organization and partial sequence of the hepatocyte nuclear factor-4 alpha/MODY1 gene and identification of a missense mutation, R127W, in a Japanese family with MODY. *Diabetes*. 1997;46(10):1652-7.
94. Sagen JV, Baumann ME, Salvesen HB, Molven A, ve ark. Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2005;22(8):1012-5.
95. Kristinsson SY, Thorolfsson ET, Talseth B, Steingrimsdottir E, ve ark. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia*. 2001;44(11):2098-103.
96. Gonsorcikova L, Pruhova S, Cinek O, Ek J, ve ark. Autosomal inheritance of diabetes in two families characterized by obesity and a novel H241Q mutation in NEUROD1. *Pediatric diabetes*. 2008;9(4 Pt 2):367-72.
97. Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, Dina C, ve ark. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(13):4807-12.
98. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, ve ark. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nature genetics*. 2006;38(1):54-62.

99. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, Doi A, ve ark. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(7):2821-6.
100. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, ve ark. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2008;57(4):1034-42.
101. Molven A, Ringdal M, Nordbo AM, Raeder H, ve ark. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(4):1131-5.
102. Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, Massa O, ve ark. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies. *Diabetes care*. 2009;32(1):123-5.
103. Moritani M, Yokota I, Tsubouchi K, Takaya R, ve ark. Identification of INS and KCNJ11 gene mutations in type 1B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 years of age. *Pediatric diabetes*. 2013;14(2):112-20.
104. Raile K, O'Connell M, Galler A, Werther G, ve ark. Diabetes caused by insulin gene (INS) deletion: clinical characteristics of homozygous and heterozygous individuals. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2011;165(2):255-60.
105. Boesgaard TW, Pruhova S, Andersson EA, Cinek O, ve ark. Further evidence that mutations in INS can be a rare cause of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). *BMC medical genetics*. 2010;11:42.
106. Borowiec M, Liew CW, Thompson R, Boonyasrisawat W, ve ark. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(34):14460-5.
107. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, Damhuis A, ve ark. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia*. 2012;55(1):123-7.
108. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, ve ark. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PloS one*. 2012;7(6):e37423.
109. Boutin P, Vasseur F, Samson C, Wahl C, ve ark. Routine mutation screening of HNF-1alpha and GCK genes in MODY diagnosis: how effective are the techniques of DHPLC and direct sequencing used in combination? *Diabetologia*. 2001;44(6):775-8.

110. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, ve ark. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2009;10 Suppl 12:33-42.
111. Chakera AJ, Carleton VL, Ellard S, Wong J, ve ark. Antenatal diagnosis of fetal genotype determines if maternal hyperglycemia due to a glucokinase mutation requires treatment. *Diabetes care*. 2012;35(9):1832-4.
112. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, Sturley RH, ve ark. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(1):240-1.
113. 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(9392):1275-81.
114. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, ve ark. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009;26(4):437-41.
115. 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):1254-61.
116. Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, Sarelin L, ve ark. 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):189-94.
117. Owen KR, Shepherd M, Stride A, Ellard S, ve ark. Heterogeneity in young adult onset diabetes: aetiology alters clinical characteristics. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2002;19(9):758-61.
118. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, ve ark. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(5):1265-72.
119. Reiner AP, Barber MJ, Guan Y, Ridker PM, ve ark. Polymorphisms of the HNF1A gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha are associated with C-reactive protein. *American journal of human genetics*. 2008;82(5):1193-201.

120. Ridker PM, Pare G, Parker A, Zee RY, ve ark. Loci related to metabolic-syndrome pathways including LEPR,HNF1A, IL6R, and GCKR associate with plasma C-reactive protein: the Women's Genome Health Study. *American journal of human genetics*. 2008;82(5):1185-92.
121. Owen KR, Thanabalasingham G, James TJ, Karpe F, ve ark. 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(9):1919-24.
122. Thanabalasingham G, Shah N, Vaxillaire M, Hansen T, ve ark. 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(11):2801-10.
123. McDonald TJ, Shields BM, Lawry J, Owen KR, ve ark. High-sensitivity CRP discriminates HNF1A-MODY from other subtypes of diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(8):1860-2.
124. Thanabalasingham G, Huffman JE, Kattla JJ, Novokmet M, ve ark. Mutations in HNF1A result in marked alterations of plasma glycan profile. *Diabetes*. 2013;62(4):1329-37.
125. Besser RE, Shepherd MH, McDonald TJ, Shields BM, ve ark. Urinary C-peptide creatinine ratio is a practical outpatient tool for identifying hepatocyte nuclear factor 1- α /hepatocyte nuclear factor 4- α maturity-onset diabetes of the young from long-duration type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(2):286-91.
126. Besser RE, Shields BM, Hammersley SE, Colclough K, ve ark. Home urine C-peptide creatinine ratio (UCPCR) testing can identify type 2 and MODY in pediatric diabetes. *Pediatric diabetes*. 2013;14(3):181-8.
127. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, Cotellessa M, ve ark. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia*. 2002;45(6):798-804.
128. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, Skala- ve ark. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631-5.
129. Polak M, Shield J. Neonatal Diabetes Mellitus -- genetic aspects 2004. *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2004;2(2):193-8.
130. Temple IK, Shield JP. 6q24 transient neonatal diabetes. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2010;11(3):199-204.

131. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. *Endocrine reviews*. 2008;29(3):265-91.
132. Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Seminars in neonatology* : SN. 2004;9(1):59-65.
133. Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, ve ark. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2006;355(5):456-66.
134. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, ve ark. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *The New England journal of medicine*. 2004;350(18):1838-49.
135. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, Cave H, ve ark. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes*. 2004;53(10):2719-22.
136. Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K, Kawai M, ve ark. The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(6):3174-8.
137. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, ve ark. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *The New England journal of medicine*. 2006;355(5):467-77.
138. Garin I, Edghill EL, Akerman I, Rubio-Cabezas O, ve ark. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(7):3105-10.
139. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, ve ark. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(38):15040-4.
140. Rubio-Cabezas O, Klupa T, Malecki MT, Consortium C. Permanent neonatal diabetes mellitus--the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants. *European journal of clinical investigation*. 2011;41(3):323-33.
141. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(4):200-13.

142. Lambert AP, Ellard S, Allen LI, Gallen IW, ve ark. Identifying hepatic nuclear factor 1alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(2):333-7.
143. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89(3 Pt 2):525-84.
144. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, ve ark. Primer directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988;239(4839):487-91.
145. Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, ve ark. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. 1986;51 Pt 1:263-73.
146. Gibbs RA. DNA amplification by the polymerase chain reaction. *Analytical chemistry*. 1990;62(13):1202-14.
147. Syvanen AC, Bengtstrom M, Tenhunen J, Soderlund H. Quantification of polymerase chain reaction products by affinity-based hybrid collection. *Nucleic acids research*. 1988;16(23):11327-38.
148. Dennis Lo YM. Introduction to the polymerase chain reaction. *Methods in molecular medicine*. 1998;16:3-10.
149. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, Flanagan SE, ve ark. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia*. 2013;56(9):1958-63.
150. Guazzini B, Gaffi D, Mainieri D, Multari G, ve ark. Three novel missense mutations in the glucokinase gene (G80S; E221K; G227C) in Italian subjects with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Mutations in brief no. 162. Online. Human mutation*. 1998;12(2):136.
151. Gragnoli C, Cockburn BN, Chiaramonte F, Gorini A, ve ark. 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):1326-9.
152. Pruhova S, Ek J, Lebl J, Sumnik Z, ve ark. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4alpha, GCK and HNF-1alpha. *Diabetologia*. 2003;46(2):291-5.

153. Estalella I, Rica I, Perez de Nanclares G, Bilbao JR, ve ark. Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clinical endocrinology*. 2007;67(4):538-46.
154. Barrio R, Bellanne-Chantelot C, Moreno JC, Morel V, ve ark. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(6):2532-9.
155. Garin I, Rica I, Estalella I, Oyarzabal M, ve ark. Haploinsufficiency at GCK gene is not a frequent event in MODY2 patients. *Clinical endocrinology*. 2008;68(6):873-8.
156. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, Massa O, ve ark. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes care*. 2009;32(10):1864-6.
157. Bell GI, Pilkis SJ, Weber IT, Polonsky KS. Glucokinase mutations, insulin secretion, and diabetes mellitus. *Annual review of physiology*. 1996;58:171-86.
158. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, ve ark. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1993;328(10):697-702.
159. Bellanne-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, Valero R, ve ark. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes*. 2008;57(2):503-8.
160. Moller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, ve ark. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having Type I diabetes. *Diabetologia*. 1998;41(12):1528-31.
161. Massa O, Meschi F, Cuesta-Munoz A, Caumo A, ve ark. High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucose tolerance, first-phase insulin response, insulin sensitivity and BMI. *Diabetologia*. 2001;44(7):898-905.
162. Chevre JC, Hani EH, Boutin P, Vaxillaire M, ve ark. Mutation screening in 18 Caucasian families suggest the existence of other MODY genes. *Diabetologia*. 1998;41(9):1017-23.
163. Gozlan Y, Tenenbaum A, Shalitin S, Lebenthal Y, ve ark. The glucokinase mutation p.T206P is common among MODY patients of Jewish Ashkenazi descent. *Pediatric diabetes*. 2012;13(6):e14-21.

164. Chauveau D, Faguer S, Bandin F, Guignon V, ve ark. HNF1B-related disease: paradigm of a developmental disorder and unexpected recognition of a new renal disease. *Nephrologie & thérapeutique*. 2013;9(6):393-7.
165. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, Valentinova L, ve ark. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia*. 2013 Dec 10.
166. Bellanne-Chantelot C, Levy DJ, Carette C, Saint-Martin C, ve ark. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(8):E1346-51.
167. Kawasaki E, Sera Y, Yamakawa K, Abe T, ve ark. Identification and functional analysis of mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in anti-islet autoantibody-negative Japanese patients with type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(1):331-5.
168. Leslie RD, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in Type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1999;42(1):3-14.
169. Borg H, Marcus C, Sjöblad S, Fernlund P, ve ark. Insulin autoantibodies are of less value compared with islet antibodies in the clinical diagnosis of autoimmune type 1 diabetes in children older than 3 yr of age. *Pediatric diabetes*. 2002;3(3):149-54.
170. 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. *Pediatric diabetes*. 2008;9(2):162-4.
171. Calcaterra V, Martinetti M, Salina A, Aloï C, ve ark. The coexistence of type 1 diabetes, MODY2 and metabolic syndrome in a young girl. *Acta diabetologica*. 2012;49(5):401-4.
172. Urbanova J, Rypackova B, Kucera P, Andel M, ve ark. 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. *International archives of allergy and immunology*. 2013;161(3):279-84.
173. Bereket A, Atay Z. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2012;4(1):1-7.

174. Johansen A, Ek J, Mortensen HB, Pedersen O, Hansen T. Half of clinically defined maturity-onset diabetes of the young patients in Denmark do not have mutations in HNF4A, GCK, and TCF1. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(8):4607-14.
175. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Annals of clinical biochemistry*. 2013;50(Pt 5):403-15.
176. Ellard S, Thomas K, Edghill EL, Owens M, ve ark. Partial and whole gene deletion mutations of the GCK and HNF1A genes in maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2007;50(11):2313-7.
177. Valentinova L, Beer NL, Stanik J, Tribble ND, ve ark. Identification and functional characterisation of novel glucokinase mutations causing maturity-onset diabetes of the young in Slovakia. *PloS one*. 2012;7(4):e34541.
178. Ng PC, Henikoff S. SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic acids research*. 2003;31(13):3812-4.
179. Fajans SS, Bell GI. Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees. *Diabetologia*. 2006;49(5):1106-8.
180. Cuesta-Munoz AL, Tuomi T, Cobo-Vuilleumier N, Koskela H, ve ark. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY). *Diabetes care*. 2010;33(2):290-2.
181. Beards F, Frayling T, Bulman M, Horikawa Y, ve ark. Mutations in hepatocyte nuclear factor 1beta are not a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K. *Diabetes*. 1998;47(7):1152-4.
182. Chen YZ, Gao Q, Zhao XZ, Chen YZ, ve ark. Systematic review of TCF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5. *Chinese medical journal*. 2010;123(22):3326-33
183. Adalat S, Bockenhauer D, Ledermann SE, Hennekam RC, ve ark. Renal malformations associated with mutations of developmental genes: messages from the clinic. *Pediatric nephrology*. 2010;25(11):2247-55.
184. Flanagan SE, Kapoor RR, Mali G, Cody D, ve ark. Diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010;162(5):987-92.

185. Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, ve ark. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(10):E2026-30.
186. Dusatkova P, Pruhova S, Sumnik Z, Kolouskova S, ve ark. HNF1A mutation presenting with fetal macrosomia and hypoglycemia in childhood prior to onset of overt diabetes. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2011;24(5-6):377-9.
187. Weng J, Macfarlane WM, Lehto M, Gu HF, ve ark. Functional consequences of mutations in the MODY4 gene (IPF1) and coexistence with MODY3 mutations. *Diabetologia*. 2001;44(2):249-58.
188. Bonnycastle LL, Willer CJ, Conneely KN, Jackson AU, ve ark. Common variants in maturity-onset diabetes of the young genes contribute to risk of type 2 diabetes in Finns. *Diabetes*. 2006;55(9):2534-40.
189. Winckler W, Weedon MN, Graham RR, McCarroll SA, ve ark. Evaluation of common variants in the six known maturity-onset diabetes of the young (MODY) genes for association with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007;56(3):685-93.
190. Kooptiwut S, Plengvidhya N, Chukijrungsri T, Sujitjorn J, ve ark. Defective PAX4 R192H transcriptional repressor activities associated with maturity onset diabetes of the young and early onset-age of type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2012;26(4):343-7.
191. Jo W, Endo M, Ishizu K, Nakamura A, ve ark. A novel PAX4 mutation in a Japanese patient with maturity-onset diabetes of the young. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2011;223(2):113-8.
192. Meur G, Simon A, Harun N, Virally M, ve ark. Insulin gene mutations resulting in early-onset diabetes: marked differences in clinical presentation, metabolic status, and pathogenic effect through endoplasmic reticulum retention. *Diabetes*. 2010;59(3):653-61.
193. Bonnefond A, Yengo L, Philippe J, Dechaume A, ve ark. Reassessment of the putative role of BLK-p.A71T loss-of-function mutation in MODY and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(3):492-6.
194. Hansen L, Jensen JN, Urioste S, Petersen HV, ve ark. NeuroD/BETA2 gene variability and diabetes: no associations to late-onset type 2 diabetes but an A45 allele may represent a susceptibility marker for type 1 diabetes among Danes. *Danish Study Group of Diabetes in*

Childhood, and the Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. *Diabetes*. 2000;49(5):876-8.

Ek 1.

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013/37-27	Tarih: 10.10.2013
Prof.Dr.Ece BÖBER'in sorumlusu olduğu "Maturity Onset Diabetes Of Youth (Mody) Tanısı ile İzlenen Çocuklarda Yeni Jenerasyon Dişi Analizi Yöntemi ile Tüm Genlerin Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Banu
Prof.Dr.Besti ÖSTÖN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Psikiyatri Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	Katılacaktır
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Reyhan
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Nj
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☒ H ☐	Katılacaktır
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılacaktır
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Vesile
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D.)	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Bilgin
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılacaktır
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÖTÜK	Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılacaktır
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	Nihal
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılacaktır
Doç.Dr.Milge KIRAY	Fizyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Milge
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEÜ Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	Ahmet
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐ H ☒	İhsan

-Prof.Dr.Ece BÖBER çalışma görüşülürken toplantıda bulunmamıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

MODY (Maturity Onset Diabetes of Youth) adı verilen diyabet (şeker hastalığı) ailesel şeker hastalığı olarak da adlandırılabilir ve genetik nedenlidir. Anne veya babadan çocuğa geçiş özelliği gösteren bu şeker hastalığında genellikle şekeri düşürmek için ağızdan kullanılan haplara iyi yanıt gözlenir. Size (çocuğunuza) de yapmış olduğumuz muayene ve tahliller sonucu MODY şeker hastalığı olabileceğini düşünüyoruz. Bu hastalığın kesin teşhisi genetik tahlillerle konabilmektedir ve bu tahliller Türkiye’de ve hatta dünyada çok az merkezde (laboratuarda) yapılabilmektedir.

Bizler de MODY şeker hastalığına neden olan genlerin tahlili için bir araştırma yapıyoruz. Bu çalışmadaki amacımız hastanemizde takip ettiğimiz ve MODY teşhisi düşündüğümüz çocukların genetik tahlili ile hastalığın nedenini bulmaktır.

Rutin poliklinik kontrolleriniz sırasında şeker hastalığınızın takibi için kan alınacağı sırada sizden (çocuğunuzdan) ilave olarak kan alınacaktır. Bu kan tahlilleri esnasında çalışmamızda kullanılmak üzere çocuğunuzdan alınacak ilave kan miktarı 4 mL olacaktır. Bu miktar yaklaşık olarak bir tatlı kaşığı kadardır. Rutin kan alma işlemi sırasında ortaya çıkabilecek problemler arasında; kan alınan bölgede ağrı, çok nadir de olsa kan alınan bölgede bölgesel iltihap, yara bölgesinde küçük kan göllenmesi ve morarma sayılabilir. Bu çalışmanın sonunda sizin (çocuğunuzun) şeker hastalığına neden olan genetik rahatsızlığı öğrenme şansınız olacaktır. Bu yöntem ile hastalığın nedeni %70 oranında saptanabilmektedir. Ayrıca bu durumun çocuğunuza herhangi bir zararı bulunmamaktadır.

Çalışmanın sonunda, herhangi bir genetik hastalık bulunamayan hastalarda ise, sizin (çocuğunuzun) onamı alındıktan sonra, bir başka çalışmada kullanılmak üzere -gelecekte yeni bilimsel çalışmalarda kullanılmak üzere- alınan kanlar -80 derecede dondurularak saklanacaktır. Genetik nedeni saptanan hastaların ise kanları imha edilecektir.

Bu testlerin çocuğunuza hiçbir zararı olmadığı gibi sizin (çocuğunuzun) şeker hastalığının nedenini saptamaya olanak sağlayacaktır. Teşhisin konabilmesi halinde sizin (çocuğunuzun) şeker hastalığının doğal gidişatı daha iyi bilinecek, tedavi imkanları değişebilecek (ağızdan hap kullanımı gibi) ve genetik danışma alma şansınız olacaktır.

Sizin de bu çalışmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu çalışmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya dahil olabilmeniz için size çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi vermemiz ve katılmak isterseniz imzalı

onayınızı almamız gerekmektedir. Çalışmayı katılmayı kabul etmeniz durumunda rutin kan tetkikleri alındığı sırada ekstrasdan alınacak 4 ml kan dışında yapmanız gereken başka bir şey bulunmamaktadır. Çalışma amacıyla elde edilen bilgilerin eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz ihtimamla gizlenecektir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Gönüllünün Beyanı

Doktorum Dr. Ahmet ANIK tarafından Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda tıbbi bir çalışma yapılacağı belirtilerek bu çalışma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgileri kendim de okudum ve çalışmaya “gönüllü” olarak davet edildim.

Eğer bu çalışmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu çalışma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Çalışma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için çalışmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim).*

Çalışma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışma sırasında herhangi bir problem olması durumunda doktorum Dr. Ahmet ANIK’a 02324126081 ve Prof. Dr. Ece Böber’e 02324126075 numaralı telefonlardan ulaşabileceğimi öğrendim.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Çalışmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu çalışma projesinde “gönüllü” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllü

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Gönüllünün ebeveyni

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Gönüllü ve ebeveyni ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Ek 3.**MODY OLGU RAPOR FORMU****Adı-Soyadı:****Cinsiyeti:****Doğum tarihi:****Doğum ağırlığı:****Etnik kökeni:****Tanı yaşı:****Tanı anında semptomatoloji**Rastlantısal hiperglisemi ☐Aile öyküsü ☐Ketoasidoz ☐Poliüri-Polidipsi ☐Kilo kaybı ☐Enürezis ☐

Diğer (açıklayınız):

Ailede diyabet öyküsü

	Tanı yaşı	Tanı anı semptomları	OGTT	HbA1c	Tedavi
Baba					
Anne					
Kardeşler					
Dede (Babanın babası)					
Babaanne					
Dede (Annenin babası)					
Anaanne					
Diğer bireyler					
Diğer bireyler					

Tanı anında: VA: (SDS)

VB: (SDS)

BMI: (SDS)

TA:

Akantozis nigricans ☐

Diğer FM bulguları (belirtiniz):

Kan şekeri (açlık):

C-peptit:

İnsülin:

HbA1c:

Kolesterol:

TG:

HDL:

LDL:

AST/ALT:

GGT:

Glukozüri (KŞ<125 iken) ☐

Ek önemli laboratuvar bulgusu:

Mikrovasküler komplikasyon ☐Renal anomali (kist vs) ☐Genital anomali ☐

Diyabet otoantikorları IAA:

ICA:

GAD:

Diğer:

OGTT Glukoz (0’):

Glukoz (120’):

İnsülin (0’):

İnsülin (120’):

Tedavi Sülfonilüre (adı ve dozu):

İnsülin:

IU/kg/G (ismi

)

İzlem Süresi:**En son HbA1c:****Moleküler Analiz Sonucu:**