



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MONOGENİK DİYABET TİP 2 (MODY TİP 2-GCK) TANISI İLE İZLENEN
PEDİYATRİK OLGULARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Burak TULA

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MONOGENİK DİYABET TİP 2 (MODY TİP 2-GCK) TANISI İLE İZLENEN
PEDİYATRİK OLGULARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Burak TULA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Erdal EREN

BURSA – 2022

İÇİNDEKİLER

Özet	iv
İngilizce Özet	vi
Giriş	1
Diabetes Mellitus	3
Diabetes Mellitus Tanımı ve Önemi.....	3
Diabetes Mellitus'un Tarihçesi.....	3
Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	4
Diabetes Mellitus Semptomları.....	6
Diabetes Mellitus Tanısında Kullanılan Yöntemler	6
Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri	7
Diabetes Mellitus Sınıflaması	9
Diabetes Mellitus Tiplendirilmesinde Kullanılan Belirteçler.....	13
Klinik Bulgular	13
Metabolik Belirteçler.....	13
İmmün Belirteçler	14
Genetik Belirteçler.....	14
İnsülin Sekresyonu Fizyolojisi.....	14
Diabetes Mellitus Patofizyolojisi.....	16
Tip 1 Diabetes Mellitus	18
İmmünite Aracılı Tip 1 Diabetes Mellitus	18
İdiyopatik Tip 1 Diabetes Mellitus	19
Tip 1 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	20
Tip 2 Diabetes Mellitus	21
Tip 2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	21
Monogenik Diyabet.....	22
MODY.....	24
MODY Epidemiyolojisi.....	28
MODY Tanısı	30
MODY Ayırıcı Tanıları	32
MODY Alt Tipleri	36

MODY2 (GCK-MODY)	41
MODY1 (HNF4A-MODY)	43
MODY3 (HNF1A-MODY)	44
MODY4 (PDX1 -MODY)	45
MODY5 (HNF1B-MODY)	45
MODY6 (NEUROD1-MODY)	45
MODY7 (KLF11-MODY)	46
MODY8 (CEL-MODY)	46
MODY9 (PAX4-MODY)	46
MODY10 (INS-MODY)	46
MODY11 (BLK-MODY)	47
MODY12 (ABCC8-MODY)	47
MODY13 (KCNJ11-MODY)	47
MODY14 (APPL1-MODY)	47
Gereç ve Yöntem	49
Hasta Seçimi	49
Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	49
Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	49
Veri Toplama	49
Klinik Başvuru ve Oksoloji	50
Laboratuvar Verileri	50
Genetik Tanı	55
İstatistiksel Analiz	55
Bulgular	56
Demografik Özellikler, Klinik Başvuru ve Oksoloji	56
Laboratuvar Bulguları	59
Genetik Bulgular	65
İzlem	72
Tartışma ve Sonuç	74
Demografik Özellikler, Klinik Bulgular, Oksoloji	74
Geç Tanı	80
Laboratuvar Bulguları	82
Genetik Analiz	86
Hasta İzlemi	90

Kaynaklar.....	93
Ekler.....	110
EK-1: Kısaltmalar.....	110
EK-2: Şekil dizini.....	114
EK-3: Tablo dizini	115
Teşekkür	116
Özgeçmiş.....	117

ÖZET

Monogenik Diyabet Tip 2 (Mody Tip 2-GCK) Tanısı ile İzlenen Pediatrik Olguların Retrospektif İncelenmesi

Gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet (MODY), tek gende meydana gelen otozomal dominant mutasyonlar nedeniyle pankreas β hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna yol açan diyabet formudur. Günümüzde MODY'ye yol açan 14 farklı gen mutasyonu tanımlanmıştır. GCK geninin heterozigot inaktive edici mutasyonları sonucu meydana gelen GCK-MODY dünyada en sık görülen (%30-60) MODY alt tiplerindendir. Çalışmamızda, Türk pediatrik popülasyonunda en yaygın MODY alt tipi olan GCK-MODY'nin klinik, laboratuvar ve genetik özelliklerine yönelik veri sağlamak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2012-2020 yılları arasında GCK-MODY genetik tanısı almış, 18 yaşından küçük olguların klinik, laboratuvar ve genetik sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların en sık başvuru şikayetlerinin poliüri-polidipsi (%28,57) ve rastlantısal plazma glukozu yüksekliği (%23,80) olduğu görüldü. Hastaların genetik tanı alana kadar ortalama 3,48 yıl kaybettiği, %47,61'inin GCK-MODY tanısı öncesi T1DM (%80), bozulmuş açlık glukozu (BAG) (%10), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) (%10) gibi yanlış tanı aldığı ve T1DM tanısı alanların insülin kullandığı öğrenildi. Ortalama HbA1c değeri %6,3 saptandı ve hiçbirinde otoantikör pozitifliği görülmedi. Hastaların %42,86'sında c.943C>T (p.Leu315Phe) mutasyonu saptandı. Bir hastada (%4,76) saptanan c.1199A>G (p.Asp400Gly) mutasyonunun daha önce tanımlanmamış yeni bir varyant olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak GCK-MODY genetik tanısından önce yanlış tanı ve tedavi alan hastalar olduğu gibi, GCK-MODY tanılı hastaların 1. ve 2. derece akrabalarının çoğunda glukoz metabolizma bozukluğu saptanmasına rağmen genetik tarama yapılmamış olması ülkemizde DM klinik ve laboratuvar

bulgularının GCK-MODY açısından değerlendirilmesi ve GCK-MODY farkındalığı konusunda yetersizliğe işaret etmektedir. Bu nedenle atipik seyreden DM olgularında tüm bulgular tekrar gözden geçirilmeli, gerekirse GCK-MODY genetik tetkiki dşnlmelidir.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, Glukokinaz, GCK-MODY, MODY, Tip1 Diabetes Mellitus.

SUMMARY

Retrospective Examination of Pediatric Patients Followed With The Diagnosis of Monogenic Diabetes Type 2 (Mody Type 2-GCK)

Maturity onset diabetes of the young (MODY) is a form of diabetes that causes dysfunction in pancreatic β cells due to autosomal dominant mutations in a single gene. Today, 14 different gene mutations that cause MODY have been identified. GCK-MODY, which is caused by heterozygous inactivating mutations of the GCK gene, is one of the most common (30-60%) MODY subtypes in the world. In our study, it was aimed to provide data on the clinical, laboratory and genetic characteristics of GCK-MODY, which is the most common MODY subtype in the Turkish pediatric population.

In our study, clinical, laboratory and genetic results of cases younger than 18 years of age who were diagnosed with GCK-MODY genetics in Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Health and Diseases, Pediatric Endocrinology between 2012 and 2020 were retrospectively analyzed.

The most common complaints of the patients were polyuria-polydipsia (28.57%) and incidental plasma glucose elevation (23.80%). Patients lost an average of 3.48 years until the genetic diagnosis, 47.61% of them were misdiagnosed as T1DM (80%), impaired fasting glucose (IFG) (10%), impaired glucose tolerance (IGT) (10%) before the diagnosis of GCK-MODY, and those who were wrongly diagnosed with T1DM were known to have used insulin. The mean HbA1c value was 6.3% and autoantibody positivity was not observed in any of the patients. The c.943C>T (p.Leu315Phe) mutation was detected in 42.85% of the patients. The c.1199A>G (p.Asp400Gly) mutation detected in one patient (4.76%) was found to be a new variant that had not been identified before.

As a result, having patients who were misdiagnosed and received wrong treatment before the genetic diagnosis of GCK-MODY, as well as not performing genetic screening although glucose metabolism disorder was detected in most of the 1st and 2nd degree relatives of the patients with GCK-MODY diagnosis, points to the inadequacy of evaluating DM clinical and laboratory findings from a GCK-MODY perspective and the lack of awareness of GCK-MODY in our country. For this reason, all findings should be reviewed in DM cases with atypical course, and GCK-MODY genetic testing should be considered if necessary.

Key words: Diabetes Mellitus Glucokinase, GCK-MODY, MODY, Type1 Diabetes Mellitus.

GİRİŞ

Gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet [Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)], β 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).

Diyabetin çoğunlukla çocukluk veya genç erişkin dönemde başlaması (<25 yaş), ailede en az iki nesilde otozomal dominant kalıtım ile uyumlu geçiş görülmesi, tanıdan birkaç yıl sonra insülin gereksiniminin bulunmaması veya düşük dozlarda insülinle (<0,5 ünite (U)/kg) iyi metabolik kontrol sağlanması, otoimmün sürecin olmaması, insülin direnci bulgularının olmaması (obezite, akantozis nigrikans, dislipidemi), çok yüksek hiperglisemisi olmayan bireylerde MODY düşünülmelidir (2, 3).

Prevalansı iyi bilinmemekle birlikte MODY'nin pediyatrik DM vakalarının %1-%2,4'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir. Ancak yakın zamanda yapılan bir çocukluk çağı çalışması MODY hastalarının %36'sının yanlış T1DM, %51'inin ise T2DM tanısı aldığını ortaya koymuştur (4). MODY olgularının sıklıkla T1DM veya T2DM olarak yanlış tanı alması, geniş popülasyonlarda tarama yapılması gerekliliği gibi etmenler MODY prevalansının doğru olarak saptanmasını zorlaştırmaktadır (5-7). En sık bildirilen MODY formları GCK-MODY (MODY2) ve HNF1A-MODY (MODY3)'dir (8). Fransız ve İtalyan ailelerde vakaların %10-60'ını oluşturan MODY2, İngiliz ailelerde ise vakaların %20-65'ini oluşturan MODY3 en sık rastlanan MODY alt tipleridir (9). Ülkemizde de GCK-MODY'nin %59,2 gibi yüksek bir oranla en sık saptanan MODY alt tipi olduğu belirtmiştir (10).

GCK geninin heterozigot inaktive edici mutasyonları sonucu ortaya çıkan GCK-MODY'nin laboratuvar test sonuçlarından ve temel klinik özelliklerden tanınması için 100-153 mg/dl aralığında kalıcı açlık hiperglisemisi varlığı, OGTT'de <154 mg/dl'lik glukoz artışı gözlenmesi, pankreas

otoantiikorlarının negatif saptanması, normale yakın HbA1c değeri (<55 mmol/mol [%7,5]), uyarılmış serum C-peptit>200 pmol/L olması, genellikle ebeveynlerden birinde hafif açlık hiperglisemisi (100-153 mg/dl) varlığı dikkat edilmesi gereken önemli noktalardır (6).

Çocuk endokrinoloji uzmanları, DM'nin tipini belirlemenin tanıda ve izlemdeki önemini benimsemeli, başlangıçta T1DM tanısı olsa bile izlemde atipik klinik ve laboratuvar bulgularının varlığında DM tipinin yeniden irdelenmesi gerektiğinin farkında olmalıdır (11).

Bu çalışmada diğer MODY olgularına göre görülme sıklığı açısından öne çıkması sebebiyle Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvurarak tanı almış GCK-MODY olgularının klinik, laboratuvar ve genetik sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmada, Türk pediatrik popülasyonunda monogenik diyabetin en yaygın alt tipi olarak ifade edilen GCK-MODY'nin laboratuvar, klinik ve genetik özellikleri hakkında veri sağlamak amaçlanmıştır. Aynı zamanda, çok yüksek GCK-MODY olasılığına sahip hastaları seçmek için klinik özellikleri kullanmanın faydasına dikkat çekilmek hedeflenmiştir.

I. Diabetes Mellitus

I.A. Diabetes Mellitus Tanımı ve Önemi

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisindeki yetersizlik sonucu meydana gelen hiperglisemi ile karakterize kronik seyirli metabolik bir hastalıktır. İnsülinin hedef dokular üzerindeki yetersiz etkisi karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluklarına yol açmaktadır (12). Vücutta pankreas β hücrelerinin salgıladığı insülin hormonu kandaki glukozun hücrelere taşınarak enerjiye dönüşmesinde görev almaktadır. Yetersiz insülin salgılanması veya hücrelerin insüline uygun cevabı oluşturamaması DM'nin en önemli belirteci olan hiperglisemiye yol açar (13). Kontrol altına alınmamış hiperglisemi uzun vadede nefropati, retinopati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların ve serebrovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalıkları, periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonların gelişmesine yol açabilir (14). DM tedavisinde glisemik kontrolün sağlanması, akut komplikasyon gelişim riskinin azaltılması, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır (15). Hedeflenenin aksine DM prevalansının hızla artması ve tedavi prosedürleri için harcanan bütçenin fazlalığı, DM'nin dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ve sağlık sistemi üzerinde ciddi yük oluşturduğunu ortaya koymaktadır (13).

I.B. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi

DM'ye yönelik ilk atıf, Milattan önce (MÖ) 1500 civarında yazılıp Georg Ebers tarafından 1874'te yayınlanan Ebers Papyrus'ta yer almaktadır. MÖ 230 civarında Memphis'li Apollonius ilk kez, Yunanca'da "akıp gitmek" anlamına gelen 'dia-betes' terimini kullanmıştır. MÖ 30- milattan sonra (MS) 50 yılları arasında DM'nin ilk tam klinik tanımına Aulus Cornelius Celsus, De medicina adlı eserinde yer vermiştir. MS 2.yy'da Kapadokyalı Aretaeus DM ve diabetes insipidus ayrımını yapmıştır. 5.yy'da Hintli Sushruta ve Charaka ise iki tip DM arasında ilk kez ayırım yapmıştır. MS 980-1037 yılları arasında İbn-i Sina DM'nin ayrıntılı tanımını "Canon Avicennae" adlı metinde derlemiştir. 1670 yılında Thomas Willis DM'li hastaların idrarındaki tatlı tadını fark etti. 1788

yılında Thomas Cawley pankreas hasarı olan kişilerde DM geliştirdiğini gözlemleyerek pankreas ve DM arasındaki bağlantıya önem veren ilk kişi oldu. 1815 yılında Eugene Chevreul DM'li bireylerin idrarındaki şekerin glukoz olduğunu kanıtladı (16). John Rollo "diyabet"e Yunanca bal kelimesinden türetilen "mellitus" terimini eklemiştir (17). 1909'da Belçikalı doktor Jean de Mayer DM ile ilişkili olarak langerhans adacıklarının ürettiği varsayılan maddeye "insülin" adını verdi (16). 1921 yılında Frederick Banting ve Charles Best tarafınca insülin keşfi yapıp insanlarda kullanılmaya başlandı. 1936 yılında Sir Harold Percival Himsworth tarafından DM insülin duyarlılığına göre iki alt gruba ayrıldı ve 1959 yılında tip 1 diabetes mellitus (T1DM) (insüline bağımlı) ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) (insülin bağımsız) olmak üzere sınıflandırıldı. 1982 yılında biyosentetik insan insülini tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmış, ilerleyen yıllarda peroksizom proliferator aktive reseptör (PPAR) gama aktivatörü tiazolidinedionlar ve biguanid bileşikleri antidiyabetik tedavide kullanılmaya başlanmıştır (17).

I.C. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1994 yılında toplumların kültürel ve sosyal dinamiklerindeki hızlı değişim, popülasyonda yaş ortalamasının yükselmesi, artan kentleşme, diyet değişiklikleri, fiziksel aktivitede düşüş, diğer sağlıksız yaşam tarzı ve davranış değişimleri sonucu DM'nin giderek artacağını belirtmiştir. Bu öngörüyle uyumlu olarak 1980-2014 yılları arasında dünya çapında DM prevalansı %4,7'den %8,5'e yükselmiştir (18). 2014 Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) atlasına göre 415 milyon DM hastası bulunduğu ve 2040'ta 642 milyon DM hastası bulunacağı tahmin edilmiştir (19). Tablo-1'de ayrıntıları verilen IDF atlası verilerine göre 2017 yılında dünyada 425 milyon DM'li bulunduğu ve 2045 yılında bu sayının %48 artışla 629 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Bu veriler doğrultusunda 20-79 yaş arası erişkin popülasyonda 2017 yılında %8,8 olan prevalansın 2045 yılında %9,9 olması beklenmektedir (13).

Tablo-1: IDF Diyabet Atlası Küresel Tahminleri (2017- 2045 yılı).

	2017	2045
Toplam Dünya Nüfusu	7,5 milyar	9,5 milyar
Erişkin Nüfus (20-79 yaş)	4,84 milyar	6,37 milyar
DM Tahminleri		
Prevalans (20-79 yaş) (%)	8,8 (7,2-11,3)	9,9 (7,5-12,7)
DM tanılı vaka sayısı	424,9 milyon	628,6 milyon
DM'ye bağlı ölüm sayısı	4,0 (3,2-5,0) milyon	-
DM'ye bağlı sağlık harcamaları	727 milyar dolar	776 milyar dolar
Gebelikte Hiperglisemi (20-49 yaş)		
Etkilenen canlı doğumların oranı	16,2	-
Etkilenen canlı doğumların sayısı	21,3 milyon	-
Bozulmuş Glukoz Toleransı Tahminleri		
Prevalans (20-79 yaş)	7,3 (4,8-11,9)	8,3 (5,6-13,9)
BGT tanılı vaka sayısı (20-79 yaş)	352,1 milyon	531,6 milyon
T1DM (0-19 yaş)		
T1DM'li çocuk ve yetişkin sayısı	1,106,500	-
Yıllık insidans	132,600	-

DM: Diabetes mellitus, **T1DM:** Tip 1 diabetes mellitus.

Gelişmiş ülkelerde DM vakalarının %87-91'inin T2DM, %7-12'sinin T1DM ve %1-3'ünün diğer tip DM hastalarından oluştuğu belirtilirken gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde prevalans hesaplayabilmek için yeterli çalışma bulunmadığı belirtilmiştir (13).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) 1997-1998 yılları arasında 15 ilde 540 merkezde rastgele seçilmiş 20 yaş üstü bireylerle gerçekleştirilmiştir. TURDEP-I Türkiye'deki DM gelişim riskindeki artışı ortaya koymak üzere 2010 yılında "TURDEP-II" adıyla tekrarlanmış ve DM prevalansının %16,6 (7 milyondan fazla olgu) olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT), prediyabet ve obezite prevalansı sırasıyla %14,7, %7,9, %8,2, %36 olarak belirlenmiştir.

TURDEP-II çalışmasında son 12 yıllık süreçte Türkiye’de DM sıklığının %90, BGT %106 ve obezitenin %40 arttığı belirtilmiştir (20, 21).

DM prevalansının ülkemizdeki artışı oldukça dikkat çekicidir (20, 21). 2017 yılında yayınlanan Türkiye'deki çocuklar arasında T1DM prevalansının 0,75/1000 olduğu belirtilmiştir (22). IDF 2017 verisine göre Türkiye'nin 2045 yılında 11,2 milyon DM hastası ile en fazla DM hastası bulunan 10. dünya ülkesi haline geleceği tahmin edilmektedir (13). Türkiye’de DM'nin toplumsal bir sağlık sorunu haline geldiği, DM olgularının erken dönemde teşhisi ve kontrolünün önemli ve acil bir gereklilik olduğuna dikkat çekilmiştir (20, 21).

I.D. Diabetes Mellitus Semptomları

Gençlerde DM genellikle poliüri, noktüri, polidipsi ve polifajinin eşlik edebileceği kilo kaybı gibi karakteristik semptomlarla kendini gösterir (23). Halsizlik, çabuk yorulma ve ağız kuruluğu da klasik semptomlar arasındadır (24). DM’de karakteristik semptomlara ek olarak sebebi açıklanamayan kilo kaybı, bulanık görme, kaşıntı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları da kronik hiperglisemiye eşlik edebilir (23, 24).

I.E. Diabetes Mellitus Tanısında Kullanılan Yöntemler

Açlık plazma glukozu (APG), 2. saat Plazma Glukozu testi, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT), Glikozillenmiş Hemoglobin A1C (HbA1c) testi DM tanısı için kullanılan başlıca yöntemlerdir. Bu yöntemlerden herhangi biri ile tanı konulabilir (24). Fakat tanının şüpheli olduğu durumlarda tanı konana kadar periyodik olarak yeniden test yapılmalıdır (23).

OGTT'nin yüksek maliyet, kompleks prosedür dezavantajları; kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli APG testinin pratikte kullanılabilirliğini arttırmaktadır (24).

HbA1c ise uzun yıllar DM tanısı eşiğindeki belirsizlikler, standardizasyonundaki sorunlar nedeniyle tanı kriteri olarak kullanılamamıştır. 2008 yılından itibaren standardizasyona yönelik çalışmalar ile HbA1c'nin DM tanısı, önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilirliği hız kazanmıştır (24). HbA1c değeri ile hemoglobine bağlı glukoz miktarı ölçülmektedir ve kan glukoz seviyesi artışıyla pozitif korelasyon göstermektedir (25). Hemoglobinin ömrü

yaklaşık 120 gün olan eritrositler içerisinde dolaştığı için, HbA1c düzeyi son 3 aydaki ortalama kan glukoz değerini belirtir (26).

Belirgin semptomların yokluğunda DM teşhisi tek bir plazma glukoz ölçümüne dayanmamalı; açlık ve/veya 2. saat tokluk kan glukoz seviyeleri ve/veya OGTT ile gözlem gerekebileceği unutulmamalıdır. Ancak rastgele veya tokluk kriterleri kullanılarak teşhis edilen DM olgularında aşırı hiperglisemi gelişebileceğinden OGTT uygulanmamalıdır. OGTT çocukluk ve ergenlikte T1DM teşhisinde nadiren endike olsa da T2DM, monogenik diyabet veya kistik fibrozla ilişkili diyabet gibi diğer formların teşhisinde faydalı olabilir (23).

DM olgularında en şiddetli klinik tablo, ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolarizm gelişmesidir. Kanda veya idrarda keton saptandığında hiperglisemiyi doğrulamak için bir gün daha beklemek, ketoasidoz gelişmesine neden olabileceğinden uygun ve etkili müdahalenin hızlıca yapılması uygundur. Bu klinik tablo stupor, koma ve etkili tedavi yokluğunda ölüme yol açabilir (23).

I.F. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

Çocuk ve adölesanlarda DM kan glukoz ölçümü ve semptomların varlığıyla tanı almaktadır. Teşhis genellikle kan glukoz seviyesindeki belirgin yükselmenin ölçülmesiyle hızlıca doğrulanır. Glukometre ile kan şekeri ölçümü pratik olsa da tanı için laboratuvarında venöz kan şekeri ölçümü yapılmalıdır (23).

DM Tanı Kriterleri (23):

- DM semptomlarıyla beraber plazma glukoz konsantrasyonunun günün herhangi bir saatinde ≥ 200 mg/dl olması ve DM'nin klasik semptomlarının olması (poliüri, polidipsi, noktüri, enüresis, kilo kaybı, polifaji varlığında) veya,
- APG konsantrasyonunun $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dl) olması veya,
- OGTT 2. saatinde plazma glukozunun $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dl) olması 1,75 g/kg (maksimum 75 g) glukoz yüklenmeli veya,
- HbA1c $\geq 6,5$ (≥ 48 mmol/mol) olması

T1DM klinik olarak akut başladığından tanıya yönelik yapılan A1C değeri yüksek olmayabilir. Bu nedenle tanıda A1C testi yerine APG yüksekliği dikkate alınmalıdır (24).

DM tanısında teyit edilmesi gereken bazı durumlar mevcuttur. Bunlar: (23)

- Tesadüfen saptanan asemptomatik hiperglisemi varlığı,
- Hafif veya atipik DM semptomları varlığı,
- Akut enfeksiyonlar, travma, stres koşulları altında saptanan hiperglisemidir.

Ayrıca DM ile ilişkili otoantikörleri negatif olan çocuklarda diğer DM türleri de araştırılmalıdır (23);

- Otozomal dominant geçişli ve ailede DM öyküsü olan hastalar (başlangıç yaşı <35 yıl) gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet (MODY) açısından,
- Özellikle yaşamın ilk 6 ayı olmak üzere 12 aydan küçük hastalar neonatal diabetes mellitus (NDM) açısından,
- Obez olmayan genç ve asemptomatik hastalar BAG (5,5-8,5 mmol [100-150 mg/dl]) açısından,
- Sağırılık, optik atrofi veya sendromik özelliklerle ilişkili durumların mevcut olduğu hastalar mitokondriyal hastalık açısından,
- β hücrelerine toksik etkili veya insülin direncine neden olan ilaçlara (örneğin takrolimus veya siklosporin gibi immünosüpresif ilaçlar; glukokortikoidler veya bazı antidepresanlar) maruz kalmış hastalar da ilaca bağlı diyabet açısından değerlendirilmelidir.

DM tanısının yanında kandaki glukoz yüksekliğinin DM tanısı için yeterli düzeyde olmadığı fakat normal değerlerin üzerinde olduğu pencere dönemlerini ifade eden BGT ve BAG şeklinde iki tanım bulunmaktadır (13). Bu iki terim normal glukoz homeostazı ile DM arasında kalan karbonhidrat metabolizma bozukluklarını ifade etmektedir (12). BAG bazal durumda bozulmuş karbonhidrat metabolizmasının bir ölçüsü iken, BGT standart bir

glukoz yükünden sonra karbonhidrat intoleransının dinamik bir ölçüsüdür. BAG ve/veya BGT'li hastalara DM gelişimi için yüksek riske işaret eden "pre-diabet" denilmektedir (23). Bu hastalarda özellikle obezite eşlik ediyorsa T2DM ve kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (23, 27). Hasta obez değilse monogenik DM açısından incelenmeli, ülkemizde en sık görülen MODY alt tipi MODY 2'nin yalnızca açlık hiperglisemisi olarak seyrettiği unutulmamalıdır (11). Plazma glukozunun normal değerleri, DM, BAG ve BGT için kullanılan kriterler Tablo-2'de gösterilmektedir (28).

Tablo-2: Glukoz metabolizma bozuklukları için plazma glukozu referans değerleri.

		Plazma glukozu (mg/dl)
Normal	Açlık	<100
	OGTT, 2. saat	<140
DM	Açlık	≥126
	OGTT, 2. saat	≥ 200
BAG	Açlık	110 -125
	OGTT, 2. saat	<140
BGT	Açlık	<126
	OGTT, 2. saat	≥ 140 ve <200

*OGTT değerleri: 75 g oral glukoz yüklemesinin 2. saatinde venöz plazma glukozu

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile mg/dl olarak ölçülmektedir. **BAG:** Bozulmuş açlık glukozu, **BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı, **DM:** Diabetes mellitus, **dl:** Desilitre, **mg:** Miligram.

I.G. Diabetes Mellitus Sınıflaması

DM tiplerinin bazı ortak özellikleri olması tanı anında yanlış sınıflandırma yapılmasına neden olabilir (29). Doğru sınıflandırmanın yapılması; takip ve tedavi sürecinde en uygun yaklaşımda bulunmak ve tedaviye yönelik gereksiz uygulamaların önlenmesi açısından oldukça önemlidir (11, 30). Bu nedenle başlangıçta T1DM ya da T2DM tanısı alsa bile izlemde atipik klinik ve laboratuvar bulguları tespit edilen şüpheli olgular DM tipiyle ilgili yeniden incelenmelidir (11, 31).

DM çocukluk döneminde T1DM, T2DM, monogenik diyabet ve sekonder nedenlere bağlı DM olmak üzere 4 temel grupta sınıflandırılabilir (11). Tablo-3'te "Uluslararası Pediatrik ve Adölesan Diyabet Topluluğu" (ISPAD) 2018'te yayınlanan kılavuzundaki sınıflama gösterilmektedir (23).

Tablo-3: Diyabet sınıflandırması.

I. T1DM (beta hücre yıkımı sonucu mutlak insülin eksikliği)
A) İmmünite ilişkili B) İdiyopatik
II. T2DM (İnsülin direnci ve/veya insülin eksikliği)
III. Diğer spesifik tipler
A) β Hücre Fonksiyonunda Genetik Defektler
1) MODY <ul style="list-style-type: none">• MODY 1 (HNF-4A mutasyonu)• MODY 2 (GCK mutasyonu)• MODY 3 (HNF-1A, TCF-1 mutasyonu)• MODY 4 (IPF1 mutasyonu)• MODY 5 (HNF-1B, TCF-2 mutasyonu)
2) NDM <ul style="list-style-type: none">• 6q24 (PLAGL1, HYMA1)• KCNJ11• ABCC8• INS• GATA6• EIF2AK3• FOXP3
3) Mitokondriyal DNA mutasyonları
B) İnsülin Etkisinde Genetik Defektler
1) INSR 2) Konjenital, jeneralize lipodistrofi 3) Ailesel parsiyel lipodistrofi

4) PIK3R1
C) Ekzokrin Pankreas Hastalıkları
1) Pankreatit 2) Travma, pankreatektomi 3) Neoplazi 4) Kistik fibrozis ilişkili diyabet 5) Hemokromatozis 6) Transfüzyon ilişkili demir yüklenmesi
D) Endokrinopatiler
1) Akromegali 2) Cushing sendromu 3) Glukagonoma 4) Feokromasitoma 5) Hipertiroidizm 6) Somatostatinoma
E) İlaç veya Kimyasal Madde İlişkili
1) İnsülin direnci ve eksikliği • Glukokortikoidler • Nikotinik asit • Atipik antipsikotikler • Proteaz inhibitörleri (1. Jenerasyon) • Statinler 2) İnsülin eksikliği • Beta blokörler • Kalsinörin inhibitörleri • Diazoksit • Fenitoin • L-asparajinaz • Pentamidin • Tiazid diüretikleri 3) İnsülin direnci

<ul style="list-style-type: none"> • Beta adrenerjik agonistler • Büyüme hormonu
F) Enfeksiyonlar
<ol style="list-style-type: none"> 1) Konjenital rubella 2) Sitomegalovirüs 3) Enterovirüs
G) Nadir İmmün İlişkili Diyabetler
<ol style="list-style-type: none"> 1) İnsülin reseptör antikorları 2) Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 ve 2
H) Diyabetle Seyreden Sendromlar
<ol style="list-style-type: none"> 1) Down sendromu 2) Klinefelter sendromu 3) Turner Sendromu 4) Friedreich Ataksisi 5) Miyotonik distrofi 6) Porfiri 7) Prader-Willi sendromu
IV. Gestasyonel DM

ABCC8: ATP bağımlı K kanalı SUR1 subuniti, **DNA:** Deoksiribo nükleik asit, **EIF2AK3:** Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 3, **FOXP3:** Forkhead box3, **GATA6:** GATA bağlayıcı faktör 6, **GCK:** Glukokinaz, **HNF-1A:** Hepatosit nükleer faktör 1A, **HNF-1B:** Hepatosit nükleer faktör 1B, **HNF-4A:** Hepatosit nükleer faktör 4A, **INS:** İnsülin, **INSR:** İnsülin reseptörü, **IPF1:** İnsülin promotör faktör, **KCNJ11:** ATP bağımlı K kanalı Kir6.2 subuniti, **MODY:** Gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet, **NDM:** Neonatal diabetes mellitus, **PIK3R1:** Fosfotidilinositol-3 kinaz düzenleyici subunit 1, **PLAGL1:** Çinko parmak protein, **T1DM:** Tip 1 diabetes mellitus, **T2DM:** Tip 2 diabetes mellitus, **TCF:** T hücre faktörü.

Günümüzde gençlerde artan obezite prevalansı, yetişkinlerde T1DM'nin nispeten yüksek oranlarda tanınması ve gençlerde T2DM görülmesi nedeniyle iki DM türünün ayrımı daha zor hale gelmektedir (29). Özellikle çocuklarda obezitenin artması ve T2DM'nin daha fazla tanınmasıyla tüm klasik kriterleri karşılayan çoğu MODY olgusu başlangıçta T2DM tanısı alabilmektedir (30). Benzer şekilde obez olmayan MODY olguları da yanlış T1DM tanısıyla insülin tedavisi alabilmektedir (11). Oysa glukokinaz (GCK), hepatosit nükleer faktör-1A (HNF1A) ve hepatosit nükleer faktör-4A (HNF4A) mutasyonlarına bağlı MODY olgularında diyet veya oral sülfanilüre tedavisi ile

glisemik kontrol sağlanabilmektedir (32). Bu sebeplerle şüpheli olgularda ayırıcı tanıda kullanılan belirteçler irdelenmeli, gerektiği taktirde izlem sırasında tekrarlanmalıdır (11).

I.H. Diabetes Mellitus Tiplendirilmesinde Kullanılan Belirteçler

DM'nin doğru şekilde sınıflandırılması klinik, metabolik, immün ve genetik belirteçlerden edinilen bulguların değerlendirilmesiyle yapılabilir (30).

I.H.a. Klinik Bulgular

Aile öyküsünde DM varlığı en sık MODY'de gözlense de sıkça T2DM, daha az sıklıkta T1DM olgularında görülmektedir (23). Otozomal dominant kalıtıldığından 3 kuşakta DM varlığı MODY tanısını güçlendirmektedir (3). T2DM'de etkili mekanizma insülin direncidir (14). Bu sebeple insülin direncini işaret eden hipertansiyon, dislipidemi ve alkolik olmayan karaciğer yağlanması gibi bulguların saptanması T2DM tanısını destekler (11). Ayrıca akantozis nigrikans, ailede T2DM öyküsü, obez bir adölesandaki DM daha çok T2DM ile uyumludur (14, 31). Tanı anında diyabetik ketoasidoz varlığı genel olarak T1DM' olgularında gözlense de nadiren T2DM ve HNF1A-MODY olgularında da gözlenebilir (11, 14). Akut başlayan semptomların varlığı, poliüri-polidipsi ve kilo kaybı birlikteliği, diyabetik ketoasidoz gibi klinik bulgular tipik olarak T1DM tanısını desteklemektedir. Ancak bu klinik bulgular ayırıcı tanının kesin kriterleri olarak değil, tanıyı destekleyici bulgular olarak düşünölmelidir (11).

I.H.b. Metabolik Belirteçler

Kanda ya da idrarda bakılabilen serum C-peptit düzeyi pankreastaki β hücre rezervinin değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir (11). Sağlıklı bireylerde C-peptit düzeyi açlık 0,9-1,8 nanogram (ng)/ml (0,3-0,6 nanomol (nmol)/L), tokluk 3-9 ng/ml (1-3 nmol/L) arasındadır. Klinik olarak stabil olan DM'lilerde açlık C-peptit düzeyinin $<0,225$ ng/ml ($<0,075$ nmol/L), uyarılı C-peptit düzeyinin ise $<0,6$ ng/ml ($<0,2$ nmol/L) saptanması β hücre rezervinde yetersizliğin göstergesi olarak değerlendirilebilir (33). Akut dönemde (tanıdan sonraki ilk yıl) T1DM ve T2DM arasında insülin veya C-peptit ölçümlerinde önemli ölçüde örtüşme olduğundan akut fazda C-peptit ölçümü önerilmez. Ancak hastaların asemptomatik veya klinik olarak stabil oldukları dönemde ayırıcı tanıda kullanılabilir (30). Hastalarda dislipidemi varlığı incelenerek

insülin direnci/ metabolik sendrom bulguları araştırılabilir. Fakat T2DM tanısı için destekleyici olmasına rağmen HNF4A-MODY olgularında da düşmüş yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyine rastlanabileceği akılda olmalıdır (11).

I.H.c. İmmün Belirteçler

DM ile ilişkili otoantikolar önemli bir tanı aracıdır. Bir veya daha fazlasının varlığı, T1DM tanısını doğrulamaktadır (23). T1DM'li olguların %80-90'ının DM otoantikorları pozitif olup bu grup T1aDM, antikor negatif olanlar ise T1bDM olarak sınıflandırılır (34). Bu antikorların ekspresyonu yaşa bağlıdır. İnsülin otoantikoru (IAA) ve adacık spesifik çinko taşıyıcı 8 (ZnT8) daha çok 10 yaşından küçük çocuklarda eksprese edilirken, glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor (GAD) ve insülinoma ile ilişkili otoantikolar (IA-2) daha ileri yaşla ilişkilidir (23). İnsülin tedavisi uygulanmış hastalarda IAA testi yanlış pozitif sonuç verebileceği için bu olgularda IAA pozitifliğinin tanısal değeri yoktur (35).

I.H.d. Genetik Belirteçler

Özellikle T1DM risk gruplarının tespiti ve tanısında insan lökosit antijeni (HLA) analizleri faydalı olsa da rutin olarak klinikte uygulanmamaktadır. MODY tanısı için gen analizi yüksek maliyet ve kompleks uygulama prosedürü sebebiyle rutin uygulamada yapılamamakta yalnızca klinik ve laboratuvar bulguları MODY ile örtüşen hastalara önerilmektedir (11).

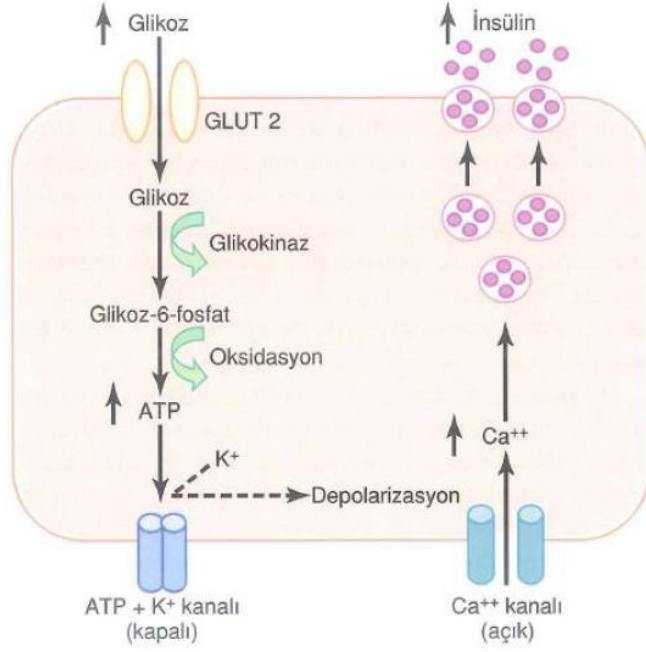
II. İnsülin Sekresyonu Fizyolojisi

İnsülin ve glukagon pankreastaki langerhans adacıklarından salgılanan polipeptit yapıda iki önemli hormondur. Bu hormonlar karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının düzenlenmesinde görev almaktadır (36). Ayrıca insülin hücre bölünmesi ve büyümede de etki göstermektedir (37). Anabolik etkili insülin glukoz, yağ asitleri ve amino asitlerin depolanmasını uyarırken katabolik etkili glukagon ise bu moleküllerin mobilize edilerek kan dolaşımına geçmesini sağlamaktadır (36).

Pankreas langerhans adacıkları α , β , δ olmak üzere üç farklı tip hücre bulundurmakta α hücreleri glukagon, δ hücreleri somatostatin salgılamaktadır. İnsülin salgılayan β hücreleri ise adacık hücrelerinin %60-75'ini oluşturmaktadır (36).

İnsülin 11. kromozomun kısa kolunda bulunan gen tarafından kodlanmaktadır (38). İnsülin düz endoplazmik retikulumdaki ribozomlarda preproinsülin (A, B zincirleri ve C sinyal dizisi) olarak sentezlenir (37). Preproinsülin katlanır ve proinsülini oluşturmak üzere disülfid bağları oluşturulur. Zincirleri bağlayan peptit segmenti C-peptit olarak bilinir (38). Preproinsülin sinyal peptidin uzaklaştırılmasıyla proinsüline çevrilir (37). Disülfid köprüleriyle bağlanmış iki aminoasit zincirden oluşan polipeptit yapıdaki proinsülin golgi aygıtında membrana bağlı salgılayıcı veziküller içerisinde paketlenir; burada proinsülin, insülin ve C-peptide ayrılır (37, 38). Salgılayıcı veziküller hücre membranı ile birleşir (38). Eşit miktarda insülin ve C-peptit ile az miktarda (<%6) proinsülin ve çinko hücre dışına salgılanır (37, 39).

Normal insanlarda periferik venöz plazmada belli bir süre açlıktan sonra normal insülin konsantrasyonu 0-70 miliünite (mU)/ml düzeyindedir (38). β hücrelerinde glukozu önce hızlı ve kısa süreli sonra da yavaş ve uzun süreli insülin salgılanması şeklinde bifazik yanıt oluşturmaktadır (37). Glukoz taşıyıcısı-2 (GLUT-2) taşıyıcılarıyla β hücrelerine alınan glukoz GCK ile fosforlanarak sitoplazmada pirüvat meydana getirilir (36, 38). Pirüvat mitokondride su ve karbondioksite metabolize olmak için sitrik asit döngüsüne katıldığında oksidatif fosforilasyon yoluyla adenozintrifosfat (ATP) üretilir (38). ATP sitoplazmaya geçerek ATP duyarlı potasyum (K^+) kanallarını kapatıp hücreden K^+ çıkışını önler. Depolarize olan β hücresinde voltaj bağımlı kalsiyum (Ca^{+2}) kapılarının açılmasıyla hücreye Ca^{+2} girer ve ekzositoz yoluyla hızlı insülin salgılanması gerçekleşir (36, 38) (Şekil 1).



Şekil-1: Pankreas β hücresinden insülin sekresyonu.

ATP: Adenozintrifosfat, **Ca:** Kalsiyum, **GLUT2:** Glukoz taşıyıcı 2, **K:** Potasyum.

Pirüvatın metabolize olmasıyla artan hücre içi glutamatın başka tip salgılayıcı vezikülleri hazır hale getirmesiyle insülin salgılanmasının uzun ve ikinci fazı gerçekleştirilir (38).

İnsülin salgısının primer fizyolojik uyarıcısı glukozdur. Bunun dışında mannoz, aminoasitler (lösin, arjinin), bağırsak hormonları, β ketoasitler, asetilkolin, glukagon, siklik adenozinmonofosfat (cAMP), β adrenerjik agonistler, teofilin, sülfonilere de insülin salgısını uyarmaktadır (38, 39).

III. Diabetes Mellitus Patafizyolojisi

İnsülin yokluğunda glukozun iskelet, kalp ve düz kaslar ile diğer doku hücrelerine girişi azalır (36). Karaciğerde glikojenoliz baskılanamaz ve karaciğerden kana glukoz geçişi azaltılamaz. İnsülinin tam veya kısmi eksikliği komplike, kronik ve oldukça yaygın bir hastalık olan DM'ye neden olur (38). İnsülin direnci, insüline duyarsızlık ve pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlı insülin yetersizliği hastalığın temelini oluşturur (40).

T1DM β hücrelerinin otoimmün yıkımı nedeniyle ortaya çıkan insülin yetmezliği olup, vakaların %3-5 kadarını oluşturur ve genellikle çocuklarda ortaya çıkar. T2DM β hücrelerinden insülin salgısının kontrol edilememesi ve çevre dokularda insülin direnci ile ortaya çıkar (36, 38).

DM poliüri, polidipsi, polifaji, glukozüri, hiperglisemi, ketozis, asidoz ve koma ile kendini gösterir (23). Hiperglisemide böbreklerin glukoz geri emilim kapasitesi aşılar ve glukozüri meydana gelir. Ozmotik olarak aktif olan glukozun idrarla atılması suyun da böbrekler yoluyla kaybedilmesine yol açar ve su alımını düzenleyen mekanizmaları tetikleyerek polidipsiye neden olur. Glukozüriye bağlı enerji kaybını karşılamak için polifaji meydana gelir (38). Ancak bu durum glukozüriyi daha da artırır; protein ve yağ metabolizması artar ve kilo kaybı meydana gelir. DM'de hücre içine yeterli glukoz alınamaması nedeniyle enerji ihtiyacı protein ve yağ metabolizmasıyla karşılanır (40). DM'de aminoasitlerin katabolizması ve glikoneogenez artar (36). Protein metabolizmasındaki katabolik değişiklikler enfeksiyonlara karşı azalmış dirençle yakından ilişkilidir (38). Yağ yıkımına bağlı olarak ketozis meydana gelir. Keton cisimcikleri artarken yağ asidi ve trigliserit sentezi azalır (40). DM'de asetoasetik asit ve β hidroksibütirik asit üretimi fazla olduğunda bu asitlerin hidrojen iyonları tamponlamaz (36). Meydana gelen metabolik asidoz kompensasyonu için solunum uyarılır. Hızlı ve derin soluk alıp vermeyle karakterize hava açlığı olarak nitelendirilen bu durum Kussmaul solunumu olarak adlandırılır (41). İdrarın asidik bir hal almasıyla beraber böbreklerin organik anyonları hidrojen (H^+), amonyum (NH_4^+) ile birleştirerek plazma katyonlarını uzaklaştırma kapasitesi aşıldıkça idrarla sodyum (Na^+), K^+ atılımı da artar. Elektrolit kaybıyla dehidratasyon, hipovolemi ve hipotansiyon meydana gelebilir. Asidoz ve dehidratasyona bağlı olarak bilinç kaybı ve koma gelişebilir. Bu süreçte plazma glukoz düzeyleri o kadar yükselebilir ki plazma hiperozmolaritesi bilinç kaybına neden olabilir (hiperozmolar koma) (38).

IV. Tip 1 Diabetes Mellitus

IV.A. İmmünite Aracılı Tip 1 Diabetes Mellitus

Geçmişte "insülin bağımlı DM" veya "genç başlangıçlı DM" olarak adlandırılmıştır (32). T1DM pankreas β hücrelerinin kronik immün aracılı yıkımı ile karakterize olup kısmen veya mutlak insülin eksikliğine yol açmaktadır (32, 42). İmmünite aracılı DM genellikle çocukluk ve adölesan dönemde ortaya çıksa da herhangi bir yaşta, hatta yaşamın 8. ve 9. dekatlarında bile ortaya çıkabilir. β hücresi yıkım hızı özellikle bebek ve çocuklarda hızlı gelişirken yetişkinlerde çoğunlukla daha yavaş seyreder. T1DM olguları tüm DM olgularının %5-10'unu oluşturmaktadır ancak T1DM insidansının ve yaygınlığının giderek artması endişe vericidir (32).

T1DM riski taşıyan gençlere yönelik yeni bilgiler ise, hastalığın klinik semptomlar görülmeden önce farklı tanımlanabilir aşamalarla ilerleyen bir süreç olduğunu göstermektedir. Tablo-4'te görüleceği gibi süreç üç evreden oluşur: 1. evre normoglisemi, β hücre otoimmünitesinin varlığı ve aylar hatta yıllarca sürebilen klinik semptomların gözlemlenmemesi ile karakterizedir, 2. evre disglisemi gözlenen ancak asemptomatik dönemdir ve 3. evre ise semptomatik hastalığın başlangıcı olarak tanımlanır (42).

Tablo-4: T1DM evreleri.

	Özellikler	Teşhis kriterleri
Evre 1	<ul style="list-style-type: none">OtoimmüniteNormoglisemiPresemptomatik	<ul style="list-style-type: none">Multiple otoantikörBGT veya BAG yok
Evre 2	<ul style="list-style-type: none">OtoimmüniteDisglisemiPresemptomatik	<ul style="list-style-type: none">Multiple otoantikörDisglisemi: BGT ve/veya BAGAPG 100-125 mg/dl2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dlA1C %5,7-6,4 veya %10 artmış A1C
Evre 3	<ul style="list-style-type: none">Yeni başlangıçlı hiperglisemiSemptomatik	<ul style="list-style-type: none">Klinik semptomlarKlasik DM kriterleri

APG: Açlık plazma glukozu, **BAG:** Bozulmuş açlık glukozu, **BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı, **dl:** Desilitre, **mg:** Miligram.

T1DM multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir (43). β hücrelerinin otoimmün yıkımı, çok sayıda genetik predispozan faktörle ilişkili olmakla beraber çevresel (enfeksiyon, beslenme, kimyasallar) faktörlerle de ilişkilidir ancak bu çevresel faktörler yeterli düzeyde tanımlanamamıştır (23, 32). Ayrıca hastalığın patogeneğinde immün sistem ve β hücrelerinin spesifik rolleri de belirsizliğini korumaktadır (43). Sağlık durumunda vücudu bakteri, virüs ve diğer potansiyel patojenlere karşı koruma görevi üstlenen immün sistem, bazı durumlarda β hücrelerine saldırarak glukoz homeostazını bozacak bir hasar yaratmaktadır (17). Enterovirüs kaynaklı viral hastalıklar, bakteriyel enfeksiyonlar, toksinler ve diğer çevresel tetikleyiciler, D vitamini ve omega 3 gibi diyetel etmenler, fetal dönem/bebeklik çağı beslenme koşulları ile bireylerin genetik alt yapısıyla etkileşiminin T-hücre bağımlı otoimmün saldırınının başlamasında rol aldığı düşünülmektedir (17, 18, 44, 45, 46).

β hücre otoimmünitesinin serolojik belirteçleri olan DM ile ilişkili otoimmün markerler arasında GAD otoantikoları (GAD65), insülin, tirozin fosfatazlar, IA-2 ve IA-2b ve ZnT8 bulunur. T1DM olguları bu otoimmün belirteçlerin bir veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanır (32). T1DM görülen bireylerin akrabalarında adacık otoantikolarının ölçülmesinin, T1DM gelişimi açısından risk taşıyan bireylerin tespitinde faydalı olabileceği ifade edilmektedir (42). Yapılan bir çalışmada Finlandiya, Almanya ve ABD'de gerçekleştirilmiş üç pediatrik kohortta otoantikör pozitifliğinin T1DM'ye ilerleme riski bildirilmiş ve ikiden fazla otoantikör görülen 585 çocuğun yaklaşık %70'inde 10 yıl içinde, %84'ünde de 15 yıl içinde T1DM geliştiği ifade edilmiştir (47). Otoantikörler, yaşamın çok erken dönemlerinde ortaya çıkabilmekte ve görünüm HLA-DR/DQ genotipi ile ilişkilendirilmektedir (23).

Sıklıkla çocuk ve adölesanlarda görülen T1DM'nin cinsiyetler arası görülme oranı birbirine eşittir (13, 48).

IV.B. İdiyopatik Tip 1 Diabetes Mellitus

T1DM türlerinin bazıları bilinen bir etiyolojiye sahip değildir. Bu hastalarda kalıcı insülinopeni ve diyabetik ketoasidoza yatkınlık mevcuttur, ancak β hücresi otoimmünitesine yönelik kanıt yoktur. T1DM olgularının küçük bir kısmını oluşturan bu hastaların çoğunluğu Afrika veya Asya kökenlidir. Bu

olgular da epizodik diyabetik ketoasidoz ve epizodlar arasında değişen derecelerde insülin eksikliği gözlenmektedir. Bu DM şekli kalıtsaldır ancak HLA ile ilişkili değildir. Etkilenen hastalarda insülin replasman tedavisi aralıklı olarak gereklilik olabilir (32).

IV.C. Tip 1 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Dünya çapında her yıl 19 yaşın altındaki yaklaşık 132.000 çocukta T1DM geliştiği tahmin edilmektedir (13). Çoğu batı ülkesinde çocukluk ve ergenlik döneminde DM olgularının %90'ından fazlasını T1DM oluştururken, yaşam süresi boyunca DM olgularının %5-10'unu T1DM olguları oluşturur. Bununla birlikte T1DM ve T2DM insidansı, farklı yaş ve ırk/etnik köken dağılımına sahip popülasyonlar arasında farklılık gösterebilir (49). Yıllık insidansı tüm dünyada 100.000'de 0,7-40 arasında değişmektedir (48). T1DM insidansı farklı ülkeler arasında, ülkeler içinde ve farklı etnik popülasyonlar arasında değişkenlik gösterir ve en yüksek insidans oranları Finlandiya, Kuzey Avrupa ve Kanada'da gözlenmektedir (23). Dünya çapında T1DM'li yaşayan yaklaşık 1.100.000 çocuk olduğu tahmin edilmekte ve bu olguların yaklaşık %19'u Avrupa'da, %20'si Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da, %26'sı Kuzey Amerika ve Karayipler bölgesinde bulunmaktadır (13).

Son yıllarda küresel olarak T1DM insidansında artış gözlemlenmekte iken, özellikle 5 yaş altı çocuklarda T1DM olgu sayısı orantısız olarak artış göstermektedir (48, 49). Örneğin, tahmini T1DM insidans oranlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık %1,4 arttığı bildirilmiştir. 2002-2003 yılları arasında yılda 100.000 gençte 19,5 vaka gözlenirken, 2011-2012 yılları arasında yılda 100.000 gençte 21,7 vaka gözlemlenmiştir (49). On beş yaşın altındaki gençlerde T1DM insidansı 1995-2010 yılları arasında %4,36 artmış ve 2006 yılından sonra artış hız kazanmıştır (50). Türkiye'de ise 2013 yılında tek merkezli bir çalışmada 0-14 yaş arası DM insidansı 7,2/100.000/yıl olarak tespit edilmiştir (51).

V. Tip 2 Diabetes Mellitus

Önceleri "insüline bağımlı olmayan DM" veya "yetişkin başlangıçlı DM" olarak adlandırılan T2DM, tüm DM olgularının %90-95'ini oluşturmaktadır (32). Gençlikte başlayan T2DM ise sıklıkla hayatın ikinci dekatında ortaya çıkar ve ortalama tanı yaşı 13,5'tir. Bu fizyolojik pubertal insülin direncinin zirvesi ile çakışmaktadır ve buna göre, ortanca başlangıç yaşı erkeklerde kızlardan 1 yıl sonradır (52).

T2DM göreceli (mutlak yerine) insülin eksikliği ve periferik insülin direnci gözlenen bireyleri kapsar (32). Hedef dokularda insülin aracılı glukoz tüketimine direnç oluşur. Olağan koşullarda insülin direnci gelişmesi normoglisemiyi sağlamak için pankreasın β hücrelerinden insülin salınımının artmasına yol açar ve hiperinsülinemi ortaya çıkar. Pankreastan insülin salınımında yeterli artış gerçekleşmediği takdirde T2DM gelişir (53). Hiperglisemi ile karakterize T2DM'de β hücrelerinin otoimmün yıkımı meydana gelmez. T2DM'nin çeşitli nedenleri olsa da spesifik etiyoloji tam olarak bilinmemektedir ancak insülin direnci ve β hücre disfonksiyonuna bağlı insülin sekresyonundaki göreceli bozulmalara genetik etkenler, glukoz toksisitesi, lipotoksiste veya diğer mekanizmaların yol açabileceği bilinmektedir (32, 54). Genetik ve fizyolojik etkenlerin katkısı, aşırı enerji alımı gibi yaşam tarzı özellikleri, yetersiz fiziksel aktivite, ilerleyen yaş, artan sedanter davranış, yetersiz fetal beslenme ve düşük doğum ağırlığı T2DM etiyojisinde rol oynamaktadır (32, 45, 54).

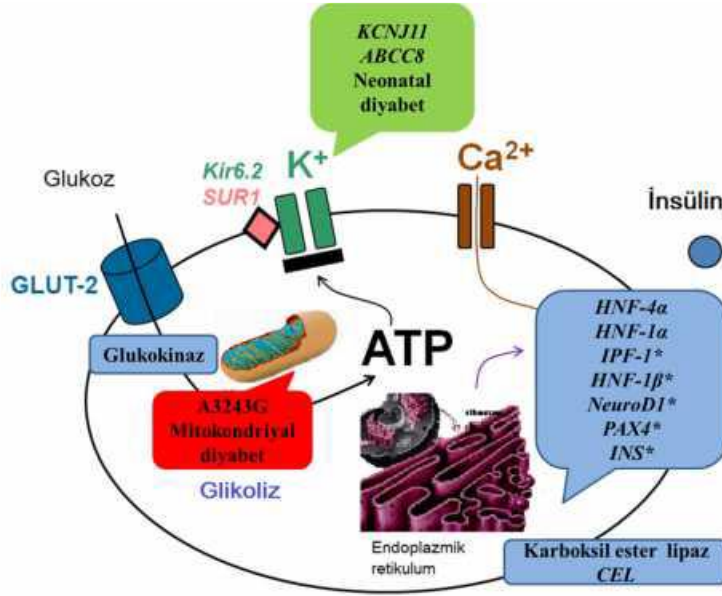
V.A. Tip 2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Çocuklarda ve adölesanlarda T2DM'nin dünya çapında görülme sıklığı ve yaygınlığı ülkeler, yaş kategorileri ve etnik gruplar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir (23). Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları da bununla uyumlu olarak çocuklarda ve adölesanlarda T2DM insidansının 1000'de 1 ile 51 arasında olduğunu göstermiştir (54). Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Japonya, Avusturya, Birleşik Krallık ve Almanya'da pediyatrik hastalarda T2DM için artan insidans oranları bildirilmiştir. T2DM son yıllarda özellikle

göçmen ırk ve etnik grupların gençleri arasında tüm dünyada çocuk ve ergenlerde dramatik bir şekilde artmıştır (23).

VI. Monogenik Diyabet

Bir gendeki bir veya daha fazla sayıdaki kusurdan kaynaklanan monogenik diyabet sıklıkla β hücre kaybı veya disfonksiyonu sonucu insülin sentezi, insülin paketlenmesi, glukoz duyarlılığı ya da insülin sekresyonunu etkileyen mutasyonlar sonucu meydana gelir (32, 55, 56). Günümüzde insülin sekresyonunu bozarak monogenik diyabete neden olan 800'den fazla gen mutasyonu tespit edilmiştir (5). Hastalık dominant resesif veya mendel kalıtım kurallarına uymayan bir paternle ailelerde kalıtsal olabilir veya de novo mutasyona bağlı olarak ebeveynlerden bağımsız bir vaka olarak ortaya çıkabilir (55). Monogenik diyabet; MODY, NDM, mitokondriyal diyabet olmak üzere üç ana başlıkta sınıflandırılır (23). Mutasyona uğrayan spesifik gene bağlı olarak β -hücresinde insülinin sentez ve sekresyonu değişik aşamalarda etkilenmektedir (Şekil 2) (1).



Şekil-2: Monogenik diyabet ve neonatal diyabete neden olan genlerin lokasyonları ve pankreas β hücresinde etkilenen proteinler.

MODY (mavi), mitokondriyal diyabet (kırmızı) ve neonatal diyabet (yeşil) (50). **ABCC8:** ATP bağımlı K kanalı SUR1 subuniti, **ATP:** Adenozintrifosfat, **Ca:** Kalsiyum, **GLUT:** Glukoz taşıyıcı, **HNF1A:** Hepatosit nükleer faktör-1A, **HNF1B:** Hepatosit nükleer faktör-1B, **HNF4A:** Hepatosit nükleer faktör-4A, **INS:** İnsülin, **IPF-1:** İnsülin promotor faktör, **KCNJ11:** ATP bağımlı K kanalı Kir6.2 subuniti, **K:** Potasyum, **Kir6.2:** İçeri yönlendirici potasyum iyon kanalı, **NEUROD1:** nörojenik farklılaşma faktörü 1, **PAX4:** Paired box 4, **SUR1:** ATP bağımlı K kanalı sülfonil-üre reseptörü 1.

Bugüne kadar, her biri tipik bir fenotipe ve belirli bir kalıtım modeline sahip 40'tan fazla farklı monogenik diyabet alt tipi tanımlanmıştır (55). NDM ve MODY gibi β hücre disfonksiyonuna neden olan monogenik kusurlar DM'li hastaların <5%'inden daha az bir bölümünü temsil eder. NDM etiolojisinde ATP bağımlı K kanalı Kir6.2 subuniti (KCNJ11), insülin (INS), ATP bağımlı K kanalı sülfonil-üre reseptörü 1 (SUR1) subuniti (ABCC8), 6q24'te konumlanan ((çinko parmak protein (PLAGL1), HYMA1), GATA bağlayıcı faktör-6 (GATA6), ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 3 (EIF2AK3) ve forkhead box3 (FOXP3) gen mutasyonları rol alırken en yaygın MODY nedenleri arasında otozomal dominant kalıtım gösteren GCK, HNF1A, HNF4A, hepatosit nükleer faktör-1B (HNF1B) gen mutasyonları yer almaktadır. Bunlardan EIF2AK3 otozomal resesif ve FOXP3 X'e bağlı kalıtım paterni gösterirken

bahsedilen diğerk gen mutasyonları otozomal dominant kalıtım paterni gösterir (32). MODY, açık farkla en yaygın monogenik diyabet türüdür (55).

VI.A. MODY

Fajans 1964'te Toronto'daki 5. Uluslararası Diyabet Federasyonu Kongresi'nde ilk kez "çocuklukta veya gençlerde olgunluk başlangıçlı tip diyabet" terimini kullanarak hastalığın güçlü ailesel temelini vurgulamıştır ancak bu dönemde MODY diyet, insülin ve oral ilaçlarla yönetilebilen T2DM olarak adlandırılmaktaydı (3, 57). İlk kez 1974 yılında Robert Tattersall ketoasidoz, otoimmünite ve başlangıç yaşı gibi etiyolojik ve klinik kriterlere göre DM'nin T1DM ve T2DM şeklinde ayrılan iki ana alt grubuyla örtüşmeyen ailesel, insüline bağımlı olmayan, çocuk ve genç yetişkinlerde görülen bir DM formunu gözlemlemiştir. Londra'daki üç ailede gözlemlediği "hafif" DM formunun bu ailelerde otozomal dominant kalıtım paterni gösterdiğini ve sülfonilüre ile tedavi edildiğini bildirmiştir. Bu hastaların "alışılmadık derecede erken yaşta olgunluk başlangıçlı tip diyabete sahip olduklarını" fark etmesine rağmen "gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti" terimini kullanmamış fakat DM'nin heterojen genetik yönüne dair kanıtlar sunmuştur (58). Bir yıl sonra da tek gende meydana gelen yüksek penetranslı otozomal dominant mutasyonlar nedeniyle β hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna yol açan bu DM formu "MODY" olarak adlandırılarak hastalığın genetik ve klinik özellikleri tanımlanmıştır (6, 23).

Moleküler genetik analizlerin yaygınlaşması ve MODY fenotipine sahip ailelerin artmasıyla genetiği 1990'lı yıllarda tanımlanmaya başlanan MODY'nin monogenetik yapısı, ilk kez GCK genindeki mutasyonun tespitiyle doğrulanmıştır. 1992 yılında GCK'nın, 1996 yılında HNF4A ve HNF1A'nın, 1997 yılında insülin promotor faktör (IPF1) ve HNF1B'nin MODY'e neden olduğu ilk kez gösterilmiştir (57).

Günümüzde MODY terimi, farklı genlerdeki mutasyonlarla moleküler genetik düzeyde tanımlanan bir grup klinik olarak heterojen β hücre disfonksiyonu formlarını tanımlamak için kullanılmaktadır (7). β hücrelerinin gelişimi veya işleyişinde rol oynayan genlerdeki otozomal dominant şekilde etkili heterozigot mutasyonlardan kaynaklanan, β hücre fonksiyon kaybının

görüldüğü, insülin-bağımlı olmayan ailesel bir DM formu olan MODY, güçlü aile öyküsü, en az üç nesil benzer glisemik paternli otozomal dominant kalıtım, çoğunlukla çocuk ve genç erişkinler olmak üzere 25 yaş öncesi tanı, pankreatik antijenlere spesifik üretilmiş antikörlerin yokluğu, endojen insülin üretiminin devam etmesi (hiperglisemi varlığında ölçülebilir C-peptit düzeyi), insülin gereksiniminin düşük olması, genellikle balayı periyodu olan beş yıllık süreçte ketoasidoz görülmemesi ve obezite gibi metabolik özelliklerin yokluğu ile karakterizedir (3, 7, 23, 58).

MODY β hücre gelişimi, fonksiyonu veya ikisini de etkileyen genlerdeki mutasyonlar sonucu meydana gelen haployetersizliğe bağlı olarak gelişmektedir (59). MODY genleri, glukoz metabolizmasında, insülin veya glukoz transportunda ve fetal pankreas gelişiminde görev alan diğer genlerin düzenlenmesinde önemli roller üstlenirler (60). Mutasyona uğrayan genlerden bazıları pankreas β hücresi gelişiminde görev alırken diğerleri, glukoz algılama, β hücrelerinde glukoz metabolizmasının yönetimi veya ATP bağımlı K^+ kanalının aktivasyonu gibi insülin salgılama çeşitli aşamalarında önemli roller alırlar (8). Amerikan Diyabet Derneği ve DSÖ tarafından “spesifik β hücre genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanan diyabet alt tipi” olarak tanımlanan MODY glukoz metabolizmasında rol oynayan genlerdeki mutasyonların karakterine göre genetik, metabolik ve klinik heterojenite gösterir (9). Monogenik alt yapısına rağmen MODY’de birden fazla farklı gen veya aynı genin farklı mutasyonları sonucu aile içi farklı diyabetik fenotipler ortaya çıkabilmektedir (60).

MODY’nin β hücre fonksiyonlarını etkileyen, çoğu transkripsiyon faktörlerini kodlayan, geri kalanı ise glukokinaz ve insülin gibi glukoz metabolizmasında başrol oynayan farklı genlerdeki çok sayıda heterozigot mutasyonun sebep olduğu farklı alt tipleri vardır (60). Bugüne kadar mutasyonu sonucu MODY’ye yol açan 14 gen tanımlanmıştır (3). Mutasyon sonucunda MODY’e sebebiyet veren genler; HNF4A [MODY 1], GCK [MODY 2], HNF1A [MODY 3], Pankreas/duodenum homeobox protein 1 (PDX1 [MODY 4]), (HNF1B [MODY 5]), Nörojenik farklılaşma faktörü 1 (NEUROD1 [MODY 6]), Kruppel benzeri faktör 11 (KLF-11 [MODY 7]), Karbonil ester lipaz

(CEL [MODY 8]), Paired Box Gene 4 (PAX-4 [MODY 9]), (INS [MODY 10]) ve B-Lenfosit Kinaz (BLK [MODY11]) genleridir. MODY vakalarının çoğundan 6 gen sorumludur; bunlar GCK geni olan GCK; HNF transkripsiyon faktörleri olan HNF1A, HNF4A ve HNF1B; pankreas β hücrelerindeki ATP'ye bağımlı K^+ kanalının 2 alt birimi olan ve sırasıyla SUR1 ve Kir6.2'yi kodlayan ABCC8 ve KCNJ11 genleridir (8).

HNF1A, HNF1B HNF4A, IPF-1 ve NeuroD1 transkripsiyon faktörlerini kodlayan genler pankreas β hücrelerinde glukoz transportu, glukoz metabolizması, mitokondrial metabolizma ve insülin ekspresyonunu regüle ederler. Karaciğerde bu proteinler lipoprotein sentezini düzenlerler. IPF-1, somatostatin ve insülin genlerinin düzenleyicisi olarak izole edilen bir transkripsiyon faktörüdür. IPF-1 pankreasın gelişiminde, GLUT2, adacık amiloid polipeptiti ve glukokinazı kodlayan genlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde de rol oynar. NeuroD1 pankreas adacıklarının normal gelişimi için gereklidir (61-64).

MODY vakalarının büyük bölümü GCK, HNF4A ve HNF1A genlerindeki yanlış anlamlı ve anlamsız mutasyonlar, promotor, çerçeve kayması ve kırılma noktası mutasyonları ile insersiyon, delesyon ve duplikasyonlardan kaynaklanmaktadır (60). GCK ve HNF1A genlerindeki mutasyonlar, incelenen tüm popülasyonlarda MODY'nin en sık nedenidir (65). Buna bağlı olarak en sık bildirilen MODY formları GCK-MODY (MODY2) ve HNF1A-MODY (MODY3)'dir (8). MODY'nin oldukça nadir gözlenen diğer formları, PDX1 (IPF1) ve NEUROD1 dahil olmak üzere diğer transkripsiyon faktör genleri ile ilişkilidir. Tablo-5'te MODY'ye neden olduğu tespit edilen genler, bu genlere ait kromozomal lokasyonlar, etkilenen protein ve prevalans değerleri yer almaktadır (8, 66).

Tablo-5: Bugüne kadar MODY'e sebep olduğu ortaya konmuş olan genler ve MODY alt tiplerinin sıklığı.

Gen	Kromozomal lokasyon	Protein	MODY içindeki prevalansı
GCK	7p13	Glukokinaz	%30–%60
HNF1A	12q24	Hepatosit nükleer faktör-1A	%30–%60
HNF4A	20q13	Hepatosit nükleer faktör-4A	%5–%10
HNF1B	17q12	Hepatosit nükleer faktör-1B	%5–%10
ABCC8	11p15	ATP bağımlı K kanalı SUR1 subuniti	<%1
KCNJ11	11p15	ATP bağımlı K kanalı Kir6.2 subuniti	Çok nadir
INS	11p15	İnsülin	<%1
PDX1	13q12	Pankreas/duodenum homeobox protein	Çok nadir
NEUROD1	2q31	Nörojenik farklılaşma faktörü 1	Çok nadir
CEL	9q34	Karbonil ester lipaz	Çok nadir
KLF11	2p25	Kruppel benzeri faktör 11	Çok nadir
PAX4	7q32	Paired box 4	Çok nadir
BLK	8p23	B-lenfosit tirozin kinaz	Çok nadir

MODY'e neden olan yeni genler günümüzde hala tanımlanmakta ve bunların DM patogenezindeki rolleri araştırılmaktadır (67).

VI.A.a. MODY Epidemiyolojisi

Genellikle insüline bağımlı olmayan DM şekli olarak kabul edilen MODY olguları toplam DM olgularının %1-5'ini oluşturur. Gelişmiş ülkelerde ise rapor edilen MODY sıklığı %1-2'dir (3). Moleküler testlerin bulunmasından önce yapılan iki çalışma MODY'nin Almanya'daki tüm DM olguları içindeki prevalansını sırasıyla %0,14 ve %1,8 olarak tahmin etmiştir (68, 69). İngiltere'de MODY prevalansı 84 vaka/milyon iken Norveç, ABD ve Polonya'da 2,1-4,6 pediatrik vaka/100.000 olarak bildirilmiştir (70). Çalışmalar MODY'nin pediatrik DM vakalarının %1-2,4'ünü oluşturduğunu tahmin etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise çocukluk çağında MODY prevalansının yaklaşık 1 milyonda 21 olduğu hesaplanmıştır (4).

Geçmiş yıllarda çocukluk çağında %85-90 sıklıkla T1DM olguları tespit edilmesine rağmen son zamanlarda dünya çapında T2DM prevalansındaki artışla birlikte MODY prevalansındaki artış dikkat çekmektedir (6, 71).

Dünya popülasyonunda yaygın bir DM formu olmayan MODY olguları klinik özellikleri diğer daha yaygın DM formlarıyla örtüştüğü için genellikle T1DM ve T2DM olarak yanlış sınıflandırılmaktadır (3, 5). Birleşik Krallık'ta MODY hastalarının %80'i T1DM veya T2DM olarak yanlış tanı almakta ve MODY klinik özellikleriyle başvuran hastaların yaklaşık %15-20'sinde mutasyon saptanmamaktadır (5, 7). Avustralya'da yapılan toplum temelli bir çalışmada ise 35 yaşın altında DM tanısı almış olguların %0,24'ünün MODY olduğu ve dörtte birinin daha önce MODY tanısı almadığı görülmüştür (72). Almanya ve Avusturya'dan 20 yaşından önce DM tanısı almış 40.757 kişiden oluşan bir pediatrik araştırmada katılımcıların %0,65'inde MODY bulunduğu genetik testlerle tespit edilmiştir (31). 2017 yılında Norveç'te yaşayan 15 yaşından küçük DM'li otoantikör negatif çocukların %6,5'inin MODY'ye sahip olduğu ve bunların üçte birinin daha önce MODY tanısı almadığı belirtilmiştir (73). Yakın zamanda yapılan bir çocukluk çağı çalışmasında MODY hastalarının %36'sının yanlışlıkla T1DM, %51'inin ise T2DM tanısı aldığı gösterilmiştir (4). Olguların yanlış tanı alması sebebiyle MODY prevalansının

olduğundan daha az tahmin edildiği düşünülmektedir (5). Ayrıca populasyon tabanlı olmayan çalışmalar yapılması ve MODY vakalarının yanlış tanı alması MODY prevalansının net olarak bilinmemesinin önemli etkenleridir (5, 6).

İngiltere'deki MODY hastalarında GCK (MODY2), HNF1A (MODY3), HNF4A (MODY1) ve HNF1B (MODY5) genlerinin mutasyon sıklığı sırası ile %32, %52, %10 ve %6 olarak saptanmıştır (7). Bununla birlikte, Asya ve Kafkas kökenli MODY hastalarında hastalığa neden olan mutasyonlar farklıdır. Kore'de MODY veya erken başlangıçlı T2DM hastalarının yalnızca %10'unda MODY 1-6 genleri arasında bilinen MODY gen kusurları (HNF1A %5, GCK %2,5 ve HNF1B %2,5) mevcuttur. Japonya ve Çin'de ise bilinen MODY vakalarının yalnızca %10-%20'si bilinen MODY genlerinin mutasyonundan kaynaklanmaktadır (66). Başka bir çalışmada Birleşik Krallık, Hollanda ve Danimarka'da yaygın monogenik diyabet türü MODY3 iken İspanya, İtalya, Fransa, Almanya ve Çek Cumhuriyeti'nde baskın MODY formu MODY2 olarak bildirilmiştir (74). İngiliz, Fransız, Alman ve İspanyollarla yapılan saha çalışmalarında MODY'nin farklı alt tiplerinin görülme sıklığının çeşitlilik gösterdiği belirlenmiştir. Buna göre, Fransız ve İtalyan ailelerde en sık görülen form olan MODY2 vakaların %10-60'ını, İngiliz ailelerde en yaygın görülen tip olan MODY3 vakaların %20-65'ini kapsamaktadır. Diğer MODY vakaları ise bu toplumlar için nadir hastalıklar olup yalnızca birkaç ailede tanımlanmıştır (9). Populasyon çalışmaları incelendiğinde İngiltere'de MODY3 yaygın iken Almanya, İtalya, Fransa ve İspanya'da MODY2'nin baskın olduğu görülmüştür (70). 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 (75). Rusya'da MODY2 ve MODY3 yaygın ve prevalansı eşit iken ülkemizde ise MODY2 prevalansını daha sık görüldüğü bildirilmiştir (76). GCK ve HNF1A mutasyonları MODY vakalarının %70'ini oluşturmakta ve vakaların bir kısmı de novo mutasyonlar ile gelişmektedir (77). GCK genindeki mutasyonlar sonucu oluşan MODY2 ise tüm MODY olgularının %30-60'lık kısmını oluşturmaktadır (8). GCK mutasyonlarının ~ 1/1000 birey kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir (78). Ülkeler arasında MODY nedenleri arasında saptanan farklılıklar o ülkedeki asemptomatik DM'li bireyleri saptamaya yönelik

yapılan tarama programları ile ilişkilendirilmektedir (75). Ayrıca bu farklılıklar toplumların genetik alt yapısındaki farklılıklar ile hastanın kendi beyanı, aile taraması veya poliklinik gibi vakaların farklı yollarla ediniliyor olmasından ve toplumda belli bir etnik kökenin baskın ve MODY gelişimine yatkın olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu etkenler hastalığın prevalansının belirlenmesini güçleştirmektedir (9, 76).

VI.A.b. MODY Tanısı

MODY klinik özellikleri, metabolik parametreleri ve genetik nedenleri ile heterojen bir hastalıktır. Bu nedenle kesin tanısının konulması oldukça zordur (7). MODY klasik tanımında 25 yaşından önce başlayan, otozomal dominant kalıtım gösteren ve nonketotik DM olarak ifade edilmesine rağmen T1DM, T2DM ve monogenik sunumlarda önemli ölçüde örtüşme görülür (23). Bu nedenle monogenik diyabet formlarını doğru şekilde teşhis etmek çok önemlidir çünkü bu olgular T1DM ya da T2DM gibi yanlış tanı alabilir, bu durum yetersiz, hatta potansiyel olarak zararlı tedavi rejimlerinin uygulanmasına ve diğer aile üyelerinin teşhisinde gecikmelere yol açabilir (32).

Monojenik diyabetin tanı grupları içinde, hiperglisemi derecesi, insülin ihtiyacı ve gelecekteki komplikasyon riski açısından büyük farklılıklar vardır (23). Örneğin en yaygın MODY türleri arasında yer alan özellikle glukoz seviyesini düşürmeye yönelik tedavi uygulanmadığında herhangi bir komplikasyonun ortaya çıkmadığı GCK-MODY mutasyonları için doğru tanı oldukça kritiktir. Klinik olarak GCK-MODY hastaları hafif, stabil açlık hiperglisemisi sergiler ve bazen hamilelik haricinde antihiperglisemik tedaviye ihtiyaç duymazlar. Genelde tedavi gerekmeyen GCK-MODY olgularından farklı olarak HNF1A-MODY ve HNF4A-MODY olgularında birinci basamak tedavi olarak sülfonilüreler yeterli olmaktadır. Bu durumda MODY tipinin doğru tanısı daha uygun maliyetli tedaviye izin vererek hastalığın sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yükünü azaltacaktır. HNF1B'deki mutasyonlar veya delesyonlar ise böbrek kistleri ve uterus malformasyonları ile ilişkilendirilmektedir (32). Bu bilgiler ışığında tedavinin belirlenmesi, doğru uygulanması ve hastalık seyrinin düzenlenmesinde doğru tanının çok önemli olduğu görülmektedir (7).

MODY sendromları hakkında literatüre baktığımızda tanısız amaçlı olarak kabul görmüş ortak noktalar mevcuttur (2, 3). Bu kriterler:

- Diyabetin çocukluk veya genç erişkin dönemde başlaması (<25 yaş), en az 1 ideal olarak 2 aile üyesinde hiperglisemi varlığı;
- Ailede en az iki, tercihen üç nesilde otozomal dominant kalıtım paterni ile uyumlu vertikal geçişin gösterilmesi ve diyabetik aile bireylerindeki fenotiplerin birbirine benzemesi;
- Tanıdan birkaç yıl sonra insülin gereksiniminin bulunmaması veya düşük dozlarda insülinle (<0,5 Ü/kg) iyi metabolik kontrol sağlanması, hastalarda tanıdan sonra 3-5 yıl geçmiş olmasına rağmen ölçülebilir düzeyde C-peptit saptanması,
- Otoimmün sürecin olmaması,
- İnsülin direnci bulgularının olmaması (obezite, akantozis nigrikans, dislipidemi),
- İnsülin seviyesinin çoğunlukla normal aralıkta olması fakat β hücre fonksiyonunda primer defekti düşündüren, normal olan insülin seviyesinin hiperglisemi ile uyumsuz olarak düzeylerinin düşük kalmasıdır.

Çocuklarda ve erken yetişkinlikte DM tanısı almış yetişkinlerde; yaşamın ilk 6 ayı içinde teşhis edilen DM (ara sıra ortaya çıkan vakalar, çoğunlukla INS ve ABCC8 mutasyonları), T1DM ve T2DM tipik özellikleri görülmeyen (DM ile ilişkili otoantikor negatifliği, obez olmama, güçlü aile öyküsü bulunan DM) atipik DM, stabil hafif açlık hiperglisemisi (100-150 mg/dl [5,5-8,5 mmol/l]), %5,6-7,6 (38-60 mmol/mol) arasında stabil A1C, özellikle obez olmama durumlarında ve birden çok aile üyesinde T1DM veya T2DM karakteristik özellikleriyle uyumlu olmayan DM öyküsü görülen atipik DM olgularında MODY tanısı düşünülmelidir (32).

"Atipik diyabet" in kesin olarak tanımlanması test ekipmanının yokluğunda oldukça zordur. Üriner C-peptit/kreatinin oranı (UCPCR) kullanılarak endojen insülin sekresyonunun değerlendirilmesi, UCPCR $\geq 0,2$ nmol/mmol ise antikor taraması (GAD ve IA2) yapılması eğer otoantikor yoksa moleküler genetik tanı testi yapılması gibi bir biyobelirteç tarama yolu, MODY

için hangi olgularda genetik test yapılması gerektiğini belirlemede yardımcı olabilir (32). Ancak çoğu durumda T1DM için otoantikor pozitifliği mevcutsa monogenik diyabet için daha fazla test yapılmamasına rağmen monogenik diyabetli otoantikor (GAD veya IA-2) pozitif olgular da mevcuttur (79). Bu laboratuvar testleri MODY'yi T1DM ve T2DM'den ayırt etmeye ve hastalığın genetik etiolojisini anlamaya yardımcı olmaktadır (32).

Renal gelişimsel hastalık veya böbrek kistleri (HNF1B-MODY) ve makrozomi ve/veya neonatal hipoglisemi (HNF4A-MODY) gibi belirli özellikler MODY alt tiplerini işaret edebilir. Ailesel otozomal dominant semptomatik DM'de HNF1A genindeki (HNF1A-MODY) mutasyonlar ilk tanı olasılığı olarak düşünülmelidir (55).

Özellikle pediyatrik popülasyonda ilerlemeyen hafif açlık hiperglisemisi gözlenen vakalar; kalıcı, rastlantısal hipergliseminin en yaygın nedeni olan GCK gen mutasyonları (GCK-MODY) için test edilmelidir. GCK genindeki mutasyonlar semptomların yokluğunda veya belirgin hiperglisemide en yaygın nedendir (55). Ancak doğru teşhis yalnızca moleküler genetik testler ile yapılmaktadır (7).

Tablo-5'te özetlendiği gibi, MODY'ye neden olduğu bildirilen birçok gen tanımlanmış olsa da moleküler tanı oranı hala oldukça düşüktür (9).

VI.A.c. MODY Ayırıcı Tanıları

Tipik klinik özellikleriyle MODY, T1DM ve T2DM ile benzer fenotipik özellikler gösterir (80). Türkiye'de DM prevalansının giderek artması, DM'li bireyler arasında ailede DM öyküsünün yüksek olması ve ailedeki DM'li sayısı arttıkça DM başlangıç yaşının daha genç yaşlara kayması, MODY ayırıcı tanısının iyi yapılması gerektiğini göstermektedir (81).

MODY olguları genç yaşta başlangıç, insülin direnci yerine β hücre disfonksiyonu ile gelişme ve obezite gözlenmemesi ile T1DM'yi çağırıştırır (80). T1DM'den farklı olarak MODY olguları ketozis göstermeden subakut veya tesadüfi olarak tespit edilir (82). Ancak MODY'li bireylerde DM otoantikor pozitifliğinin %1 gibi düşük bir yüzdeyle de olsa görülebileceği unutulmamalıdır (79).

T1DM tanısı alan bir çocukta aşağıdaki durumlar varlığında MODY tanısı mutlaka düşünülmelidir (23):

- T1DM kliniğiyle uyum göstermeyen hastalarda bir ebeveynde ve onun birinci derece akrabasında DM öyküsü varlığı (en az 2 nesil) (55)
- Otoantikör negatifliği (2 veya daha fazla sayıda bakılan antikör sonuçlarında) (32)
- Düşük ya da hiç insülin ihtiyacı olmaması ve tanıdan 3-5 yıl sonra ölçülebilir C-peptit düzeyi ($>0,6$ ng/mililitre (ml) [$>0,2$ nmol/l] [>200 pikomol (pmol)/l]) (55)
- 2 saatlik tokluk UCPCR değerlendirmesi uzun süredir (3-5 yıl) devam eden T1DM'yi HNF1A-MODY ve HNF4A-MODY'den ayırmada yararlı noninvasiv bir testtir. UCPCR değerinin $\geq 0,2$ nmol/mmol olması HNF1A- ve HNF4A-MODY'yi T1DM'den ayırt etmede %97 duyarlı ve %96 spesifiktir (35).

MODY olguları ılımlı hiperglisemi, nispeten az komplikasyon geliştirmesi, semptomlarının uzun sürede ortaya çıkması, glukozaya karşı renal eşğin düşük olması ve insülin tedavisine daha geç ihtiyaç duyulmasıyla T2DM'ye benzemektedir (80). Gençlerde T2DM genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkar ve bireylerin çoğunluğu obezdir. Çocuklarda obezite çok yaygın hale geldiğinden, MODY'li hastalarda da obezite gözlenmektedir. T2DM için spesifik bir test olmadığından T2DM ve MODY ayırıcı tanısında dikkatli olunmalı ve MODY olasılığını elemek için obezitenin yeterli olmayacağı unutulmamalıdır (55). Her iki grup DM'de de aile öyküsü varlığı, otoantikör negatifliği ayırıcı tanıda güçlüğüne neden olabilir (13). Bu gruptaki hastalar insülin direnci bulguları (dislipidemi, hipertansiyon, hepatosteatoz) ve akantozis nigrikans varlığında öncelikle T2DM olarak değerlendirilebilir ve bu özelliklerin MODY'li hastalarda gözlenmemesi ayırt edicidir (31). Ayrıca HNF1A-MODY'de yüksek duyarlılıklı C reaktif proteinin (hsCRP) daha düşük olduğu bilinmektedir ve HNF1A-MODY'yi T2DM ve HNF4A-MODY'den ayırt etmede faydalı olabilir (35).

Ancak ařağıdaki durumlar varlıęında MODY tanısı mutlaka dūřunūmelidir (55):

- Őiddetli obezite olmaması, normal veya dūřuk vūcut kitle indeksi
- Akantozis nigrikans ve metabolik sendromun diğer belirtilerinin olmaması
- Bir ebeveynde ve bu ebeveynin dięer birinci derece akrabalarında olmak ūzere DM ūykūsū olması, ūzellikle de DM'li herhangi bir aile ūyesinde obezite olmaması
- İnce veya kaslı ekstremitelerle birliktelik gūsteren merkezi yağlanma gibi olağandışı yaę dağılımı

DM tiplerinin klinik ve laboratuvar ūzellikleri Tablo-6'da gūsterilmektedir (3, 6, 13, 32, 82).

Tablo-6: DM tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri.

Özellik	T1DM	T2DM	HNF1A MODY	HNF4A MODY	GCK MODY
Başlangıç yaşı	6 ay-30 yaş	>25 yaş	MODY olgularında <25 10-45 yaş 10-45 yaş Doğumda		
Başlama hızı	Ani	Yavaş	Yavaş		
Aile öyküsü	%2-4	%80	%90	Test yapıldığında ebeveynlerden birinde yüksek BGT gözlenir.	
Aile ağacı	–	Nadiren	Genellikle her kuşakta ortaya çıkar.		
Kalıtım	Poligenik	Poligenik	Monogenik-otozomal dominant		
DM'li gençlerde sıklık	>%90	<%10	%1-6		
DM içerisindeki Prevalans	%5-10	%90-95	%1-2		
Obezite	Toplum sıklığında	Artmış	Toplum sıklığında		
İnsüline bağımlılık	+	-	-		
İnsülin direnci	-	+	-		
Diyabetik ketoasidoz	+	Ketoza eğilimli tip hariç nadir	Çok nadir		
Otoimmünite	%80-90	-	-		
Tanıdan 3 yıl sonra C-peptit düzeyi	Düşük ya da tespit edilemez seviyede	Yüksek	Normal		
Akantozis nigrikans	–	+	-		
Mikro/Makro vasküler komplikasyon	Sıklıkla	Sıklıkla	Sıklıkla	Nadiren	
Tedavi	İnsülin	Metformin	Sülfonilüre	Gerekmez	

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, **GCK:** Glukokinaz, **HNF1A:** Hepatosit nükleer faktör 1A, **HNF4A:** Hepatosit nükleer faktör 4A, **MODY:** Gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet, **T1DM:** Tip 1 diabetes mellitus, **T2DM:** Tip 2 diabetes mellitus.

VI.A.d. MODY Alt Tipleri

MODY sınıflandırması, başlangıç yaşı, tedaviye yanıt durumu, pankreas dışı özellikler, hiperglisemi şiddeti, komplikasyonlar ve fenotipik çeşitliliğe göre yapılmaktadır (6). Ancak MODY 1-5 alt tipleri haricindeki nadir MODY alt tiplerine dair klinik bilgiler ve tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır (74). Aralarında transkripsiyon faktörleri, enzimler ve taşıyıcı membran proteinlerini kodlayan 14 farklı gendeki mutasyonlarla gelişen MODY'nin her alt tipinin etiolojisi, klinik özellikleri, tedavi gereksinimleri farklı olup klinik ve genetik alt yapısı Tablo-7'de özetlenmiştir (6, 23, 56, 59, 66, 74, 83, 84, 85, 86)

Tablo-7: MODY alt tiplerinin genetik altyapısı ve klinik özellikleri.

MODY tipi/ OMIM numarası	Gen	Fonksiyonu	Patofizyolojisi	Klinik özellikler	Tedavi
MODY1 (125850)	Hepatosit nükleer faktör 4A (HNF4A)	*Transkripsiyon faktörü	* β hücrelerinde HNF4A geninde fonksiyon kaybı mutasyonuna bağlı anormal gen transkripsiyonu ve buna bağlı insülin sekresyon yetersizliği *Normal renal eşik	Heterozigot durum: *DM ve diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlara eğilim *Düşük serum trigliseriti, apolipoprotein AII, CIII ve HDL düzeyleri; yüksek LDL düzeyleri *Neonatal hiperinsülinizm *Yüksek doğum ağırlığı ve doğumda geçici hipoglisemi	*OHA *Sülfonilüre duyarlılığı İnsülin

<p>MODY2 (125851)</p>	<p>Glukokinaz (GCK)</p>	<p>*Enzim, glukoz sensörü</p>	<p>*GCK gen mutasyonları kaynaklı yetersiz fosforilasyona bağlı beta hücrelerinde azalmış glukoz duyarlılığı</p> <p>*Bozulmuş glikojen depolanması</p> <p>*Rastlantısal tanı</p> <p>*OGTT 2.saat glukoz düzeylerinde ılımlı yükselme</p> <p>*Açlık kan glukozu 5,5-8 mmol/L</p>	<p>Heterozigot durum:</p> <p>*BAG</p> <p>*BGT</p> <p>*Erken başlangıçlı, ılımlı ve ilerleyici olmayan hiperglisemi (Yaşla birlikte küçük artışlar görülebilir)</p> <p>*Hepatik glikojen sentezinde azalma</p> <p>*Glukoneogenezde artış</p> <p>*DM</p> <p>*Normal proinsülin/insülin oranı</p> <p>*Düşük doğum ağırlığı</p> <p>Homozigot durum:</p> <p>*İnsülin tedavisi gerektiren sürekli diyabet</p>	<p>Diyet, egzersiz</p>
<p>MODY3 (600496)</p>	<p>Hepatosit nükleer faktör 1A (HNF1A)</p>	<p>*Transkripsiyon faktörü</p>	<p>*β hücrelerinde HNF1A geni homeobox bölgesinde anormal gen transkripsiyonu nedeniyle insülin sekresyonunda azalma</p> <p>*İlerleyici beta hücre hasarı</p> <p>*OGTT 2. saat glukoz düzeylerinde belirgin yükselme</p>	<p>Heterozigot durum:</p> <p>*DM</p> <p>*Mikrovasküler komplikasyon</p> <p>*Renal glikozüri, tübülopati</p> <p>*Artmış sülfonilürelere duyarlılığı</p> <p>*Artmış proinsülin/insülin oranı</p>	<p>*OHA</p> <p>*Sülfonilüre duyarlılığı</p> <p>İnsülin</p>

			glukoz düzeyinde büyük artış *Düşük renal eşik *Düşük hsCRP düzeyleri *Yüksek HDL düzeyleri		
MODY4 (606392)	İnsülin promotor faktör-1 (IPF1)	*Pankreatik gelişimde rol oynar.	*β hücre gelişimi ve fonksiyonuna yol açan IPF-1 geni homeobox bölgesinde anormal transkripsiyon	Heterozigot durum: *İlımlı DM (Ortalama 35 yaş civarında gözlenir.) Homozigot durum: *Pankreatik agenezi *NDM	*Diyet *OAD *İnsülin
MODY5 (137920)	Hepatosit nükleer faktör 1B (HNF1B)	*Transkripsiyon faktörü	*β hücrelerinde HNF1B geninde insülin sekresyonunda azalmaya yol açan anormal gen transkripsiyonu	Heterozigot durum: *DM *Renal kist ve üretra anomalileri *Pankreas atrofisi *Anormal karaciğer fonksiyon testleri *Hiperürisemi ve gut *Kızlarda internal genital anomaliler *Öğrenme güçlüğü	*İnsülin
MODY6 (606394)	Neuronal differentiation 1 (NEUROD1)	*Pankreatik adacıkların gelişiminde farklılaşma faktörü	*β hücre gelişimi ve fonksiyonunda NeuroD1 genine bağlı fonksiyon bozukluğu	Heterozigot durum: *Erişkin başlangıçlı DM *Nörolojik anomaliler Homozigot durum: *PNM	*OAD *İnsülin

MODY7 (610508)	Kruppel-like factor 11 (KLF-11)	*Pankreatik tümör süpresör gen	* β hücrelerinde KLF11 gen mutasyonlarına bağlı azalmış glukoz duyarlılığı *Pankreatik atrofi ve ekzokrin pankreas fonksiyon bozukluğu	Heterozigot durum: *T2DM benzer fenotip	*OAD *İnsülin
MODY8 (609812)	Bile salt dependent lipase (CEL)	*Lipolitik enzim	*CEL gen mutasyonlarına bağlı endokrin ve ekzokrin pankreas disfonksiyonu	Heterozigot durum: *DM Homozigot durum: *Ekzokrin yetersizlik *Lipomatozis	*OAD *İnsülin
MODY9 (612225)	Paired box gen4 (PAX4)	*Transkripsiyon faktörü	*Apoptoz ve proliferasyon prosesleri için pankreatik beta hücrelerinde PAX4 mutasyonlarına bağlı bozulmuş gen transkripsiyonu	Heterozigot durum: *Ketoasidoz	*Diyet *OAD *İnsülin
MODY10 (613370)	İnsülin (INS)	*Glukoz homeostazından sorumlu hormon	*İnsülin gen mutasyonlarına bağlı bozulmuş insülin sentezi, sekresyonu, pankreatik β hücre apoptozu *Semptomatik hiperglisemi (%41) ve diyabetik ketoasidoz (%59)	Heterozigot durum: *PNDM Homozigot durum: *İnsülin etkisinde defekt *Düşük doğum ağırlığı	*OAD *İnsülin

MODY11 (613375)	B lenfosit kinaz (BLK)	*β hücresi reseptör sinyalizasyonu, gelişimi, farklılaşması ve proliferasyonu	*BLK gen mutasyonlarına bağlı IPF-1 ve Nkx6.1 ekspresyonlarında değişim sebebiyle bozulmuş insülin sentez ve sekresyonu	Heterozigot durum: *Artmış vücut-kitle indeksine bağlı yüksek penetrans Homozigot durum: *İnsülin etkisinde defekt	*Diyet *OAD *İnsülin
MODY12	ATP bağlayan kaset C alt ailesi üyesi 8 (ABCC8)	*ATP-duyarlı K ⁺ kanal *İnsülin sekresyonu	*ATP-duyarlı K ⁺ kanal disfonksiyonu	Heterozigot durum: *TNDM Homozigot durum: *PNDM	*OAD (sülfonilüre)
MODY13 (616329)	Voltaj-kapılı potasyum kanal alt ailesi üyesi 11 (KCNJ11)	*ATP-duyarlı K ⁺ kanal teşekkülü *İnsülin sekresyonu	*ATP-duyarlı K ⁺ kanal disfonksiyonu	Homozigot durum: *NDM	*Diyet *OAD *İnsülin
MODY14 (616511)	PH domain etkileşimli fosfotirozin ve lösin fermuarlı adaptör protein 1 (APPL1)	*İnsülin sinyal yolağının düzenlenmesi	*İnsülin duyarlılığının azalması *İnsülin direnci	-	*Diyet *OAD

BAG: Bozulmuş açlık glukozu, **BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı, **DM:** Diabetes mellitus, **GCK:** Glukokinaz, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **hsCRP:** Yüksek duyarlılıklı C reaktif proteini,

K: Potasyum, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **NDM:** Neonatal diabetes mellitus, **OAD:** Oral antidiyabetik, **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi, **OHA:** Oral hipoglisemik ajanlar, **PNDM:** Kalıcı neonatal diabetes mellitus, **T2DM:** Tip 2 diabetes mellitus, **TNDM:** Geçici neonatal diabetes mellitus.

VI.A.d.a. MODY2 (GCK-MODY)

Glukokinaz enzimi pankreas β hücrelerinde ve karaciğerde yüksek konsantrasyonda eksprese olur. Bu enzim glukoz metabolizmasının hız sınırlayıcı reaksiyonu olan fosfatın (P) ATP'den glukozla transfer edilerek glukoz-6-P oluşmasından sorumludur. Glukokinaz β hücrelerinde glukoz sensörü gibi fonksiyon yaparak insülin salınımını uyarırken postprandial durumda karaciğerin glukozu glikojen olarak depolamasında görev alır. Bu özellikleriyle glukoz metabolizma regülasyonunda kilit rol oynar (6).

Vücuttaki dört tip hekzokinazdan biri olan glukokinazı kodlayan gen 7. kromozom üzerinde 7p15-p13 bölgesinde bulunur (87). GCK geninin 10 ekzonu ve promotörü boyunca 600'den fazla fonksiyon kaybı mutasyonu tanımlanmıştır ve bu mutasyonlar glukoz metabolizmasını ilgilendiren 3 farklı hastalık ile ilişkilendirilmiştir. GCK geninin aktive edici mutasyonları ile yenidoğan ve süt çocukluğunda görülen kalıcı hiperinsülinemik hipoglisemi, homozigot inaktive edici mutasyonları kalıcı neonatal diabetes mellitus (PNDM) ve GCK geninin heterozigot inaktive edici mutasyonları sonucu GCK-MODY ortaya çıkmaktadır (6). En yaygın monogenik diyabet alt tipi olan GCK-MODY'nin gerçek prevalansı bilinmemekle beraber yapılan bir çalışmada GCK-MODY için 1.1/1000 olduğu tahmin edilmektedir (56, 88).

GCK-MODY'de hiperglisemi hafif olduğundan birçok GCK hastası başka bir hastalık için rutin taramada veya hamilelik sırasında tesadüfen tespit edilir. Etkilenen aile üyeleri teşhis edilmemiş ise otozomal dominant kalıtım kalıbı belirgin olmayabilir. Bu nedenle görünüşte etkilenmemiş ebeveynlerde açlık glukozu ölçülmesiyle genellikle bir ebeveynin hafif hiperglisemiye sahip olduğu görülür (6). Çoğu zaman etkilenen ebeveyn teşhis edilmeden kalır veya yanlış erken başlangıçlı T2DM tanısı alır. GCK-MODY ilk olarak hamilelikte teşhis edilebilir ve gestasyonel diyabet (GDM) vakalarının yaklaşık %2-6'sını temsil eder (55). GCK mutasyonu anneden bebeğe aktarılmamışsa maternal hiperglisemi ve bebekte artan insülin sekresyonu ve sekonder olarak gelişen fetal büyüme sonucu bebek makrozomi riski taşır. Eğer bebeğe babadan

inaktive edici GCK heterozigot mutasyonunu aktarılmışsa azalmış fetal insülin sonucu doğum ağırlığı yaklaşık 500 g azalır. Bu nedenle gebelikte GCK-MODY'yi tanımak, anne ve bebeği bekleyen sorunlar açısından da önem arz etmektedir (6).

GCK-MODY hastalarında pankreas β hücrelerindeki glukokinaz aktivitesinde görülen azalma, sırasıyla β hücrelerinde glukoz fosforilasyonunda, β hücrelerinin glukoz duyarlılığında azalmaya ve plazma glukoz konsantrasyonu ile insülin sekresyonu arasındaki doz cevap ilişkisinde sağa doğru yer değiştirmeye yol açar (6). Ayrıca karaciğer glikojen sentezinde azalma ve karaciğer glukoz üretiminde artış gözlenir (89). Diğer monogenik diyabet alt tiplerinin aksine, GCK-MODY hastalarında insülin salgılanması normalin üstünde bir seviyede düzenlenir (55). İnsülin salgılanmasını uyararak için gerekli eşik glukoz konsantrasyonu, normal bazal konsantrasyondan farklı olarak 108-126 mg/dl aralığındadır (90). Plazma glukoz eşisindeki artışın sonucu olarak hastalarda hafif, stabil açlık hiperglisemisi gözlenir ve HbA1c değerleri %5,5-%7,5 aralığında seyrederek (35, 55). Hafif açlık hiperglisemisine rağmen OGTT sırasında kan glukozunda genellikle küçük bir artış olur (<60 mg/dl veya <3,5 mmol/l) (55).

GCK-MODY'yi laboratuvar test sonuçlarından ve temel klinik özelliklerden tanımak için dikkat edilmesi gereken noktalar (6):

- 100-153 mg/dl aralığında kalıcı açlık hiperglisemisi
- <154 mg/dl 'lik OGTT glukoz artışı (Bazal ile 2. saat farkı)
- Negatif pankreas otoantikörleri (MODY'deki pankreas otoantikörlerinin prevalansı kontrollerdekiyle aynıdır.)
- Normale yakın HbA1c değeri (<55 mmol/mol [%7,5])
- Kalıcı açlık C-peptit üretimi (uyarılmış serum C-peptit>200 pmol/l)
- Genellikle ebeveynlerden birinde hafif açlık hiperglisemisi (100-153 mg/dl) mevcudiyetidir.

GCK MODY'de hastaların hafif stabil açlık hiperglisemisine sahip olduğu, obez olmadığı, normal kolesterol düzeylerine sahip olduğu ve hipertansif olmadığı göz önüne alındığında uzun vadeli komplikasyonlar oldukça nadirdir (35). Artan yaşla glisemik kontrolde sadece hafif bozulma

görülür (6). Nonproliferatif retinopati, GCK-MODY'deki tek mikrovasküler komplikasyon olduğu ve sağlıklı kontrollere kıyasla sadece biraz arttığı belirtilmiştir (35).

GCK-MODY'nin yönetimi, yeterli glisemik kontrol, mikro ve makrovasküler komplikasyonları azaltmak için tedavi gerektiren diğer türlerden önemli ölçüde farklıdır (35). İnsülin veya oral hipoglisemik ajanlar ile tedavi HbA1c düzeyinde düşüşe neden olmamaktadır (89). GCK-MODY hastalarında glukoz algılamasında defekte bağlı hiperglisemi geliştiğinden bu hastalara dışarıdan düşük doz insülin verildiğinde kompanzasyon amaçlı endojen insülin salınımı azalmakta ve kan şekeri değişmemektedir. Sadece suprafizyolojik dozlarda insülin verilmesi durumunda kan glukozu düşüşü gözlenmektedir (91). Tedavi alan ve almayan hastalar arasında HbA1c, mikro ve makrovasküler komplikasyon insidansı arasında önemli farklılık görülmediği için T1DM, T2DM, obezite veya hamilelik eşlik etmedikçe hastalar antihiperglisemik tedaviye ihtiyaç duymazlar (35). Bu nedenle, moleküler olarak tanının doğrulanması hastaların gereksiz yere farmakolojik tedavi almasını önlemede oldukça önemlidir (32).

VI.A.d.b. MODY1 (HNF4A-MODY)

HNF4A hepatik ve pankreatik β hücrelerinde eksprese edilen glukoz transportu, hepatik glukoneogenez ve lipit metabolizmasını düzenleyen genlerin regülasyonunda görev alan transkripsiyon faktörüdür (5, 92).

20. kromozomda bulunan HNF4A geninin heterozigot mutasyonu insülin sekresyonunda progresif düşüşe neden olur (5). HNF4A HNF1A'nın ekspresyonunu düzenlediğinden HNF4A-MODY ve HNF1A-MODY olguları benzer fenotip sergiler (3, 90). HNF4A-MODY olgularında glukozu yanıt olarak azalmış miktarda insülin salgılanır ve glukagon salgılanmasında aksaklık gözlenir (90). HNF4A mutasyonunun sonucu düşük HDL, trigliserit, apolipoprotein AII, CIII ve lipoprotein ve yüksek düzeyde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyeleri görülürken pankreas polipeptit sekresyonu da bozulmaktadır (3, 5, 23, 90). HNF4A-MODY'li yenidoğanların %50'si makrozomiktir ve %15'i diazoksite yanıtı neonatal hiperinsülinemik hipoglisemi sergiler (3, 8). Bu hastalarda zaman içerisinde hiperinsülinizm

düzelirken DM gelişebileceği için şiddetli neonatal hipoglisemi öyküsü HNF4A-MODY'yi akla getirmelidir (8).

HNF4A-MODY'yi laboratuvar test sonuçlarından ve temel klinik özelliklerden tanımak için dikkat edilmesi gereken noktalar: (6)

- OGTT glukoz artışı (Bazal – 2. saat farkı) > 90 mg/dl
- Negatif pankreas otoantikörleri (MODY'deki pankreas otoantikörlerinin prevalansı kontrollerdekiyle aynıdır)
- Kalıcı açlık C-peptit üretimi [uyarılmış serum C-peptit > 200 pmol/l]
- Düşük HDL kolesterol, düşük trigliserit ve yüksek LDL kolesterol
- Makrozomi ve / veya konjenital hipoglisemik hiperinsülinemi

HNF4A-MODY hastalarında hiperglisemi zamanla artma eğilimindedir ve T1DM ve T2DM'nin tüm komplikasyonlarına rastlanabilir. Bu sebeplerle hastaların önemli bir kısmında oral hipoglisemik ilaçlar (sülfonilüre) veya insülin ile tedavi gerekir (90).

VI.A.d.c. MODY3 (HNF1A-MODY)

12. kromozom üzerinde bulunan HNF1A geni, β hücresinde insülin geninin ve GLUT2 geninin ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar (3, 5). Bugüne kadar HNF1A geninde 120'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (90). HNF1A mutasyonları insülin sekresyonunda progresif azalma ile karakterize edilen MODY3'e neden olur ve bu hastalarda glukozun renal reabsorbsiyonunda azalma (yani düşük renal eşik), glikozüri, bozulmuş glukagon sekresyonu ve pankreas ekzokrin disfonksiyonu görülür (5, 90). Diyabetik ketoasidoz nadir görülse de hastaların %25'inde T1DM'ye benzer bulgulara rastlanır ve HNF1A-MODY hastalarında diyabetik retinopati ve nefropati prevalansı, T1DM ve T2DM'ye benzer şekilde yüksektir. Mutasyonun yerile ilgili olarak aileden aileye hatta aynı aile içinde HNF1A-MODY kiliniği değişkenlik gösterebilir (8). HNF1A-MODY için birinci basamak tedavi, insülin salgılanmasını artırmak için K-ATP kanallarına etki eden düşük dozlu sülfonilüredir (35). Ancak zamanla insülin ile tedavi gerekli olabilir (5, 90).

HNF1A-MODY'yi laboratuvar test sonuçlarından ve temel klinik özelliklerden tanımak için dikkat edilmesi gereken noktalar (6):

- OGTT glukoz artışı (Bazal- 2. saat farkı) >90 mg/dl

- Negatif pankreas otoantikörleri
- Kalıcı açlık C-peptit üretimi (uyarılmış serum C-peptit >200 pmol/l)
- Normal veya yüksek HDL kolesterol (>23 mg/dl)
- Kan glukozu <180 mg/dl iken glikozüri

VI.A.d.d. MODY4 (PDX1 -MODY)

PDX1/IPF1, glukagon, insülin, GLUT2 ve GCK enzimleri kodlayan genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynar. IPF1 pankreasın hormonal ve enzimatik fonksiyonlarının korunmasında rol alır (3). 13. kromozom üzerinde bulunan IPF1 geninin heterozigot mutasyonları, insanlarda hatalı insülin sekresyonuyla dolayısıyla MODY4'le ve T2DM ile ilişkilendirilirken homozigot mutasyonları PNDM'ye, pankreas ekzokrin yetmezliği ve pankreas agenezisine neden olur (3, 5, 90).

VI.A.d.e. MODY5 (HNF1B-MODY)

HNF1B geni, nefron ve embriyonik pankreas gelişimi gibi insanlarda çeşitli gelişim süreçlerinde işlev görür (3). HNF1B'nin böbrekte, pankreasta, karaciğerde, safra yollarında ve genital kanalda ekspresyonu, HNF1B anormalliklerinde gözlenebilen geniş fenotipi açıklamaktadır. HNF1B-MODY vakalarının en az %50'si, HNF1B dahil olmak üzere 15-20 geni içeren 17. kromozomun (17q12) mikrodelsiyonundan kaynaklanmaktadır. Bu MODY alt tipinde olguların %50'den fazlasında de nova mutasyonlar söz konusudur bu nedenle aile öyküsü her zaman bulunmayabilir (8). HNF1B genindeki mutasyonlar hem hücre disfonksiyonunun hem de insülin direncinin sonucu olan MODY5'e neden olur (3, 6).

Hastalarda genellikle meganefron ve böbrek kistleri ve diyabet sendromu olarak adlandırılan anomalilere ek olarak vajinal aplazi, rudimental uterus, hiperürisemi, gut ve doğum ağırlığının 900 g'a düşmesi gibi komplikasyonlar görülebilir (3). Bu olgular sülfanilüre tedavisine yanıt vermez kısa sürede insülin tedavisi gerekli olur (6).

VI.A.d.f. MODY6 (NEUROD1-MODY)

NEUROD1, nöronal farklılaşma, endokrin hücre ve pankreas gelişimi ve GLUT2, insülin ve GCK transkripsiyonunda görev alan pankreas ve nöron hücrelerinde eksprese edilen transkripsiyon faktörüdür (3, 6). Çok nadir

gözlenen homozigot mutasyonları PNDM, serebellar hipoplazi, öğrenme güçlükleri, görme ve işitme problemlerine neden olabilen bu genin heterozigot mutasyonları otozomal dominant kalıtım gösteren MODY6'ya neden olur (3, 93, 94).

VI.A.d.g. MODY7 (KLF11-MODY)

2. kromozomda bulunan KLF11 geni, ekzokrin hücrelerin büyümesini düzenler ve pankreas malignitesi için bir tümör baskılayıcı gibi davranır (3, 5). KLF11, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi belirli serbest radikal temizleyicilerin ekspresyonunu düzenleyerek pankreas β hücre fonksiyonunu etkiler. Bu enzimlerin ekspresyonu β hücrelerini glukolipotoksisiteye karşı korur. Bu gendeki mutasyonlar MODY7'ye yol açar (3).

VI.A.d.h. MODY8 (CEL-MODY)

CEL geni tarafından kodlanan, pankreas salgısının temel bileşenlerinden olan karboksil ester lipaz sütün sindirilmesinde ve diyet esterlerinin hidrolize edilmesinde yenidoğanlarda önemli rol oynar. Bu gendeki delesyon C-terminal diziliminin değişmesine neden olarak MODY8'e neden olurken insersiyon mutasyonu poligenik diyabete neden olur (3). MODY8 pankreasın ekzokrin ve endokrin işlevlerini etkiler (5).

VI.A.d.i. MODY9 (PAX4-MODY)

PAX4 7. kromozom üzerinde bulunan ve β hücrelerinin gelişimini düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. PAX4, fetal gelişimi, kanser gelişimini, progenitör hücrelerin çeşitli adacık hücrelerine bağlanmasını düzenler ayrıca insülin ve glukagonun promotor aktivitesini baskılar. PAX4 yetişkinlerde β hücrelerinin erişkin dönemde rejenerasyonunda da gereklidir ve mutasyonu, β hücre proliferasyonunu bloke veya inhibe eder (3). Genin heterozigot mutasyonları MODY9 ile ilişkilidir (95).

VI.A.d.j. MODY10 (INS-MODY)

11p15.5 kromozomu üzerinde bulunan INS, insülinin öncüsü olan proinsülini kodlar, mutasyonu proinsülin molekülünün yanlış katlanmasına ve bu proteinlerin endoplazmik retikulum stresi ve apoptotik beta hücre ölümüne sebep olacak şekilde endoplazmik retikulumda birikerek insülin

sekresyonunun azalmasına ve insülin yokluğuna yol açarak DM gelişimine neden olmaktadır (3, 85, 96).

VI.A.d.k. MODY11 (BLK-MODY)

Reseptör protein tirozin kinazı kodlayan BLK-B, olgunlaşmamış T hücrelerinde timopoezde önemli bir rol oynar (3). Heterozigot mutasyonu MODY11'den sorumlu olan BLK geni pankreas β hücrelerinin gelişimi için esansiyel olan Pdx1 ve Nkx6.1 ekspresyonunu da arttırarak insülin sentezi ve sekresyonunu stimüle etmektedir. Mutasyonları, BLK gen aktivitesiyle artan insülin geni transkripsiyonel aktivitesini ve insülin sekresyonunu azaltmakta ve DM'ye neden olmaktadır (83).

VI.A.d.i. MODY12 (ABCC8-MODY)

Kan şekeri seviyelerini düzenleyen insülin salgılanmasına ABCC8 aracılık eder ve hücre zarında bulunan ATP'ye duyarlı K^+ kanalının alt birimi olan SUR1 sentezinde alır (3). K-ATP kanalları ise ortamdaki glukoz konsantrasyonuna yanıt olarak açılıp kapanarak pankreatik β hücrelerinden insülin salgılanmasını sağlamakta ve kan glukoz düzeylerini düzenlemektedirler (75). ABCC8 geninin aktive ve inaktive edici mutasyonları bu mekanizma ile ilgili aksaklıklar sonucunda konjenital hiperinsülinizm, geçici neonatal diabetes mellitus (TNDM), PNDM, T2DM, GDM ve MODY12 gibi klinik tablolarla kendini gösterir (3, 6, 75).

VI.A.d.m. MODY13 (KCNJ11-MODY)

KCNJ11 geni kodladığı Kir6.2 proteini ile SUR1 birlikte K-ATP kanallarının oluşumunu sağlamaktadır (8, 97). Gendeki mutasyonlar kanalın işlevsiz kalmasına yol açarak T2DM, TNDM, PNDM ve MODY13'e neden olmaktadır (97).

VI.A.d.n. MODY14 (APPL1-MODY)

PH domain etkileşimli fosfotirozin ve lösin fermuarlı adaptör protein 1 (APPL1) hücre proliferasyonunun ve insülin reseptör sinyal yolağının düzenlenmesi, adiponektin ve insülin sinyal yolları arasındaki etkileşimin sağlanmasında, apoptoz, hücre sağkalımı ve kromatin yeniden düzenlenmesinde rol alır. APPL1; insülin sinyal yolağındaki işlevini protein kinaz B (Akt) ve fosfotidilinositol3kinaz molekülleri ile etkileşerek

gerçekleştirmektedir. İnsülin stimülasyonu ile Akt2 aktivasyonunun uyarılması glukoz transportunu sağlamakta ayrıca dolaşımdaki adiponektin düzeyindeki azalma insülin direnci, obezite, T2DM, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, hipertansiyon ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmektedir (98). APPL1 geninin heterozigot mutasyonu dismorfik fenotip, gelişimde gecikmeye neden olan apopitozise ve MODY14'e neden olur (3).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasına 01 Ocak 2012-01 Aralık 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvurarak GCK-MODY tanısı almış 0-18 yaş aralığındaki 21 hasta dahil edilmiştir.

Araştırma için Etik Kurul (**23 Aralık 2020 tarih 2020-23/7 karar numarası ve 19 Ocak 2022 tarih 2022-2/27 karar numaralı değişiklik**) onayı alındıktan sonra, olgulara ait parametrelere hastanemizde kullanılan MiaMed programında kayıtlı sonuçlarının incelenmesiyle erişim sağlanarak retrospektif olarak yürütülmüştür.

I. Hasta Seçimi

I.A. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından küçük olma
- MODY-2 için genetik olarak tanı alma

I.B. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- T1DM tanısı almış ve izlemde otoantikör pozitif saptanan olgular
- Sendromik diyabetik olgular
- Diyabetik ketoasidoz kliniği ile tanı alan olgular
- İlaça sekonder DM gelişmiş olgular
- Tanı esnasında HbA1c düzeyi %7,5'ten yüksek olan olgular

II. Veri Toplama

Olgulara ait parametrelere hastanemizde kullanılan MiaMed programında kayıtlı sonuçlarının taranmasıyla ulaşılmıştır.

II.A. Klinik Başvuru ve Oksoloji

Hastaların arşiv dosyalarından; cinsiyet, başvuru yaşı (yıl), tanı yaşı, doğum ağırlığı (g cinsinden), doğum haftası, başvuru şikayeti, varsa eski tanısı, eski tanı yaşı, eski tedavi uygulamaları, eski tedavilerinin süresi, eşlik eden hastalıklar, ailede DM öyküsü, anne DM tedavi öyküsü, baba DM tedavi öyküsü, ailede akraba evliliği öyküsü, tanı anındaki ve son kontrol muayenelerindeki ağırlık standart deviyasyon skoru (SDS) değerleri, boy SDS değerleri, VKİ SDS değerleri, fizik muayenedeki patolojik bulgular, yıllık kontrol ve takip sürecindeki sorunlar gibi klinik ve oksolojik verilere erişilmiştir. Hastaların tanı yaşı kaydedilirken genetik tanı zamanı kriter olarak seçilmiştir.

II.B. Laboratuvar Verileri

Hastaya ait glukoz (açlık), OGTT 0. dk, OGTT 120. dk, HbA1c, C-peptit, Hb değeri, kan total lökosit (Wbc), trombosit (Plt), tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin (sT4), Ca, P, alkalen fosfataz (ALP), hidroksi vitamin D (25-OH D vitamini), parathormon (PTH), GAD65, ICA, anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti-tiroglobulin (anti-TG), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total kolesterol, HDL, trigliserit, LDL, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), üre, kreatinin (Cr), pH, bikarbonat (HCO₃), laktat, izlem sürecindeki en düşük ve en yüksek HbA1c değeri, idrar dansitesi, idrar glukozu, idrar ketonu gibi laboratuvar verileri de benzer şekilde hasta kayıtlarından elde edilmiştir.

Kan glukozu değerleri Abbott Architect c-16000 Clinical Chemistry Analyzer cihazı aracılığıyla spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiştir.

Açlık kan glukozu ve OGTT referans aralıkları;

- APG <100 mg/dl ve 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl olanlar normal,
- APG ≥126 mg/dl ve 2. saat plazma glukozu ≥200 mg/dl olanlar DM,
- APG 110-125 mg/dl ve 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl olanlar BAG,
- APG <126 mg/dl ve 2. saat plazma glukozu ≥140 ile <200 mg/dl aralığında olanlar BGT olarak kabul edilmiştir (28).

HbA1c değerleri Trinity Biotech Premier Hb9210™ – HbA1c Analyzer cihazı aracılığıyla Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemi ile belirlenmiştir.

HbA1c değerleri için referans aralıkları;

- %4,0-5,6 aralığında normal,
- %5,7-6,4 aralığında prediyabet,
- %6,5 ve üzerinde DM olarak kabul edilmiştir (99).

C-peptit değerleri Abbott Architect Plus i2000 İmmunoassay Analyzer cihazı aracılığıyla Kemilüminesans İmmünoassay; Kemilüminesans Mikropartikül İmmünolojik Test (CMIA) yöntemi ile belirlenmiştir.

C-peptit değeri referans aralığı;

- Çocuk ve adölesan yaş aralığında 0,4-2,2 ng/ml aralığında kabul edilmiştir (99).

Tam kan sayımı değerleri CELL-DYN Ruby Hematology Analyzer ve Abbott Alinity Hq Hematology Analyzer cihazları aracılığıyla sırası ile Çok Açılı Polarize Saçılım Separasyonu (MAPPS) ve spektrofotometrik yöntemlerle belirlenmiştir.

Hb değerleri için referans aralıkları;

- 2-12 yaş aralığında -2SD 11,5 g/dl,
- 12-18 yaş aralığında -2SD kız cinsiyette 12 g/dl, erkek cinsiyette 13 g/dl kabul edilmiştir (100).

Wbc değer aralıkları;

- 2-4 yaş aralığında 6.000-17.000/ mm³,
- 4-6 yaş aralığında 5.500-15.500/mm³,
- 6-8 yaş aralığında 5.000-14.500/mm³,
- 8-16 yaş aralığında 4.500-13.500/mm³,
- 16-18 yaş aralığı için 4.500-13.000/mm³ kabul edilmiştir (101).

Plt normal değer aralığı;

- Tüm yaş gruplarında 150.000-400.000/mm³ olarak kabul edilmiştir (100).

TSH ve sT4 değerleri Abbott Architect Plus i2000 İmmunoassay Analyzer cihazı kullanılarak CMIA yöntemi ile belirlenmiştir.

TSH normal değer aralıkları;

- 1-5 yaş aralığında 0,7-6,0 mU/l,
- 6-10 yaş aralığında 0,6-4,8 mU/l,
- 11-19 yaşında 0,5-4,3 mU/l olarak kabul edilmiştir (99).

sT4 normal değer aralıkları;

- 1-5 yaş aralığı için 1,0-1,8 ng/dl,
- 6-10 yaş aralığı için 1,0-1,7 ng/dl,
- 11-19 yaş aralığı için 1,0-1,6 ng/dl olarak kabul edilmiştir (99).

Ca, P ve ALP değerleri Abbott Architect c-16000 Clinical Chemistry

Analyzer cihazı kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiştir.

Ca normal değer aralıkları;

- 2-12 yaş aralığı için 8,8-10,8 mg/dl,
- 12-18 yaş aralığı için 8,4-10,2 mg/dl kabul edilmiştir (101).

P normal değer aralıkları;

- 2-10 yaş aralığı için 3,2-5,8 mg/dl,
- 10-15 yaş aralığı için 3,3-5,4 mg/dl,
- 15 yaşından büyükler için 2,4-4,4 mg/dl kabul edilmiştir (101).

ALP normal değer aralıkları;

- 2-10 yaş aralığı ve adölesan kızlar için 100-320 U/l,
- Adölesan erkekler için 100-390 U/l olarak kabul edilmiştir (101).

25-OH vitamin D değerleri Abbott Architect Plus i2000 İmmunoassay

Analyzer cihazı kullanılarak CMIA yöntemi ile belirlenmiştir.

25-OH vitamin D değeri;

- 10 ng/ml altında ciddi eksiklik,
- 11-19 ng/ml aralığında hafif ve orta şiddette eksiklik,
- 20-50 ng/ml aralığında optimum düzey,
- 51-80 ng/ml aralığında hiperkalsiüri riskinde artış,
- 81-150 ng/ml aralığında olası toksisite,
- 150 ng/ml'nin üzerinde toksik düzey olarak gruplandırılmıştır (99).

PTH değerleri Abbott Architect c-16000 Clinical Chemistry Analyzer

cihazı kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiştir.

PTH normal değer aralığı;

- Tüm yaş grupları için 15-65 ng/l olarak kabul edilmiştir (99).

GAD 65 değerleri ETI-Max 3000 Fully Automated ELISA Analyzer cihazı ile enzim ilişkili immün test (ELISA) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

GAD 65 değeri referans aralıkları Mia-Med programında incelendi ve 2016 yılında 0,0-30,0 internasyonel ünite/mililitre (IU/ml) arası, diğer yıllarda 0,0-5,0 IU/ml arası negatif olarak kabul edildi. 2016 yılındaki referans değeri farklılığın laboratuvarında farklı kitlerin kullanımı nedeniye olduğu öğrenildi.

ICA değerleri Euroimmun mikroskop cihazı ve immün floresan antikor (IFA) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Pankreas Anti Adacık Antikor (ICA) sonucu negatif olan değerler normal kabul edildi (99).

Anti-TPO ve anti-TG değerleri Abbott Architect Plus i2000 İmmunoassay Analyzer cihazı kullanılarak CMIA yöntemi ile belirlenmiştir.

Anti-TPO tüm yaş gruplarında 9 IU/ml'nin altında, Anti-TG tüm yaş gruplarında 4 IU/ml'nin altında negatif kabul edildi (99).

ALT, AST, üre ve Cr ve lipit profili değerleri Abbott Architect c-16000 Clinical Chemistry Analyzer cihazı kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile belirlenmiştir.

ALT değeri için normal değer aralıkları;

- 1-3 yaş arasında 5-45 U/l,
- 4-6 yaş aralığında 10-25 U/l,
- 7-9 yaş aralığında 10-35 U/l,
- 10-11 yaş kız cinsiyet için 10-30 U/l, erkek cinsiyet için 10-35 U/l,
- 12-13 yaş kız cinsiyet için 10-30 U/l, erkek cinsiyet için 10-55 U/l,
- 14-15 yaş kız cinsiyet için 5-30 U/l, erkek cinsiyet için 10-45 U/l,
- 16 yaşından büyüklerde kız cinsiyet için 5-35 U/l, erkek cinsiyet için 10-40 U/l olarak kabul edilmiştir (101).

AST değeri 24 aydan büyükler için;

- Kız cinsiyette 13-35 U/l,
- Erkek cinsiyette 15-40 U/l normal değer aralığı olarak kabul edilmiştir (101).

Üre normal değer aralıkları;

- 1-3 yaş aralığı için 10,8-36 mg/dl,
- 4-13 yaş aralığı için 15-36 mg/dl,
- 14-18 yaş aralığı için 17,4-45 mg/dl kabul edilmiştir (102).

Cr değeri;

- Çocuk grubu için 0,3-0.7 mg/dl,
- Adölesan yaş grubu için 0,5-1,0 mg/dl olarak kabul edilmiştir (101).

Total kolesterol normal değer aralığı;

- Çocuk ve adölesan yaş grubu için 200 mg/dl'nin altı olarak kabul edilmiştir (101).

HDL normal değer aralığı;

- Çocuk ve adölesan yaş grubu için 35 mg/dl'nin üzeri olarak kabul edilmiştir.

Trigliserit normal değer aralıkları;

- 1-3 yaş aralığında 27-125 mg/dl,
- 4-6 yaş aralığı için 32-116 mg/dl,
- 7-9 yaş aralığı için 28-129 mg/dl,
- 10-18 yaş aralığı için kız cinsiyette 37-140 mg/dl, erkek cinsiyet için 24-145 mg/dl kabul edilmiştir (101).

LDL normal değer aralıkları;

- Çocuk ve adölesan yaş grupları için 130 mg/dl'nin altı kabul edilmiştir (101).

Kan gazı değerleri ABL 800 FLEX Blood Gas Analyzer cihazı kullanılarak Potansiyometrik, Amperometrik ve Fotometrik yöntem ile tespit edilmiştir.

Kan gazları tetkikinde normal değer aralıkları;

- pH için 7,35-7,45, HCO₃ için 20-28 mmol/l,
- Laktat için 4,5-14,4 mg/dl olarak kabul edilmiştir (101).

Tam İdrar Analizi ve İdrar Mikroskopisi incelemede LabUMat II-UriSed II Tam Otomatize İdrar Analiz Cihazı kullanılarak fiziksel analiz için Turbidimetri ve Refraktometri, kimyasal analiz için de Strip ölçümü (Reflektans Fotometri) yöntemleri uygulanmıştır.

Tam idrar tetkikinde normal değerler;

- Dansite için 1003-1030 aralığı,
- Glukoz için negatif olması,
- Keton için negatif ya da eser miktarda olması kabul edilmiştir (101).

II.C. Genetik Tanı

Genetik tanı için kan örnekleri Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na gönderilmiştir. Amerikan Tıbbi Genetik ve Genom Üniversitesi (ACMG) tarafından belirtilen varyant sınıflaması kriterlerine göre açıklanmıştır (103).

III. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için IBM SPSS 26.0 Windows paket programı kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların verilerinin sonuçlarının değerlendirilmesi için tanımlayıcı istatistik yöntem kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik sonuçları ortalama \pm SDS olarak verilmiştir.

BULGULAR

I. Demografik Özellikler, Klinik Başvuru ve Oksoloji

Çalışmaya 11 erkek (%52,4) ve 10 kadın (%47,6) olmak üzere toplam 21 hasta dahil edildi. Hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması (n=21) $6,24\pm 4,07$ yıl, tanı anındaki yaş ortalaması (n=19) $9,72\pm 4$ yılıdır. İlk başvurudaki en küçük yaş 2 yaş 2 ay, en büyük yaş 17 iken tanı anındaki en küçük yaş 4, en büyük yaş 18 idi. Hastaların ilk başvurudan tanı anına kadar geçen süre ortalama 3,48 yıl idi. Ortalama doğum ağırlığı 3110 ± 234 g idi. Ebeveynlerden elde edilen bilgilerde 15 hastanın term gebelik haftasında doğduğu öğrenildi; 6 hasta hakkında bilgi edinilemedi.

Hastaların 6'sında (%28,56) poliüri ve polidipsinin ilk başvuru şikayeti olduğu saptandı. Bu 6 hastanın 3'ünde (%50) kilo kaybı, 1'inde (%16,66) noktüri şikayeti de vardı. Hastaların 5'inde (%23,80) rastlantısal plazma glukozu yüksekliği, 3'ünde (%14,29) kusma, 2'sinde (%9,53) iştahsızlık, 1'inde (%4,76) idrar kaçırma, 1'inde (%4,76) halsizlik, 1'inde (%4,76) ağız kuruluğu ve polidipsinin ilk başvuru şikayetlerini oluşturduğu, 1 hastanın da (%4,76) kardeşinde GCK-MODY tanısı olduğu için tarama amaçlı sağlık kurumuna başvurduğu öğrenildi.

İlk değerlendirmesi ketoz kliniği ile uyumlu 1 hasta (%4,76) hariç hastaların hiçbirinde ketoz ya da ketoasidoz kliniği ile karşılaşılmadı.

Hastaların 10'unun (%47,61) MODY tanısı öncesi yanlış tanı aldığı görüldü. Bu 10 hastanın %80'inin T1DM, %10'unun BAG, %10'unun BGT tanısı aldığı öğrenildi. Yanlış tanı alan 10 hastanın 8'ine (%80) geçmişte insülin tedavisi uygulandığı, 2'sinin (%20) tedavisiz izlendiği tespit edildi. İnsülin tedavisi alan 8 hastanın tamamını T1DM tanısı alan hastalar oluşturmaktaydı. Bu 8 hastanın 5'i (%62,5) yalnızca insülin glarjin, 2'si (%25) insülin glarjin ve regüler insülin kombinasyonu, 1'i (%12,5) insülin glarjin ve insülin lispro kombinasyonu tedavisi almıştı. Hastaların en kısa süreyle 3 ay, en uzun süreyle 7 yıl ve ortalama olarak $3,4\pm 2,4$ yıl tedavi aldığı öğrenildi. İlk tanısı

GCK-MODY olan hastaların yaşam tarzı değişikliği ve diyet tedavileri aldığı saptandı.

Bir olguda (%4,76) ailevi akdeniz ateş tanısı, 1 olguda (%4,76) epilepsi ve valproik asit kullanımı öyküsü, 1olguda (%4,76) akar alerjisi öyküsü vardı.

Çalışmamızdaki 21 hastanın 5'i çalışmaya kardeşleri ile birlikte alınmıştı. Bu 5 hastanın 3'ü kendi aralarında, diğer 2'si kendi aralarında kardeşti. Bu nedenle toplam 36 ebeveyn bulunmaktaydı. 36 ebeveyden 8'inde (%22,22) glukoz metabolizma bozukluğu mevcuttu. Tüm ebeveynlerden 5'inde (%13,89) T2DM vardı. T2DM tanılı ebeveynlerden birinin sonrasında yanlış tanılı T2DM olarak kabul edildiği ve GCK-MODY açısından araştırıldığı öğrenildi. T1DM tanılı ebeveyn bulunmamaktaydı. 36 ebeveynden 5'inde (%13,89) OAD kullanım öyküsü, 1'inde (%2,78) GDM nedeniyle subkutan insülin kullanım öyküsü mevcuttu. 2 ebeveynin (%5,56) ise tedavisiz izlemde olduğu görüldü. 18 ebeveyn anneden 3'ünde (%16,66) GDM öyküsü vardı ve bu ebeveynlerden 1'inin (%5,55) gebelik sırasında insülin tedavisi aldığı, 1'inin (%5,55) tedavisiz izlendiği ve gebelik sonrası T2DM tanısı ile OAD tedavisi başlandığı, 1'inin (%5,55) ise gebelikte OAD kullandığı ve gebelik sonrası tedavisiz izlemde olduğu saptandı. HbA1c değeri ölçülebilen 9 ebeveynin (%25) 4'ünde (%44,44) HbA1c değeri %5,6'nın üzerindeydi. 1 ebeveyn çiftin (%5,55) arasında akraba evliliği öyküsü mevcuttu. 8 ebeveyn çiftin (%44,44) akraba evliliği öyküsüne dair bilgi edinilemedi. Birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü derece akrabalar incelendiğinde; 2 hastanın (%9,53) akrabalarında T1DM, 13 hastanın (%61,90) akrabalarında T2DM öyküsü, 4 hastanın (%19,05) akrabalarında GDM öyküsü saptandı. Hastaların yalnızca 2'sinde (%9,53) ailede üç kuşakta DM öyküsü vardı.

Hastaların 19'unun (%90,47) tanı anındaki ağırlık SDS değerlerine ulaşılabilmiştir. Ortalama ağırlık SDS değeri $0,34 \pm 1,09$ olarak hesaplanmıştır. En düşük ağırlık SDS değerinin -2,73, en yüksek değerin 1,89 olduğu görülmüştür.

Hastaların 19'unun (%90,47) tanı anındaki boy SDS değerlerine ulaşılabilirdi. Ortalama boy SDS değeri $-0,23 \pm 1,49$ olarak hesaplanmıştır. Boy

SDS değeri -2'nin altında olan yalnızca 1 hasta (%4,76) olduğu, en düşük boy SDS değerinin -2,70, en yüksek boy SDS değerinin 4,04 olduğu görülmüştür.

Hastalar tanı anındaki VKİ SDS'lerine göre değerlendirildiğinde 1 hastanın (%4,76) zayıf, 16 hastanın (%76,19) normal ağırlıkta, 2 hastanın (%9,53) fazla ağırlıklı olduğu, hiçbir hastanın obez olmadığı görülmüş, 2 hastanın (%9,53) VKİ SDS değerine ise ulaşamamıştır. Ortalama VKİ SDS değeri $-0,51 \pm 1,13$ olarak hesaplanmıştır. En düşük VKİ SDS değerinin -3,14, en yüksek VKİ SDS değerinin 1,64 olduğu görülmüştür.

Fizik muayenede hastaların 1'inde (%4,76) evre 1 tiromegali, 1'inde (%4,76) geçmişte insülin kullanımına bağlı olarak üst ekstremitelerde lipodistrofi görülmesi gibi ek özelliklerin mevcuttu olduğu görülmüştür.

Tablo-8'da GCK-MODY hastalarının demografik ve oksolojik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo-8: Hastaların (n=21) demografik ve oksolojik özellikleri.

Kadın/erkek (n)	10/11
Gebelik haftası (hafta) (n=15)	39,5 (39-40)**
Doğum ağırlığı (gram) (n=10)	3110 \pm 234* (2870-3630)**
İlk başvuru anındaki yaş (yıl)	6,24 \pm 4,07* (2,17-17)**
Tanı anındaki yaş (yıl)	9,72 \pm 4* (4-18) **
İlk başvuru ağırlık SDS (n=19)	-0,34 \pm 1,09* (-2,73-1,98)**
İlk başvuru boy SDS (n=19)	-0,23 \pm 1,49* (-2,70-4,04)**
İlk başvuru VKİ SDS (n=19)	-0,51 \pm 1,13* (-3,14-1,64)**

*Ortalama \pm standart sapma, ** (minimum – maksimum), **SDS:** Standart deviasyon skoru, **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

II. Laboratuvar Bulguları

Hastaların ilk başvuru sırasındaki laboratuvar tetkikleri incelendiğinde 20 hastanın (%95,23) ortalama APG düzeyinin $113,6 \pm 11,5$ mg/dl olduğu görüldü. Bir hastanın (%4,76) ise laboratuvar verisine ulaşamadı. Hastalar arasındaki en düşük APG değeri 86 mg/dl iken en yüksek değerin 137 mg/dl olduğu görüldü. Hastalardan 1'inin (%4,76) APG değeri 100 mg/dl'nin altında iken, 16'sının (%76,19) 100-125 mg/dl aralığında, 3'ünün (%14,29) ise 125 mg/dl'nin üzerindeydi.

Tanı sırasında 8 hastaya OGTT yapılmıştı. OGTT sırasında 0. dk plazma glukozu en düşük 89 mg/dl, en yüksek 132 mg/dl, ortalama 107 ± 14 mg/dl, 120.dk plazma glukozu ise en düşük 80 mg/dl, en yüksek 190 mg/dl, ortalama 121 ± 35 mg/dl saptandı. 0. dakika plazma glukozu değerleri incelendiğinde hastalardan 3'ünde (%37,50) bu değer 100 mg/dl'nin altında, 4'ünde (%50) 100-125 mg/dl aralığında, 1'inde (%12,50) 125 mg/dl'nin üzerinde olduğu görüldü. 120. dakika plazma glukozu değerleri incelendiğinde hastalardan 6'sında (%75) bu değer 140 mg/dl'nin altında, 2'sinde (%25) 140-200 mg/dl aralığında olduğu saptandı. Bu değerlerden yola çıkarak 2 hastada (%25) BAG, 2 hastada (%25) BGT, 1 hastada (%12,50) DM saptanmış, kalan 3 hastanın (%37,50) OGTT değerlerinin normal aralıklarda olduğu görüldü.

Hastaların tamamının ilk başvuru anındaki HbA1c değerlerine ulaşılabilirdi. Ortalama HbA1c değerinin $6,3 \pm 0,6$ olduğu saptandı. İlk başvuruda en düşük HbA1c değeri %5,5 iken en yüksek değerin %8,7 olduğu görüldü. Bir hastanın (%4,76) HbA1c düzeyi normal aralıkta, 15 hastanın (%71,43) prediyabet aralığında, 5 hastanın (%23,81) HbA1c değerinin ise DM aralığında olduğu saptandı. Yalnızca bir hastada (%4,76) bu değer %7,6'nın üzerinde olduğu tespit edildi, G19 numaralı bu hastada saptanan genetik varyantın daha önce tanımlanmamış yeni bir GCK gen mutasyonu olduğu, hastada %8,7 saptanan HbA1c değerinin poliklinikte hatalı olabileceği şüphesi ile dış merkezde tekrarlandığı ve dış merkez HbA1c sonucunun %6,4 saptandığı görüldü.

20 hastada (%95,23) ilk başvurudaki C-peptit düzeylerine ulaşılabildi. Ortalama C-peptit düzeyi $1,14 \pm 0,89$ ng/ml saptandı. Hiçbir hastanın C-peptit düzeyi referans değerlerinin altında değilken yalnızca G5'in C-peptit düzeyinin normal değer aralıklarının üzerinde olduğu saptanmıştır.

Hastaların ilk başvurularında bakılan tam kan sayımı tetkikleri değerlendirildiğinde 16 hastanın (%76,19) Hb, Wbc ve Plt değerlerine ulaşılabildi. Bu hastaların ortalama Hb değeri $12,3 \pm 0,86$ g/dl iken en düşük Hb değeri 10,3 mg/dl, en yüksek Hb değeri 13,4 mg/dl saptandı. 2 hastanın (%9,53) Hb değeri -2SD'nin altındaydı. Diğer 14 hastanın (%66,67) Hb değerinin kendi yaş ve cinsiyet grubuna göre -2SD'nin üzerinde olduğu görüldü. Ortalama Wbc sayısı $7,53 \pm 2,82$ K/ μ l olup en düşük değer 4,59 K/ μ l, en yüksek değer 16,0 K/ μ l saptandı. G2 ve G18'in Wbc sayısı kendi yaş grubu referans aralığına göre düşük olduğu, G3'ün ise yüksek olduğu saptanmıştır. Ortalama Plt sayısının 305 ± 85 K/ μ l, en düşük değer 192 K/ μ l, en yüksek değer 477 K/ μ l olduğu saptanmış olup G13 ve G14'ün Plt değerlerinin referans aralıklarına göre yüksek olduğu görülmüştür.

Hastalardan 17'sinin (%80,95) ilk başvurularındaki tiroid fonksiyon tetkiklerine ulaşılabildi. Ortalama TSH değeri $2,67 \pm 1,15$ mU/l iken en düşük değer 1,56 mU/l, en yüksek değer 5,44 mU/l saptandı. G3 ve G14'ün TSH değerleri kendi yaş gruplarına göre normal değer aralıklarının üzerinde olduğu saptanmıştır. Bu hastalardan G3'ün epilepsi nedeniyle valproik asit kullanım öyküsü vardı. Her iki hastanın da sT4 düzeyleri normal değer aralıklarındaydı. Bir diğer tiroid fonksiyon testi olan sT4 değerinin 17 hastadaki (%80,95) ortalaması $1,08 \pm 0,14$ ng/dl, en düşük değer 0,89 ng/dl, en yüksek ise 1,37 ng/dl saptandı. G1, G4, G6, G10, G13 ve G18'in sT4 değerleri kendi yaş gruplarına göre normal referans aralıklarından düşük saptanmıştır. Bu 6 hastanın da TSH değerlerinin normal değer aralıklarında olduğu görülmüştür. Hiçbir hastanın sT4 değerinin kendi yaş gruplarına göre normal değer aralıklarından yüksek olmadığı saptanmıştır.

Ca metabolizması tetkikleri incelendiğinde serum Ca değerine ulaşılabilen 14 hastanın (%66,63) ortalama serum Ca değeri $9,5 \pm 0,3$ mg/dl olup tamamı kendi yaş gruplarına göre normal değer aralığındaydı. 12

hastanın (%57,14) serum P değerlerine ulaşılabildi. Ortalama serum P değeri $4,5 \pm 0,3$ mg/dl, en düşük değer 4,0 mg/dl ve en yüksek değer 5,0 mg/dl saptandı. 7 hastanın (%33,33) serum ALP değerine ulaşılabilirken ortalama değer 178 ± 72 U/l, en düşük değer 101 U/l ve en yüksek değer 311 U/l saptandı. Hastalardan 3'ünün (%14,29) 25-OH vitamin D düzeyine ulaşılabilirken ortalama değer 27 ± 18 µg/l, en düşük değer 13 µg/l ve en yüksek değer 48 µg/l ölçüldüğü görüldü. Hastalardan yalnızca G9'un 25-OH vitamin D düzeyinin düşük olduğu, izlemindeki tekrarlayan ölçümlerinde aralıklı olarak normal ve düşük 25-OH vitamin D değerlerinin saptandığı görüldü. Ancak klinik notlar içerisinde hastayla ilgili D vitamini tedavisine dair bir veri elde edilemedi. Hastalardan yalnızca 2'sinin (%9,53) PTH düzeyine ulaşılabilirken ortalama değer $36,1 \pm 5,3$ ng/l, en düşük değer 32,4 ng/l ve en yüksek değer 39,9 ng/l ölçüldüğü görüldü. İki hastanın da PTH değerlerinin normal sınırlar içinde seyrettiği görüldü.

Hastalardan 8'inin (%38,09) GAD65 ve ICA, 3'ünün (%14,29) Anti-TPO, 2'sinin (%9,53) Anti-TG antikor tetkiklerine ulaşılabilir. Belirtilen hastaların tümünün belirtilen antikor tetkikleri negatif olarak saptandı.

Hastaların 19'unda (%90,47) ALT ve AST değerleri ölçülmüş olup ALT değeri ortalama $14,8 \pm 5,2$ U/l, en düşük 9 U/l, en yüksek 28 U/l saptanmıştır. G3 ve G20'nin ALT değerleri 9 U/l ölçülmüş olup normal referans değerlerinin altında bulunmuştur. AST değerinin ortalama $26,6 \pm 7,5$ U/l, en düşük 15 U/l, en yüksek 38 U/l görülmüştür. G12'nin AST değeri 36 U/l, G18'in AST değeri 39 U/l olarak ölçülmüş ve normal referans aralıklarından yüksek bulunmuştur. Diğer hastaların ALT ve AST değerleri yaşlarına göre normal referans aralıklarında bulunmuştur.

Hastaların 18'inin (%85,71) üre ve Cr değerlerinin çalışılmış olduğu görüldü. Hastaların ortalama üre değeri 25 ± 10 mg/dl, en düşük değer 8 mg/dl, en yüksek değer 45 mg/dl saptandı. Hastaların ortalama Cr değerinin $0,54 \pm 0,1$ mg/dl, en düşük değer 0,40 mg/dl, en yüksek değer 0,80 mg/dl olduğu görüldü. Tüm hastaların Cr değerlerinin kendi yaş gruplarına göre normal değer aralıklarında olduğu saptanmıştır. Hastaların üre değerleri kendi yaş gruplarının referans aralıklarına göre incelendiğinde G3, G9 ve G18'in üre

değerlerinin düşük, G1, G10 ve G15'in üre değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların 7'sinde lipit profili tetkiklerinin çalışılmış olduğu görüldü. Bu 7 hastanın 3'ünde (%42,85) LDL değerinin, tümüdeyse VLDL değerinin çalışılmamış olduğu saptandı. 7 hastanın tümünde total kolesterol, trigliserit ve HDL değerleri çalışılmıştı. 7 (%33,33) hastanın total kolesterol değeri ortalama 157 ± 14 mg/dl, en düşük değer 141 mg/dl, en yüksek değer 177 mg/dl saptanmıştır ve tümünün normal değer aralığında olduğu görülmüştür. HDL ortalama değerinin 42 ± 10 mg/dl olduğu, en yüksek değer 54 mg/dl en düşük değer 20 mg/dl olduğu görülmüştür. Trigliserit değeri ortalama 109 ± 39 mg/dl, en düşük değer 67 mg/dl, en yüksek değer 190 mg/dl saptanmıştır. LDL değeri ortalama 97 ± 11 mg/dl, en düşük değer 81 mg/dl, en yüksek değer 104 mg/dl saptanmıştır. 7 hastada çalışılmış olan total kolesterol ve LDL değerlerinin tamamı normal değer aralıklarındaydı. Hastalardan yalnızca G13'ün HDL değerinin düşük, G9'un trigliserit düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların 3'ünde (%14,29) tanı öncesinde kan gazı tetkikinin çalışılmış olduğu görüldü. 3 hastanın da kan gazında pH ve HCO_3 değeri normal değer aralıklarındaydı. 3 hastanın yalnızca 1'inde (%33,33) laktat çalışılmış olup sonucu normal değer aralığındaydı.

Hastaların 18'inin (%85,71) ilk başvuru sırasında tam idrar tetkikinin değerlendirildiği saptandı. Hastalardan 18'inin de idrar glukozu negatifken idrar ketonu hastaların 14'ünde (%66,66) negatif, 3'ünde (%14,29) eser, 1'inde (%4,76) 2+ saptandı. İdrar ketonu negatif olmayan hiçbir hastanın kan pH düzeyi ölçülmemişti. İdrar dansitesi 1 hastada (%4,76) 1004, 1 hastada (%4,76) 1031, 16 hastada (%76,19) 1005-1030 aralığındaydı.

Tanı anında hastalara ait laboratuvar özellikleri Tablo-9'da gösterilmektedir.

Tablo-9: Hastaların tanı anındaki laboratuvar özellikleri.

Açlık kan glukozu (mg/dl) (n=20)	$113,6\pm 11,5^*$ (86-137)**
HbA1c (%) (n=21)	$6,3\pm 0,6^*$

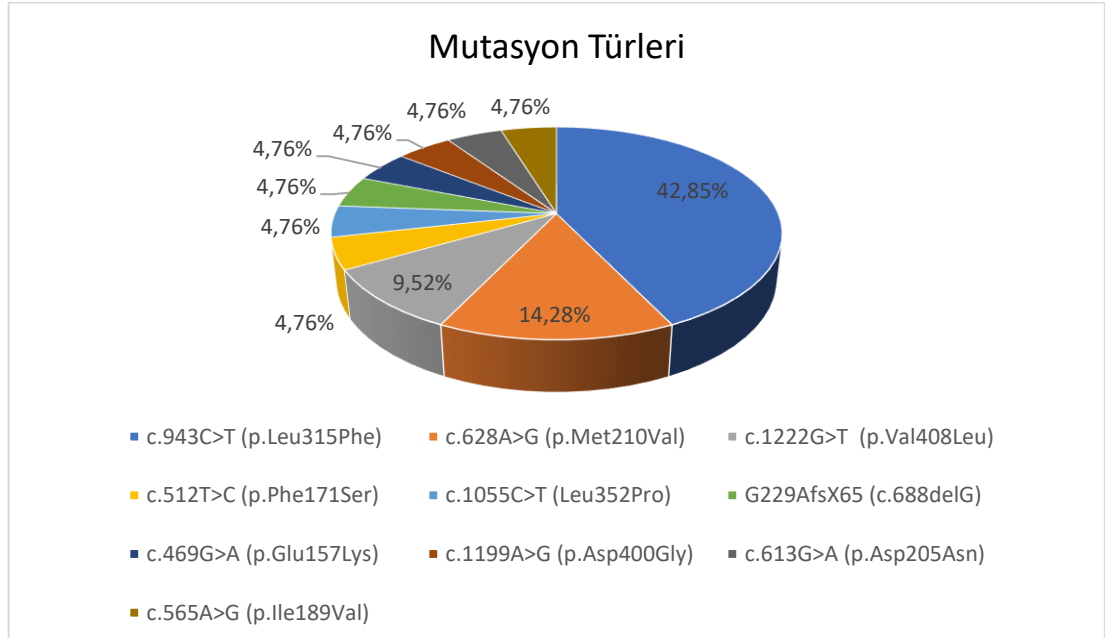
	(5,5-8,7)**
C-peptit (ng/ml) (n=20)	1,14±0,89* (0,4-4,4)**
İnsülin (mIU/l) (n=18)	3,9±2,7* (1,3-11,4)**
Hemoglobulin (g/dl) (n=16)	12,3±0,86* (10,3-13,4)**
Kan total lökosit (Wbc) (K/µl) (n=16)	7,53±2,82* (4,59-16,0)**
Trombosit (Plt) (K/µl) (n=16)	305±85* (192-477)**
TSH (mU/l) (n=17)	2,67±1,15* (1,56-5,44)**
sT4 (ng/dl) (n=17)	1,08±0,14* (0,89-1,37)**
Ca (mg/dl) (n=14)	9,5±0,3* (8,9-10)**
P (mg/dl) (n=12)	4,5 ±0,3* (4,0-5,0)**
ALP (U/l) (n=7)	178±72* (101-311)**
25-OH vitamin D (µg/l) (n=3)	27 ±18* (13-48)**
PTH (ng/l) (n=2)	36,1±5,3* (32,4-39,9)**
GAD65 (IU/ml) (n=8)	Tümü negatif
ICA (n=8)	Tümü negatif
Antiinsülin (IU/ml) (n=4)	Tümü negatif
AntiTPO (KU/l) (n=3)	Tümü negatif

AntiTG (KU/l) (n=2)	Tümü negatif
İdrar glukoz (n=18)	Tümü negatif
ALT (U/l) (n=19)	14,8±5,2* (9-28)**
AST (U/l) (n=19)	26,6±7,5* (15-38)**
Üre (mg/dl) (n=18)	25±10* (8-45)**
Kreatinin (mg/dl) (n=18)	0,54±0,1* (0,40-0,80)**
Total kolesterol (mg/dl) (n=7)	157±14* (141-177)**
HDL (mg/dl) (n=7)	42±10* (20-54)**
Trigliserit (mg/dl) (n=7)	109±39* (67-190)**
LDL (mg/dl) (n=4)	97±11* (81-104)**
pH (n=3)	Normal sınırlar içerisinde
HCO₃ (n=3)	Normal sınırlar içerisinde
Laktat (mg/dl) (n=1)	Normal sınırlar içerisinde
OGTT 0.dk plazma glukozu (mg/dl) (n=6)	107,38±14,29* (89-132)**
OGTT 120.dk plazma glukozu (mg/dl) (n=6)	121,75±35,84* (80-190)**

*Ortalama±standart sapma, *(minimum – maksimum) %: Yüzde, **µg**: Mikrogram, **µl**: Mikrolitre, **ALP**: Alkalin fosfataz, **ALT**: Alanin aminotransferaz, **AntiTG**: Anti-tiroglobulin, **AntiTPO**: Anti-tiroid peroksidaz, **AST**: Aspartat aminotransferaz, **Ca**: Kalsiyum, **dl**: Desilitre, **g**: Gram, **GAD65**: Glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor, **HbA1c**: Glikozillenmiş hemoglobülin A1c, **HCO3**: Bikarbonat, **HDL**: Yüksek dansiteli lipoprotein, **ICA**: Pankreas Anti Adacık Antikor, **IU**: İnternasyonal ünite, **L**: Litre, **LDL**: Düşük dansiteli lipoprotein, **mg**: Miligram, **ml**: Mililitre, **mIU**: Miliinternasyonal ünite, **mU**: Miliünite, **ng**: Nanogram, **OGTT**: Oral glukoz tolerans testi, **P**: Potasyum, **PTH**: Parathormon, **sT4**: Tiroksin, **TSH**: Tiroid stimulan hormon, **U**: Ünite.

III. Genetik Bulgular

Hastaların 9'unda (%42,86) c.943C>T (p.Leu315Phe), 3'ünde (%14,29) c.628A>G (p.Met210Val), 2'sinde (%9,53) c.1222G>T (p.Val408Leu), 1'inde (%4,76) c.512T>C (p.Phe171Ser), 1'inde (%4,76) c.1055C>T (Leu352Pro), 1'inde (%4,76) G229AfsX65 (c.688delG), 1'inde (%4,76) c.469G>A (p.Glu157Lys), 1'inde (%4,76) c.1199A>G (p.Asp400Gly), 1'inde (%4,76) c.613G>A (p.Asp205Asn), 1'inde (%4,76) c.565A>G (p.Ile189Val) heterozigot mutasyonu saptanmıştır. Şekil 3'te GCK mody hastalarının tespit edilen mutasyonlara göre dağılımı gösterilmektedir.



Şekil-3: Hastalarda tespit edilen GCK genine ait mutasyon çeşitleri.

A: Adenin, **Asn:** Asparajin, **Asp:** Aspartat, **G:** Guanin, **Glu:** Glutamat, **Gly:** Glisin, **Ile:** İzolösin, **Leu:** Lösin, **Lys:** Lizin, **Met:** Metiyonin, **Phe:** Fenilalanin, **Pro:** Prolin, **S:** Sitozin, **Ser:** Serin, **T:** Timin, **Val:** Valin.

Hastaların 20'sinde (%95,24) missense tipi mutasyon gözlenirken 1'inde (G7) (%4,76) delesyon tipi mutasyon bulunduğu görülmüştür. Tespit edilen mutasyonların genin ekzonlarındaki dağılımı incelendiğinde hastaların 10'unda (%47,62) mutasyonun 8. ekzonda, 4'ünde (%19,05) 6. ekzonda, 2'sinde (%9,53) 5. ekzonda, 2'sinde (%9,53) 10. ekzonda, 1'inde (%4,76) 4. ekzonda, 1'inde (%4,76) 7. ekzonda, 1'inde (%4,76) 9. ekzonda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu mutasyonlardan 16'sı (%76,19) muhtemel patojenik missense mutasyon 4'ü (%19,05) patojenik missense mutasyonu ve 1'i (%4,76) patojenik delesyon mutasyonudur.

G1, G2, G5, G6, G8, G13, G15, G16, G18 numaralı hastalarda GCK geninin 8. ekzonunda daha önce tanımlanmış olan c.943C>T (p.Leu315Phe) mutasyonu olduğu görüldü. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup GCK geni, c.DNA üzerinde 943. pozisyonda Sitozin yerine Timin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 315. pozisyonda lösinin yerine fenilalanin aminoasidinin gelmesine yol açmıştır. Bu mutasyon ACMG rehberi varyant sınıflamasına göre muhtemel patojenik mutasyon olarak değerlendirilmektedir (103).

G10, G11, G12 numaralı hastalarda GCK geninin 6. ekzonunda daha önce tanımlanmış olan c.628A>G (p.Met210Val) mutasyonu olduğu görüldü. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup GCK geni, c.DNA üzerinde 628. pozisyonda Adenin yerine Guanin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 210. pozisyonda metiyoninin yerine valin aminoasidinin gelmesine yol açmıştır. Bu mutasyon ACMG rehberi varyant sınıflamasına göre patojenik mutasyon olarak değerlendirilmektedir (103).

G14 ve G17 numaralı hastalarda GCK geninin 10. ekzonunda daha önce tanımlanmış olan c.1222G>T (p.Val408Leu) mutasyonu olduğu görüldü. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup GCK geni, c.DNA üzerinde 1222. pozisyonda Guanin yerine Timin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 408. pozisyonda valinin yerine lösin aminoasidinin gelmesine yol açmıştır. Bu mutasyon ACMG

rehberi varyant sınıflamasına göre muhtemel patojenik mutasyon olarak değerlendirilmektedir (103).

G3 numaralı hastada GCK geninin 5. ekzonunda daha önce tanımlanmış olan c.512T>C (p.Phe171Ser) mutasyonu olduğu görüldü. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup GCK geni, c.DNA üzerinde 512. pozisyonda Timin yerine Sitozin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 171. pozisyonda fenilalaninin yerine serin aminoasidinin gelmesine yol açmıştır. Bu mutasyon ACMG rehberi varyant sınıflamasına göre muhtemel patojenik mutasyon olarak değerlendirilmektedir (103).

G4 numaralı hastada GCK geninin 8. ekzonunda daha önce tanımlanmış olan c.1055T>C (p.Leu352Pro) mutasyonu olduğu görüldü. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup GCK geni, c.DNA üzerinde 1055. pozisyonda Timin yerine Sitozin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 352. pozisyonda lösinin yerine prolin aminoasidinin gelmesine yol açmıştır. Bu mutasyon ACMG rehberi varyant sınıflamasına göre muhtemel patojenik mutasyon olarak değerlendirilmektedir (103).

G7 numaralı hastada GCK geninin 7. ekzonunda daha önce tanımlanmış olan c.686delG (p.Gly229AfsX65) mutasyonu olduğu görüldü. Bu mutasyon, GCK geni, c.DNA üzerinde 686. pozisyonda Guanin nükleotidinin delesyona uğramasıyla oluşmuştur ve oluşan bu değişiklik frameshift bir mutasyondur. Bu mutasyon ACMG rehberi varyant sınıflamasına göre patojenik mutasyon olarak değerlendirilmektedir (103).

G9 numaralı hastada GCK geninin 4. ekzonunda daha önce tanımlanmış olan c.469G>A (p.Glu157Lys) mutasyonu olduğu görüldü. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup GCK geni, c.DNA üzerinde 469. pozisyonda Guanin yerine Adenin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 157. pozisyonda glutamik asitin yerine lisin aminoasidinin gelmesine yol açmıştır. Bu mutasyon ACMG rehberi varyant sınıflamasına göre muhtemel patojenik mutasyon olarak değerlendirilmektedir (103).

G19 numaralı hastada GCK geninin 9. ekzonunda c.1199A>G (p.Asp400Gly), mutasyonu olduğu görüldü. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup GCK geni, c.DNA üzerinde 1199. pozisyonda Adenin yerine Guanin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 400. pozisyonda aspartat yerine glisin aminoasidinin gelmesine yol açmıştır. Bu mutasyon ACMG rehberi varyant sınıflamasına göre muhtemel patojenik mutasyon olarak değerlendirilmektedir (103). Ayrıca bu mutasyonun daha önce tanımlanmamış yeni bir varyant olduğu tespit edilmiştir.

G20 numaralı hastada GCK geninin 6. ekzonunda daha önce tanımlanmış olan c.613G>A (p.Asp205Asn), mutasyonu olduğu görüldü. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup GCK geni, c.DNA üzerinde 613. pozisyonda Guanin yerine Adenin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 205. pozisyonda aspartat yerine asparajin aminoasidinin gelmesine yol açmıştır. Bu mutasyon ACMG rehberi varyant sınıflamasına göre patojenik mutasyon olarak değerlendirilmektedir (103).

G21 numaralı hastada GCK geninin 5. ekzonunda daha önce tanımlanmış olan c.565A>G (p.Ile189Val), mutasyonu olduğu görüldü. Bu mutasyon, yer değiştirme tipi (substitution) missense bir mutasyon olup GCK geni, c.DNA üzerinde 565. pozisyonda Adenin yerine Guanin nükleotidinin gelmesiyle oluşmuştur. Bu değişiklik proteinde 189. pozisyonda izolösinin yerine valin aminoasidinin gelmesine yol açmıştır. Bu mutasyon ACMG rehberi varyant sınıflamasına göre muhtemel patojenik mutasyon olarak değerlendirilmektedir (103).

GCK mutasyonu tespit edilen hastaların klinik ve genetik özellikleri Tablo-10'da görülmektedir.

Tablo-10: Hastaların klinik ve genetik özellikleri.

Hasta No	Tanı Yaşı (yıl)	Diyabetli aile üyesi	Tanı semptomları	Eski tedavi	GCK ekzon	cDNA mutasyonu	Aminoasit değişikliği	ACMG rehberi varyant sınıflaması	Mutasyon tipi
G1	10	Abla, baba	İdrar kaçırma	Glarjin	8	c.943C>T	(p.Leu315Phe)	Muhtemel patojenik	Missense
G2	4	Babaanne	İştahsızlık	Yok	8	c.943C>T	(p.Leu315Phe)	Muhtemel patojenik	Missense
G3	7	Yok	Kusma	Yok	5	c.512T>C	(p.Phe171Ser)	Muhtemel patojenik	Missense
G4	10	Anne	Kusma	Yok	8	c.1055T>C	(p.Leu352Pro)	Muhtemel patojenik	Missense
G5	18	Kardeş, anneanne	Raslantısal plazma glukozu yüksekliği	Glarjin	8	c.943C>T	(p.Leu315Phe)	Muhtemel patojenik	Missense
G6	14	Abla, anneanne	Kusma	Glarjin	8	c.943C>T	(p.Leu315Phe)	Muhtemel patojenik	Missense
G7	13	Anneanne	Kilo kaybı, polidipsi, poliüri	Glarjin, regüler insülin	7	c.686delG	(p.Gly229AfsX65)	Patojenik	Deletion

G8	9	Baba, babaanne	Raslantısal plazma glukozu yüksekliği	Glarjin	8	c.943C>T	(p.Leu315Phe)	Muhtemel patojenik	Missense
G9		Yok			4	c.469G>A	(p.Glu157Lys)	Muhtemel patojenik	Missense
G10	11	Kardeşler, anne, baba	Polidipsi, poliüri	Glarjin, regüler insülin	6	c.628A>G	(p.Met210Val)	Patojenik	Missense
G11	6	Kardeşler, anne, baba	Ablalarında MODY tanısı	Yok	6	c.628A>G	(p.Met210Val)	Patojenik	Missense
G12	8	Kardeşler, anne, baba	Halsizlik	Yok	6	c.628A>G	(p.Met210Val)	Patojenik	Missense
G13	11	Kardeş	Poliüri, polidipsi, noktüri	Glarjin	8	c.943C>T	(p.Leu315Phe)	Muhtemel patojenik	Missense
G14	14	Teyze	Poliüri, polidipsi	Yok	10	c.1222G>T	(p.Val408Leu)	Muhtemel patojenik	Missense
G15		Babaanne	Raslantısal plazma glukozu yüksekliği	Yok	8	c.943C>T	(p.Leu315Phe)	Muhtemel patojenik	Missense

G16	9	Anne	Raslantısal plazma glukozu yüksekliği	Yok	8	c.943C>T	(p.Leu315Phe)	Muhtemel patojenik	Missense
G17	3	Yok	Poliüri, polidipsi, kilo kaybı	Yok	10	c.1222G>T	(p.Val408Leu)	Muhtemel patojenik	Missense
G18	7	Hala, Babaanne	Raslantısal plazma glukozu yüksekliği	Yok	8	c.943C>T	(p.Leu315Phe)	Muhtemel patojenik	Missense
G19	10	Yok	Poliüri, polidipsi, kilo kaybı	Glarjin, lispro	9	c.1199A>G	(p.Asp400Gly)	Muhtemel patojenik	Missense
G20	4	Amca, babaanne	İştahsızlık	Yok	6	c.613G>A	(p.Asp205Asn)	Patojenik	Missense
G21	7	Baba, babaanne	Ağız kuruluğu, Polidipsi	Yok	5	c.565A>G	(p.Ile189Val)	Muhtemel patojenik	Missense

A: Adenin, **ACMG:** Amerikan Tıbbi Genetik ve Genom Üniversitesi, **Asn:** Asparajin, **Asp:** Aspartat, **DNA:** Deoksiribo nükleik asit, **G:** Guanin, **GCK:** Glukokinaz, **Glu:** Glutamat, **Gly:** Glisin, **Ile:** İzolösin, **Leu:** Lösin, **Lys:** Lizin, **Met:** Metiyonin, **MODY:** Gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet, **Phe:** Fenilalanin, **Pro:** Prolin, **S:** Sitozin, **Ser:** Serin, **T:** Timin, **Val:** Valin.

IV. İzlem

Hastaların son muayene başvurularındaki ağırlık SDS değerleri ortalama $-0,60 \pm 0,93$, en düşük $-2,35$ ve en yüksek $1,09$ saptandı. Son muayenede ölçülen boy SDS değeri ortalama $-0,34 \pm 0,90$, en düşük $-2,41$ ve en yüksek $1,41$ saptandı. Ölçülen son VKİ SDS değeri ortalama $-0,80 \pm 1,11$, en düşük $-2,86$ ve en yüksek $1,08$ saptandı. Hastaların izlemleri süresince takip edilen oksolojik verileri Tablo-11'de gösterilmiştir:

Tablo-11: İzlem sürecinde hastalara ait oksolojik veriler.

Son başvuru ağırlık SDS (n=15)	$0,60 \pm 0,93^*$ $(-2,35-1,09)^{**}$
Son başvuru boy SDS (n=15)	$-0,34 \pm 0,90^*$ $(-2,41-1,41)^{**}$
Son başvuru VKİ SDS (n=15)	$-0,80 \pm 1,11^*$ $(-2,86-1,08)^{**}$

*Ortalama±standart sapma, ** (minimum – maksimum), **SDS:** Standart deviasyon skoru, **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

Hastaların ilk başvuru verileri ve takip süresindeki HbA1c değerleri incelendiğinde; hastalardan 2'sinin (%9,53) yalnızca bir kez HbA1c değeri ölçüldüğü görüldü. Diğer 19 hastanın (%90,48) izlemindeki en yüksek ve en düşük HbA1c değerleri ortalamaları sırasıyla $5,90 \pm 0,29$ ve $7,05 \pm 0,72$ saptandı. Hastalardan yalnızca 3'ünün (%14,29) en düşük HbA1c değeri %5,5 ve altındaydı. Bu 3 hastanın da en yüksek HbA1c değeri %5,6-%7,5 aralığındaydı. Kalan 16 hastanın (%76,19) tümünün en düşük HbA1c değeri %5,6-7,5'in aralığındaydı. Hastalardan 4'ünün (%19,04) en yüksek HbA1c değeri %7,6 ve üzerindeydi. Bu hastalardan G4'ün GCK-MODY tanısı ile izlendiği dönemde HbA1c değerinin en yüksek %8,2 ölçüldüğü ve diyet düzenlemesi ile %7,5'in altında gerilediği saptandı. G5'e erişkin dönemde TPG değerlerinin 160-200 mg/dl aralığında seyretmesi üzerine metformin tedavisi başlandığı ve izlemde HbA1c değerinin %7,6 ölçülmesi üzerine metformin+vildagliptin kombinasyonuna geçildiği tespit edildi. G6'nın T1DM

tanısı ile insülin kullandığı dönemde HbA1c değerinin en yüksek %7,8 ölçüldüğü ve 3 aylık insülin tedavisi sonrası %7,5'in altına gerilediği, GCK-MODY tanısı aldıktan sonra da en yüksek HbA1c değerinin %7,7 ölçülerek diyet düzenlenmesi ile tekrar %7,5'in altına gerilediği saptandı. G19'un ise T1DM tanısı ile izlendiği dönemde ilk ölçülen HbA1c değerinin %8,7 olduğu ve insülin glarjin + insülin lispro kullandığı dönemde %7,5'in altına gerileyerek GCK-MODY tanısı aldıktan sonra takiplerde %7,5'in altında seyrettiği görüldü.

TARTIŞMA VE SONUÇ

I. Demografik Özellikler, Klinik Bulgular, Oksoloji

MODY, dünya çapında en sık görülen monogenik diyabet türüdür. Kliniği oldukça heterojen özellikler sergileyen bir hastalık grubu olan MODY'ye yönelik farklı popülasyonların dahil edildiği çalışmalarda bildirilen MODY sıklığı ve dağılımı, metodolojideki, çevresel faktörlerdeki ve hasta seçim kriterlerindeki değişkenlere bağlı olarak büyük ölçüde farklılık göstermektedir (104). MODY'nin en sık saptanabilen nedeni Danimarka, Norveç ve semptomu olan hastalarda tarama yapılan İngiltere'de HNF1A mutasyonları iken Çek Cumhuriyeti ve semptomsuz hastalarda APG taraması yapan İtalya, Fransa ve İspanya'da GCK mutasyonlarıdır (105-109). Fransa'da %63'ünün, Çek Cumhuriyeti'nde %31'inin GCK-MODY olgusu olduğu bildirilmiştir (106-109). Norveç'te erişkinlerin dahil edildiği çalışmada GCK mutasyonları nadir olarak gözlenirken (%12), İtalya'da çocukluk yaş grubunda yapılan iki büyük çalışmada GCK mutasyonlarının daha sık (%41-63) gözleendiği saptanmıştır (110). Ülkemizde ise MODY'nin genetik tanısına yönelik yapılan çalışmalarda en sık GCK mutasyonu saptandığı görülmektedir (10, 111, 112). Haliloğlu ve ark. (113) kohort çalışmasında yaklaşık her 4 MODY vakasından 1'inin (%24) GCK mutasyonlarından kaynaklandığını belirtmiştir. Gökşen ve ark. (10) Türkiye'de yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada MODY olguları arasında GCK-MODY'nin %59,2 gibi yüksek bir oranla en sık saptanan MODY alt tipi olduğunu belirtmiştir. Hilaloğlu ve ark. (112) genetik olarak test ettikleri klinik MODY hastalarının %53,8'inde GCK mutasyonu olduğunu tespit etmiştir ve bu durumu Türkiye'de genel pediatri kliniklerinde rastgele glukoz ölçümünün yaygın olarak uygulanması ile ilişkilendirmiştir. Öte yandan, bu çalışmada 2010'dan önce klinik MODY hastalarında genetik analiz yapılamaması sebebiyle genetik tanı almış GCK-MODY'li hasta oranının düşük olduğu vurgulanmıştır (112). Çalışmalarda GCK-MODY prevalansı ile ilgili toplumlar arası gözlenen bu farklılıklar genetik test yapılacak hastaların farklı seçim kriterlerine göre belirlenmesiyle ve seçilen hastaların ortalama yaşının mutasyonların dağılımını etkileyebilmesiyle açıklanabilir (110, 114). Ancak GCK-

MODY olgularında rastlantısal hiperglisemi en sık görülen semptom olduğundan, toplum taraması olmaksızın prevalans saptamak neredeyse imkansızdır (110).

Bu çalışmada diğer MODY olgularına göre görülme sıklığı açısından öne çıkması sebebiyle Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvurarak GCK-MODY tanısı almış 26 ay-18 yaş aralığındaki 21 hastaya ait demografik özellikler, klinik başvuru, oksolojik veriler ve genetik bulgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda pediatrik popülasyonda GCK-MODY'nin laboratuvar, klinik ve genetik özellikleri hakkında veri sağlamak, GCK-MODY'yi diğer DM türlerinden daha erken ayırt etmek için moleküler genetik testin önemine ve çok yüksek GCK-MODY olasılığına sahip hastaları seçmek için klinik özellikleri kullanmanın faydasına dikkat çekmek amaçlanmıştır.

MODY olguları otozomal kalıtım paterni ile seyretmektedir ve GCK-MODY, GCK geninin heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonları sonucu meydana gelmektedir (6, 65). Karaoğlan ve ark. (115) yaptıkları çalışmada GCK MODY olgularının erkek: kız oranının 8:7 (1,14) olduğunu, Gökşen ve ark. (10) GCK MODY olduğu tespit edilen hastalarda bu oranın 59:41 (1,43) olduğunu ifade etmiştir. Çalışmamızda ise erkek: kız oranı 11:10 (1,1) olarak hesaplanmıştır. Literatürdeki çalışmalara (10, 115) benzer şekilde çalışmamızda da iki cinsiyet arası belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. MODY olgularının otozomal kalıtım paterni göstermesinin bir sonucu olarak cinsiyetler arası benzer dağılım görüldüğü düşünülebilir.

GCK-MODY kohortlarında, çocuklarda çoğunlukla prepubertal dönemde tanı konduğu ve tanı konma yaşının oldukça değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir (4, 107). Çeşitli çalışmalar incelendiğinde GCK MODY olgularının ortalama tanı yaşını Karaoğlan ve ark. (115) 8,01±4,21 yıl (min 1,1, maks 13,9 yıl) olarak, Haliloğlu ve ark. (113) 7,9±5,2 yıl (min 0,4, maks 15,8 yıl) olarak, Gökşen ve ark. (10) 8,55±4,66 yıl olarak tespit etmiştir. Yalçın-tepe ve ark. (116) ise çalışmadaki en genç hastanın 9 aylık olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızdaki hastalara ait ilk başvuru yaş aralığı 26 ay- 18 yaş olup, ortalama tanı yaşı 9,72±4 yıl (min 4, maks 18 yıl) olarak tespit edilmiştir. Literatürdeki çalışmalara (10, 113, 115) benzer şekilde çalışmamızda da ortalama tanı yaşı yaklaşık olarak prepubertal döneme denk gelmektedir. Ancak literatürdeki (10, 113, 115) çalışmalara göre çalışmamızda tanı yaşı ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu

durum genetik tanının birden fazla merkezde yapılması nedeniyle sonuç takibinin aksaması ve bazı hastaların başlangıçta yanlış tanı alması kaynaklı zaman kaybının bir sonucu olabilir.

GCK-MODY olgularında mutasyonun hangi ebeveyn aracılığıyla kalıtıldığı ile ilgili olarak doğum ağırlığında farklılık gözlenir. GCK genindeki mutasyon maternal olarak kalıtılmışsa bebeğin doğum ağırlığı normal, paternal olarak kalıtılmışsa doğum ağırlığı ortalamadan 500 g daha az olmaktadır (6). Literatüre bakıldığında Gökşen ve ark. (10) ortalama doğum ağırlığını 3160 ± 460 g ve ortalama gebelik haftasını $38,9 \pm 1,2$ olarak tespit ederken Haliloğlu ve ark. (113) ise çalışmasında ortalama doğum ağırlığının 3270 ± 860 g olduğunu ve hastaların %25'inin (n=3) prematür olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda ortalama doğum ağırlığı 3110 ± 234 g (min 2870-max 3630 g) olarak tespit edilmiş ve hiçbir hastanın düşük doğum ağırlığında olmadığı görülmüş, 11 hastanın doğum ağırlığı ise öğrenilememiştir. Ayrıca bilgi edinilen tüm hastaların (n=15) term gebelik haftasında doğduğu tespit edilmiştir.

GCK-MODY olgularında birçok farklı mutasyona rastlanmakta ancak etkilenmeyen allelin kompensasyonu sebebiyle oldukça benzer fenotipik bulgular gözlenmektedir (110). GCK-MODY'li hastalarda diğer DM tiplerinde (T1DM, T2DM ve diğer MODY tipleri gibi) gözlenmeyen stabil hafif açlık hiperglisemisi (100-144 mg/dl) karakteristiktir (4, 107). GCK-MODY olguları, genellikle rastlantısal plazma glukozu ölçümü, gebelikte rutin olarak yapılan plazma glukozu ölçümü ya da ailede DM öyküsü sebebiyle çocukta plazma glukozu ölçümü ile tanı almaktadır (110). Çoğu olgu özellikle plazma glukozunun ilk kez ölçümüyle teşhis edilmektedir (23). Gökşen ve ark. (10) GCK-MODY olgularının yaklaşık %67'sine rastlantısal plazma glukozu ölçümü ile tanı konduğunu belirtmiştir. Lorini ve ark. (107) rastlantısal hiperglisemi sebebiyle MODY tanısı alan olguların %63,4'ünde GCK mutasyonu görüldüğünü belirtmiştir. Feigerlova ve ark. (117) rastlantısal hiperglisemi gözlenen 82 çocuğu inceledikleri kohortta GCK mutasyon oranını %43 olarak tespit etmiştir. Ağıladioğlu ve ark. (111) GCK mutasyonu tespit edilen hastaların tamamının rastlantısal hiperglisemi ile tanı aldığını belirtmiştir. Yalçın-tepe ve ark. (116) patojenik GCK mutasyonu bulunan 24 olgunun tümünün rastlantısal hiperglisemi ile teşhis edildiğini bildirmiştir. Li ve ark. (118) yaptıkları kohortta asemptomatik hiperglisemi gözlenen 11 çocuktan 9'unda GCK mutasyonu tespit etmiş ve GCK mutasyonunun asemptomatik

hastalarda rastlantısal hipergliseminin yaygın bir nedeni olduğunu ifade etmiştir. Çalışmamızda ise rastlantısal hipergliseminin (%23,80) ikinci en sık başvuru şikayeti olduğu, en sık başvuru şikayetinin ise poliüri ve polidipsi (%28,57) olduğu görülmüştür. Literatürde GCK-MODY olgularında stabil ve hafif açlık hiperglisemisi sebebi ile polidipsi, poliüri ve enürezis gibi ozmotik semptomların nadiren gözlemlendiği bildirilmiştir (110). Anık ve ark. (119) yaptıkları çalışmada GCK geninde mutasyon saptanan olguların yarısına rastlantısal hiperglisemi, kalan yarısına ise poliüri ve polidipsi yakınmaları ile tanı konulduğunu belirtmiştir. GCK-MODY olgularının %50'sinde gözlemlenen ozmotik semptomların, anlamlı açlık veya tokluk hiperglisemisi olmaması nedeniyle subjektif olduğu ifade edilmiştir (119). Çalışmamızda ilk başvurularda ölçülmüş en yüksek APG düzeyinin 137 mg/dl olduğu görülmüştür. Mevcut verilerle ölçülmüş APG değerlerinin ozmotik semptom yaratacak düzeyde anlamlı olmaması nedeniyle en sık başvuru şikayetinin poliüri ve polidipsi olması şikayetlerin subjektif olması ile açıklanabilir.

Karaoğlan ve ark. (115) MODY vakalarının sadece %16,7'sinin ailede erken başlangıçlı DM öyküsü nedeniyle tarama yapılarak teşhis edildiğine dikkat çekmiştir. Gökşen ve ark. (10) da ailede 25 yaşından erken DM tanısı almış bir bireyin olmasının en sık genetik inceleme isteme nedeni (%56,2) olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda ise yalnızca 1 hasta (%4,76) ailenin üçüncü çocuğu olması ve GCK-MODY tanılı iki büyük kardeşi olması nedeniyle tarama amaçlı APG ve HbA1c ölçümü sonrası genetik inceleme ile tanı almıştır, ailenin ikinci çocuğu ise kusma şikayeti ile yapılan başvuru sonrası saptanan hiperglisemi nedeniyle tedavisiz izlendiği dönemde büyük kardeşinin GCK-MODY tanısı alması üzerine genetik tetkik çalışılarak tanı almıştır. Toplam 6 hastanın (%28,57) anne, baba ve kardeşlerinde DM tanısı ya da OAD kullanım öyküsü olmasına rağmen ilk başvuru şikayetlerinin tarama amaçlı olmadığı görülmüştür. DM tanısı ya da OAD kullanım öyküsü olan hastaların ailelerinin diğer bireylerinin GCK-MODY açısından taranması erken tanı, doğru tedavi ve hastalığın gerçek prevalansının belirlenmesi açısından yararlı olabilir.

T2DM'nin çocukluk döneminde prevalansının artışı erken başlangıçlı T2DM ve MODY ayırıcı tanısını MODY'nin klasik tanı kriterleriyle (başlangıç yaşı ve aile öyküsü) yapmayı güçleştirmektedir. MODY olgularında obezite nadiren görüldüğünden erken başlangıçlı T2DM olgularında obezite ve metabolik sendrom bulgularının yokluğu MODY'yi akla getirmektedir. Fakat son yıllarda

özellikle adölesan ve genç erişkinlerdeki obezite artışına paralel olarak MODY olgularında da obezite gözlenebilmektedir (120). Dünya genelinde obezitedeki artış, obez T1DM ve obez MODY'li çocukların görülmesine yol açtığından tanı anındaki VKİ, DM sınıflandırması için daha az ayırt edici bir özellik haline gelmektedir (121). Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması-2013 (COSI-TUR 2013) verilerinde her 100 çocuktan 14'ünün fazla kilolu ve 8'inin obez olduğu belirtilmiştir (122). COSI-TUR 2016 verilerinde ise Türkiye'de ilkokul 2. sınıfa giden 7-8 yaş grubundaki çocukların %14,6'sının fazla kilolu ve %9,9'unun obez olduğu açıklanmıştır (123). COSI-TUR verilerine göre ülkemizde obezite yüzdesinin artış gösterdiği görülmektedir (122, 123). Türkiye, Almanya, Bulgaristan, Hollanda, İtalya, Litvanya, Romanya'daki ortalama yaş $8,6 \pm 1,2$ olan 5206 okul çocuğunu kapsayan bir çalışmada, Türk çocuklarında obezite prevalansı %7,7 saptanmış ve Romanya'nın ardından ikinci sırada olduğu bildirilmiştir (124). Haliloğlu ve ark. (113) çalışmasında 12 GCK-MODY hastasının ortalama VKİ'si $17,2 \pm 1,9$ kg/m² ($14,5-21,2$ kg/m²) olarak tespit etmiş ve fazla kilolu 1 hasta (%8,33) hariç tüm hastaların normal kiloda olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde Yalçıntepe ve ark. (116) çalışmasında sadece bir hastanın obez olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda ilk başvuru anında VKİ değerlerine ulaşılabilen 19 hastanın ortalama VKİ değeri $15,93 \pm 2,81$ kg/m² saptanmış olup Haliloğlu ve ark. (113) çalışmasına benzer bir şekilde 2 hastanın (%9,53) fazla ağırlıklı olduğu, hiçbir hastanın obez olmadığı görülmüştür. Bu bilgiler doğrultusunda fikir vermede faydalı olsa da obezite ve aile öyküsünün tek başlarına MODY ve T2DM ayırıcı tanısında kesin bir belirteç olmayabileceği düşünülebilir. Bu nedenle obezite oranlarındaki artışı göz önünde bulundurmak ve MODY olgularında klinik bulguları değerlendirirken dikkatli olmak gerekmektedir.

Ping Xiao ve ark. (125) GCK-MODY'li 3 ailede ortak görülen bulguları sıralamış ve bu bulguların pankreas otoimmün belirteçlerinin negatif saptanması, HbA1c seviyelerinin en az bir kez $\geq 6\%$ olması, çocuklukta başlayan hiperglisemi varlığı, en az bir ebeveynin BGT'li veya BGT'siz DM veya BAG'dan etkilenmesi, ardışık üç nesilde anormal glukoz metabolizması varlığı, akantozis nigrikans, obezite, böbrek kistleri veya sağırılık gibi farklı DM tiplerini düşündüren belirti veya semptom bulunmaması olduğunu belirtmişlerdir. Gökşen ve ark. (10) çalışmasındaki GCK-MODY'li 100 hastanın %40'ında üç kuşakta tipik aile DM

öyküsü bulunduğunu, bu hastaların ebeveynlerinin %62'sinin 25 yaşından önce tanı aldığını, hastaların annelerinin %19'una gebelik sırasında tanı konduğunu belirtmiştir. Yalçın-tepe ve ark. (116) çalışmalarında 24 hastanın ebeveynlerinden %12,5'inin GDM tanısı almış ve insülin kullanmak zorunda kaldığını ifade etmiştir. Pihoker ve ark. (4) MODY şüpheli olan 586 çocuktan 47'sinde mutasyon saptamış fakat moleküler olarak MODY tanısı almış çocukların %50'sinin ebeveynlerinde DM öyküsünün gözlenmediğini bildirmiştir. Lorini ve ark. (107) GCK mutasyonu saptanan hastaların %75'inde, HNF1A mutasyonu saptanan hastaların ise %10'unda MODY için tipik olan üç kuşak DM öyküsü olmadığını belirtmiştir. Ancak MODY tanımında klasik olarak otozomal dominant kalıtılan tipik üç kuşak DM öyküsü belirtilse de ailede DM öyküsü yokluğu MODY tanısını ekarte etmemelidir (107). Yalçın-tepe ve ark. (116) çalışmalarında 24 hastanın 6'sında (%25) aynı patojenik GCK mutasyonun saptandığını, söz konusu mutasyonun 6 hastanın ebeveynlerinden yalnızca birinde tespit edildiğini belirtmiştir. Çalışmamızda ise 36 ebeveyden 8'inde (%22,22) glukoz metabolizma bozukluğu mevcuttur. Bu ebeveynlerden 3'ünde (%8,33) GDM öyküsü, 5'inde (%13,89) T2DM saptanmıştır. T2DM tanılı ebeveynlerden birinin sonrasında yanlış tanılı T2DM olarak kabul edildiği ve GCK-MODY açısından araştırıldığı öğrenilmiştir. T1DM tanılı ebeveyn bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların yalnızca 2'sinde (%9,53) üç kuşakta DM öyküsü tespit edilmiştir. 36 ebeveynden 5'inde (%13,89) OAD kullanım öyküsü, 1'inde (%2,78) GDM nedeniyle subkutan insülin kullanım öyküsü mevcuttu. 2 ebeveynin (%5,56) ise tedavisiz izlemde olduğu görüldü. Çalışma bulgularımızda ve literatürde ailede DM öyküsünün nispeten düşük yüzdeye sahip olmasının birkaç nedeni olabilir. İlk olarak geçmiş yıllarda MODY farkındalığının olmaması nedeniyle aile öyküsü sorgulaması ihmal edilmiş görünmektedir (115). İkincisi, hiperglisemik semptomların genellikle görülmemesi, hastaların GCK-MODY tanısı aldığı sırada diğer aile üyelerinin hala asemptomatik olmasını açıklar (79, 115). Bu nedenle, tarama yapılmamış asemptomatik aile üyeleri, ailede DM öyküsünün düşük oranda rapor edilmesine neden olabilir (115). Çalışmamızda da hiçbir ebeveynde MODY tanısı olmaması da bu veriyi desteklemektedir. Bu nedenle GCK-MODY tanısı düşünülen bir çocuğun anne ve babasının APG değerlerinin ölçülmesi hastaların tespit edilmesinde önemlidir (79). Bu sebepler göz önüne alındığında, yeni teşhis edilen MODY vakalarının, de novo mutasyonların neden olduğu

vakalardan ziyade, MODY tanısı almamış ailelerin çocukları olması daha muhtemel görünmektedir (115). Öte yandan, de novo mutasyon sonucu meydana gelmiş MODY olgularında ebeveynlerin normoglisemik olabileceği de göz ardı edilmemelidir (79). Ayrıca çalışmanın retrospektif olarak planlanması nedeniyle aile öyküsüne yönelik verilerde eksiklikler olabileceği düşünülebilir.

II. Geç Tanı

MODY, DM'nin nadir bir nedeni olsa da bu olgular çocukluk çağında daha sık görülen T1DM veya T2DM ile fenotipik benzerlikler sergilemektedir. Bu sebeple çocukluk döneminde DM tanısı almış hastalarda ayırıcı tanının doğru yapılması oldukça önemlidir (4). GCK-MODY olgularının genellikle asemptomatik olması ve ailede DM öyküsünün her zaman gözlenmemesi GCK-MODY olgularının sıklıkla T1DM veya T2DM olarak yanlış tanı almasına yol açmaktadır ve bu durum hastaların uygun olmayan şekilde tedavi edilmesi sonucunu doğurmaktadır (4, 7). İlimli hipergliseminin rastlantısal tespitinin ardından normal vücut ağırlığına sahip asemptomatik bireylerde β hücre otoantikorlarının yokluğu durumunda GCK-MODY araştırılmalıdır (8). Tanının moleküler olarak doğrulanması ile bu hastalarda etkin tedavinin seçimi (GCK-MODY'de diyet) hastanın yaşam kalitesinde iyileşmeyle beraber (insülin tedavisini sonlandırma sonucu) metabolik kontrolün daha iyi olmasını sağlamaktadır (6, 119). Shields ve ark. (7) İngiltere'de MODY vakalarının %80'inden fazlasının zamanında doğru tanı almadığını tespit etmiştir. Ping Xiao ve ark. (125) GCK-MODY tanılı iki ailenin 7 yıl boyunca BAG veya BGT olarak yanlış tanı aldığını, sonrasında GCK gen analizine göre GCK-MODY tanısının kesin olarak konulduğunu ortaya koymuştur. Karaoğlan ve ark. (115) MODY'nin klinik ve laboratuvar belirleyicilerini, bunların genotiplerle ilişkisini ve MODY'nin sıklığını gösterdikleri çalışmada MODY olgularının %83,3'ünün T1DM tanısı alan çocuklardan oluştuğunu ortaya koymuştur. Ancak çoğu vakanın T1DM ve T2DM'nin atipik klinik sunumları ile ortaya çıkması nedeniyle MODY'nin tanı süreci için önemli bir zorluk olmaya devam ettiğini belirtmiştir (115). Yılmaz Ağladioğlu ve ark. (111) da GCK mutasyonu olan 18 hastadan OAD tedavisi alan iki hasta ve düşük doz insülin tedavisi alan üç hastanın genetik tanı konulduktan sonra tedavilerinin durdurulduğunu belirtmiştir. Anık ve ark. (119) GCK MODY'li vakaların %38'inin

(3/8) GCK MODY'den önce gereksiz yere OAD ile tedavi edildiğini, moleküler tanı sonrası OAD tedavisinin sonlandırıldığını ve tedaviye sadece diyetle devam edildiğini bildirmiştir. Yalçın-tepe ve ark. (116) GCK-MODY'li tüm hastalarının kontrollü karbonhidrat diyeti ile tedavi edildiğini ve tıbbi tedaviye ihtiyaç duyulmadığını ifade etmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, moleküler olarak MODY tanısı konan çocukların genetik tanı öncesinde %36'sının T1DM, %51'inin ise T2DM tanısı ile izlendiği ve hastaların moleküler tanı öncesi yalnızca %24'ünün uygun tedavi edildiği (sülfonilüre veya sadece diyet tedavisi) bildirilmiştir. Aynı çalışmada GCK-MODY olgularının da toplamda yarısının genetik tanı öncesinde insülin (%27) veya OAD (%23) ile tedavi edildiği gösterilmiştir (4). Gökşen ve ark. (10) çalışmasında GCK-MODY'li hastaların %74'ünün tek başına diyet, %19'unun diyet ve insülin tedavisi ve %7'sinin diyet ve oral antidiyabetik ilaç ile başlangıç tedavisinin düzenlendiğini tespit etmiştir. Çalışmada olguların çoğu durumda, metabolik kontrolü sağlamak için tek başına diyet yeterli olmasına rağmen diyet tedavisi ile uyumsuzluk nedeniyle hastaların tedavisine oral antidiyabetik ilaçlar (%18) ve insülin rejimi (%19) eklendiğini belirtmiştir (10). Haliloğlu ve ark. (113) kohort çalışmasında genetik test sırasında sadece iki hastanın insülin ile tedavi edildiğini ancak genetik tanının ardından farmakolojik tedavinin sonlandırıldığını ve insülin tedavisi kesildiğinde HbA1c seviyelerinin yükselmediğini belirtmiştir. Çalışmamızda hastaların %47,62'sinin geçmişte T1DM (%38,10), BAG (%4,76) ve BGT (%4,76) tanıları aldığı gözlenmiştir. Bu hastalardan yalnız T1DM tanısı alanların tamamına geçmişte insülin tedavisi uygulandığı, yalnız BAG ve BGT tanısı alan 2 hastanın (%9,53) ise tedavisiz izlendiği, hiçbir hastaya OAD tedavisi verilmediği tespit edilmiştir. İlk tanısı GCK-MODY olan hastaların yaşam tarzı değişikliği ve diyet tedavileri aldığı saptanmıştır. Çalışmamızda yalnız T2DM tanısı alan hasta olmaması, hastalarımızın hiçbirinde obezite, akantozis nigrikans gibi tipik T2DM bulgularının bulunmaması ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca yalnız T2DM tanısı alan hasta olmaması, hastalara yalnız OAD tedavisi uygulanmamış olmasının sebebi olabilir.

GCK-MODY, patolojik bir hastalık durumundan ziyade mutasyona bağlı olarak glukoz homeostazının fizyolojik ayar noktasının değişmesi durumudur (126). GCK mutasyonlarının çoğunun insülin sekresyon eşiğini değiştirdiği ve pankreasın hala insülin salgılayabildiği ortaya konmuştur (127). Bu nedenle GCK-

MODY'li hastaların hipoglisemik ajan tedavisine ihtiyacı olmamaktadır ve bu hastaların çoğuna sadece diyet tedavisi önerilmektedir (110, 128). İnsülin veya OAD 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 (91). Aşırı fetal büyümenin olduğu hamilelikler dışında ilaç tedavisi gerekmemektedir (126). Literatürdeki çalışmalarla (111, 116, 119) uyumlu olarak çalışmamızda da yanlış insülin tedavisi alan hastaların tedavilerinin sonlandırılarak diyet uygulamalarının önerildiği görülmüştür. Literatürdeki çalışmalarda (4, 7, 10, 111, 115, 119) GCK-MODY olgularının yanlış tanı almasına yönelik yüzdelerin geniş bir aralığa yayılmasında hastaların başlangıç klinik sunumlarındaki değişkenliklerin, çalışmanın tasarımının (retrospektif-prospektif) ve çalışmaya dahil etme kriterlerindeki farklılıkların yol açabileceği düşünülmüştür.

III. Laboratuvar Bulguları

GCK-MODY hastalarının erken teşhisi için laboratuvar testlerinin yararlı olduğuna dikkat çeken Zhou ve ark. (129) GCK-MODY hastalarının çoğunda, APG seviyelerinde hafif yükselme görüldüğünü, hastaların yaklaşık %90'ında APG değerlerinin 97-149 mg/dl arasında seyrettiğini, hastalarının çoğunda postprandial hiperglisemi olmadığını (hastaların %75,8'inde 2. saat PG seviyesinin 200 mg/dl 'nin altında olduğunu) belirtmiştir. Gökşen ve ark. (10) GCK-MODY'li hastaların %91'inde BAG %9'unda ise BGT saptamıştır. Li ve ark. (118) glisemik profil açısından diğer popülasyonlara çok benzer sonuçlar elde ettiklerini (açlık glukozu 110-153 mg/dl ve HbA1c %5,2-6,7) ve GCK-MODY'de bildirilen tipik aralıklara uygun olduğunu belirtmiştir. Haliloğlu ve ark. (113) çalışmasında GCK-MODY tanılı 12 hastanın ortalama APG düzeyini 123±14 mg/dl (107-157 mg/dl), OGTT'de 2. saat PG düzeyini 181±30 mg/dl (136-247 mg/dl) olarak tespit etmiştir. Çalışmamızda APG verilerine ulaşılabilen 20 hastanın ilk başvurularındaki APG değerlerinin 86-137 mg/dl aralığında olup yalnızca 1 hastanın değerinin 100 mg/dl'nin altında olduğu ve ortalama APG değerinin 113±11 mg/dl olduğu görüldü. OGTT yapılmış olan 8 hastanın değerleri incelendiğinde 2'sinde (%25) BAG, 2'sinde (%25) BGT saptanmış, 1 hastanın (%12,50) sonuçları diyabetik düzeyde, kalan 3 hastanın (%37,50)

OGTT sonuçları normal aralıklarda bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalara (10, 113, 129) benzer şekilde çalışmamızda da APG düzeyleri ve OGTT sonuçları GCK-MODY için belirtilen aralıklarla uyumludur.

GCK-MODY, pediatri kliniğinde monogenik diyabetin en sık görülen alt tiplerinden biridir ve klinik fenotipi hastalar arasında oldukça homojendir (130). GCK-MODY hastaları doğumdan itibaren ilerleyici olmayan hafif hiperglisemi gösterir ve HbA1c'leri hafifçe yükselir ancak genellikle %7,5'in altında seyreder (131). Kan şekeri zamanla önemli ölçüde bozulmadığından, GCK-MODY olgularında nadiren diyabet komplikasyonları gelişir (91). Yalçın-tepe ve ark. (116) GCK-MODY'de tanı anında en düşük HbA1c değerinin %6,1 ve en yüksek HbA1c değerinin %6,7 (normal aralık 3,6- 5,8) olduğunu ifade etmiştir. Karaoğlan ve ark. (115) GCK MODY olgularının başvuru sırasında ve takipte HbA1c seviyelerinin sırasıyla $6,49 \pm 0,87$ ve $6,68 \pm 1,08$ olduğunu belirtmiştir. Gökşen ve ark. (10) ise GCK-MODY hastalarının ortalama HbA1c değerinin %6,4 olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda ilk başvurudaki ortalama HbA1c değeri ($6,3 \pm 0,6$) literatürdeki diğer çalışmalarla (10, 113, 115, 116) uyumlu olarak sağlıklı bireylerdeki normal değer aralıklarından yüksek saptanmıştır.

Haliloğlu ve ark. (113) GCK-MODY tanılı 12 hastanın başvuru anında ortalama HbA1c düzeylerinin $6,5 \pm 0,5$ olduğunu ve HbA1c seviyesi %7,6 saptanan bir vaka dışında beklenen aralıklarda olduğunu tespit etmiştir. Haliloğlu ve ark. (113) çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda da ilk başvuru anında yalnızca G19 numaralı hastada (%4,76) HbA1c değerinin %7,5'in üzerinde olduğu ve hatalı sonuç ihtimali ile hastanın tetkikinin aynı zaman diliminde dış merkezde tekrar çalışıldığı ve dış merkezde bakılan HbA1c düzeyinin %7,5'in altında olduğu görülmüştür. Ayrıca hastaya T1DM tanısı ile başlanan ve toplam 3 ay kullanılan insülin tedavisi sonrasında %7,5'in altında seyrettiği, GCK-MODY tanısı sonrası da yalnızca diyet tedavisi ile bu sınırın üzerine tekrar yükselmediği tespit edilmiştir. Toplam 4 hastanın da (%19,05) başvuru anı ve izlemdeki HbA1c düzeylerinin %7,5'in üzerine çıkarak diyet ve medikal tedavi düzenlenmesi ile tekrar %7,5'in altına gerilediği görülmüştür. Bu 4 hastada 3 farklı mutasyon saptanmıştır ve mutasyonlardan 2'si yalnızca ilgili olgularda tespit edilmiştir. G19'da saptanan mutasyonun ise daha önceden tanımlanmamış olduğu görülmüştür. Literatürde aynı gendeki farklı mutasyonların fonksiyon ve fenotip üzerinde farklı etkileri olabileceği ve GCK gen mutasyonlarının bu durumun açık

bir kanıtı olduğu ifade edilmektedir (132). Ayrıca missense mutasyonların glukokinaz aktivitesi üzerinde değişen etkiler gösterdiği ve glukoz afinitesi üzerinde küçük bir değişiklikten tamamen inaktivasyona kadar değişik etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir (133). Buradan yola çıkarak %7,6'nın üzerindeki HbA1c değerlerinin missense mutasyonlar sonucu görülen fenotipik farklılıkların bir yansıması olabileceği düşünülebilir. Ancak heterozigot missense mutasyona sahip GCK-MODY'li çocukların, diğer mutasyonlara sahip GCK-MODY'li çocuklara benzer fenotip özellikleri sergilediğini ve hafif açlık hiperglisemisi ile başvurduklarını belirten literatür verilerinin bulunduğu da unutulmamalıdır (134).

Yılmaz Ağladioğlu ve ark. (111) GCK mutasyonu olan 18 hastadan sadece 1'inde (%5,55) HbA1c düzeyinin %7'nin üzerinde seyrederek OAD ihtiyacı geliştiğini ve bu hastanın aynı mutasyona sahip diğer hastalarla karşılaştırıldığında fenotipik farklılıkların bir örneği olabileceğine dikkat çekmiştir. Çalışmamızda da birbiriyle kardeş olan 2 hastanın izlemdeki HbA1c değerlerinin %7,5'in üzerine yükseldiği, bir hastada diyet düzenlemesi, bir hastada ise erişkin dönemde OAD kullanımı saptanmıştır. Bu iki kardeş hastanın birbiriyle aynı genetik mutasyona sahip olduğu ancak bu genetik mutasyona sahip diğer 6 hastada HbA1c değerlerinin tanı anında ya da izlemde %7,5'in üzerine çıkmadığı saptanmıştır. Yılmaz Ağladioğlu ve ark. (111) çalışması ile çalışmamızda gözlenen bu durum literatürde GCK mutasyonlarında fenotipin benzer olduğu kabul edilse de aynı mutasyona sahip bireyler arasında bile fenotipik farklılıkların gözlenebilmesi ile açıklanabilir (132).

MODY'de, β hücrelerinin doğrudan tahribatı gerçekleşmediğinden birkaç yıllık değerlendirmenin ardından pankreasın rezidüal endokrin fonksiyonu gözlemlenebilir, bu nedenle saptanabilir serum C-peptidi balayı dönemi dışında MODY tanısı için faydalı bir belirteç olarak görülebilir (135). Karaoğlu ve ark. (115) GCK-MODY olgularına ait başlangıç ve takip C-peptit seviyelerinin sırasıyla $0,83 \pm 0,35$ ng/ml ve $0,91 \pm 0,40$ ng/ml olduğunu ve MODY'li çocukların C-peptit düzeylerinin MODY'li olmayan çocuklara göre izlemde daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bu nedenle C-peptit seviyelerinin, düşük günlük insülin dozu gereksinimini tahmin etmek ve MODY'yi T1DM'den ayırt etmek için yararlı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (115). Bununla birlikte, C-peptit seviyelerinin, DM'nin erken evrelerinde MODY'yi T1DM'den ayırt etmede tatmin edici olmayabileceği, ancak uzun vadede faydalı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir

(114). Çalışmamızda başvuru anında C-peptit düzeyleri araştırılan 20 hastanın (%95,23) ortalama C-peptit düzeyi $1,14 \pm 0,89$ ng/ml saptanmıştır. Hiçbir hastanın C-peptit düzeyi referans değerlerinin altında değilken yalnızca G5'in C-peptit düzeyinin normal değer aralıklarının üzerinde olduğu saptanmıştır. Ancak T2DM'de obeziteye bağlı insülin direncinin, yüksek insülin ve C-peptit seviyelerine neden olabileceği de bilinmektedir (135).

Otoimmün biyokimyasal parametreler, demografik, fiziksel özelliklere ek olarak pankreas rezerv belirteçlerinin kullanımı, T1DM ve MODY ayırımında kritik bir role sahip olabilir (136). Peixoto-Barbosa ve ark (136), mevcut kanıtlar ışığında UCPCR $\geq 0,2$ nmol/mmol olduğunda genetik test yapılmasının uygun olabileceğini ifade etmiştir. Çalışmamızdaki hastalarda UCPCR düzeyi çalışılmamış olsa da ayırıcı tanıda fayda sağlayabileceği düşünülebilir.

T1DM insülin üreten pankreas β hücrelerinin otoimmün aracılı yıkımı nedeniyle meydana gelmektedir. Bu sebeple MODY'yi T1DM'den ayırt etmek için en yararlı belirteç adacık otoantikorlarını araştırmak olabilir (79). Literatürdeki çeşitli çalışmalarda yeni tanı alan T1DM hastalarının %74-82'sinde anti-GAD65, %42-75'inde IAA, %73-88'inde ICA pozitifliği saptanmıştır (137, 138, 139). Orban ve ark. (140) çalışmasında T1DM hastalarında %68 oranında GAD65, %83 oranında ICA ve %25 oranında IAA antikor pozitifliği bulunabileceğini belirtmiştir. McDonald ve ark. (79) çalışmasında T1DM tanılı 98 hastanın 56'sında (%57,14) anti-GAD antikorları pozitif saptanmıştır. Aynı çalışmada genetik olarak tanı almış toplam 508 GCK-MODY, HNF1A-MODY ve HNF4A-MODY tanılı hastadan yalnızca 5'inde (%0,98) anti-GAD antikor pozitif saptarken, GCK-MODY tanılı 227 hastadan 2'sinde (%0,88) anti-GAD antikor pozitifliği saptamıştır. %1'in altındaki bu oranlar kontrol grupları ile benzer saptanmıştır. Negatif anti-GAD sonucunun MODY hastalarını T1DM hastalarından %99 duyarlılık, %62 özgüllük ile ayırt edebileceği belirtilmiştir (79). Yalçın-tepe ve ark. (116) da genetik olarak patojenik GCK-MODY varyantı saptanan 24 hastanın tümünde ICA'nın negatif olduğunu, 2 vakada (%8,33) GAD antikorunun pozitif saptandığını belirtmiştir. Ancak, Schober ve ark. (31) Avusturya ve Almanya MODY kohortunda genetik olarak tanı almış 169 GCK-MODY tanılı hastada %15 oranında en az bir pankreas β hücre antikorunda (ICA, IA2, IAA, GAD) pozitiflik saptamıştır. Karaoğlan ve ark. (115) %62,5'i GCK-MODY tanısı almış toplam 24 MODY hastasında %16,6 gibi literatüre göre daha yüksek oranlarda otoantikor pozitifliği

tespit ettiklerini belirtmiştir. Çalışmada antikor pozitifliklerinin hangi MODY alt tiplerinde saptandığı belirtilmemiştir (115). Bu durum seropozitiflik saptansa dahi genetik taramanın kesin ve ayırıcı tanı için gerekli olduğunu düşündürmektedir (140). Çalışmamızda otoantikor çalışılan 11 hasta olup Anti-GAD tetkiki çalışılan 8 hasta, ICA tetkiki çalışın 8 hasta ve anti insülin antikor tetkiki çalışılan 4 hastanın hiçbirinin otoantikor tetkiklerinde pozitiflik saptanmamıştır. Bir otoimmünite göstergesi olarak pankreatik β hücre antikorlarının varlığı, T1DM tanısında oldukça yararlıdır. Ancak MODY'li hastaların da pankreas β hücre antikorlarına karşı seropozitiflik gözlenebileceği unutulmamalıdır (79, 141). Çalışmamız GCK-MODY tanılı hastalarda az oranda otoantikor pozitifliği görülen çalışmaları (79, 116, 142) destekler nitelikte olsa da daha yüksek oranda antikor pozitifliği görülen çalışmalar (31, 115) da bulunmaktadır. Bu nedenle GCK-MODY ve T1DM ayırıcı tanısında genetik tanı oldukça önemli bir yere sahiptir.

Gökşen ve ark. (10) çalışmasında GCK-MODY'li hiçbir hastada tanı anında veya takip sırasında ketonemi/ketonüri, ketoasidoz veya dislipidemi gözlenmediğini belirtmiştir. Çalışmamızda hastaların ilk değerlendirmesinde 1 hastada (%4,76) ketonüri, 1 hastada (%4,76) HDL düşüklüğü, 1 hastada (%4,76) trigliserit düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Üç hastanın da GCK-MODY tanısı aldıktan sonraki izlemlerinde ise belirtilen laboratuvar bulgularında patolojik bulgu saptanmamıştır. Hastalardaki tanı öncesi dislipidemi bulgularının diyetle yeterli uyum gösterilmemesi ya da tetkik öncesi gereken açlık süresine uyulmaması ile ilişkili olabilir.

IV. Genetik Analiz

GCK geni 10 ekzondan oluşmakta ve kromozom 7p15.3-p15.1'de yer almaktadır (87). GCK genine ait ilk mutasyon 1992 yılında tanımlanmıştır (110). Günümüze kadar, The Human Gene Mutation Database Professional'da (HGMD) GCK geninde 987 farklı mutasyon rapor edilmiştir (143). GCK genin değişik ekzonlarına yayılan missense, nonsense, frameshift, splice site, promoter mutasyonları ve delesyonlar bildirilmiştir (110). Valentinova ve ark. (144) çalışmasında 22 GCK-MODY tanılı hastada genetik mutasyonların %77'sinin missense mutasyonlarından oluştuğunu belirtmiştir. Osbak ve ark. (110) GCK-MODY'nin en sık nedeninin gendeki missense tipi mutasyonlar olduğunu ifade

etmiştir. Zhou ve ark. (129) Asya kökenli hastalardaki GCK mutasyonlarının %79,2'sinin missense tipi olduğunu ayrıca GCK mutasyonlarının %93,8'inin genin 10 ekzonu boyunca eşit olmayan bir şekilde dağıldığını ve ekzon 5 (%20,9) ve ekzon 7'nin (%15,5) en yaygın lokasyonlar olduğunu belirtmiştir. 2018 yılında Aykut ve ark. (145) Türk popülasyonunda klinik olarak şüpheli MODY vakaları arasında GCK-MODY mutasyonlarının moleküler genetik spektrumunu araştıran ilk çalışmada 177 hastanın 79'unda tespit ettikleri 45 farklı mutasyondan 20'sinin bilinen GCK geni mutasyonlarının spektrumunu genişleten yeni mutasyonlar olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada tespit edilen 45 mutasyonun 32'sinin missense (yanlış anlamlı) mutasyon, 6'sının çerçeve kayması ile sonuçlanan küçük delesyon/insersiyon mutasyonu, 5'inin nonsense (anlamsız) mutasyon ve 2'sinin splice site (ek yeri) mutasyonu olduğunu tespit etmiş ve mutasyonların 7. ve 10. ekzonda kümelenme göstermesine rağmen gen boyunca dağıldığı belirtilmiştir (145). Ateş ve ark. (146) 2021 yılında yayınlanan çalışmada, farklı 10 olguda tüm gen üzerine yayılan 10 farklı GCK varyasyonu tespit ettiklerini, bu patojenik varyasyonların 7'sinin (%70) missense, 2'sinin (%20) tek nükleotid delesyonu, 1'inin (%10) nonsense mutasyon olduğunu ve bu mutasyonlardan üçünün ilk kez bu çalışmada tespit edildiğini ifade etmiştir. Bolu ve ark. (134) da çalışmasında en sık görülen GCK mutasyonunun, missense mutasyonu olduğunu belirtmiştir. Literatürle uyumlu olarak (110, 129, 134, 144, 145, 146) çalışmamızda da GCK-MODY olgularında %95,24'lük bir oranla en çok missense tipi mutasyon saptanmış ve delesyon tipi mutasyonların olguların yalnızca %4,76'sını oluşturduğu görülmüştür. Çalışmamızda GCK mutasyonlarının %47,61'inin ekzon 8'de, %19,04'ünün ekzon 6'da %9,53'sinin ekzon 5'te, %9,53'sinin ekzon 10'da, %4,76'sinin ekzon 4'te, %4,76'sinin ekzon 7'de, %4,76'sinin ekzon 9'da gerçekleştiği ve mutasyonlar içinde ekzon 8 ile ekzon 6'nın en yaygın lokasyonlar olduğu görülmüştür. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda (129, 145) benzer şekilde mutasyonların GCK geninin 10 ekzonuna eşit olmayan bir şekilde dağıldığı görülmüştür. Bunlara ek olarak GCK geninin 9. ekzonunda tespit edilmiş olan c.1199A>G (p.Asp400Gly) varyantının daha önce tanımlanmamış olan yeni bir mutasyon olduğu tespit edilmiştir.

Haliloğlu ve ark. (113) çalışmasında Türk popülasyonunda MODY olasılık hesaplama sistemine göre %75'in üzerinde MODY olasılığı olan 21 olgunun 11'inde (%52) GCK-MODY saptanırken bu hastaların tamamında

patojenik ya da olası patojenik bir mutasyon varyantı tanımlamıştır. Yalçın-tepe ve ark. (116) çalışmasında 26 GCK-MODY tanılı olgunun %92,30'unda GCK patojenik/olası patojenik mutasyon varyantı, %7,70'inde klinik önemi bilinmeyen varyant tespit etmiştir. Çalışmamızda GCK-MODY olgularından %23,80'inde patojenik mutasyon gözlenirken %76,20'sinde olası patojenik mutasyon gözlenmiş ancak klinik önemi bilinmeyen mutasyon tespit edilmemiştir. Patojenik mutasyonların %20'sinde delesyon, %80'inde missense mutasyonu gözlenirken olası patojenik mutasyonların tümünün missense tipi mutasyon olduğu tespit edilmiştir.

Stride ve ark. (147) yüksek kan glukozunun glukokinazı indüklediği ve bu nedenle GCK-MODY vakalarında mutasyonların ciddiyetine bakılmaksızın klinik fenotipin benzer olduğunu ifade etmiştir. Karşıt olarak Cuesta-Munoz ve ark. (148) mutasyon tipine bağlı olarak GCK-MODY'li hastalarda fenotipin önemli ölçüde farklılık gösterebileceğini belirtmiştir. Bolu ve ark. (134) da delesyon mutasyonu bulunan hastalarda APG'nin, diğer mutasyonlara sahip hastalardan önemli ölçüde yüksek olduğunu ifade etmiştir. Bu veri genotip ile fenotip arasında bir ilişki olduğunu ortaya koyan Cuesta-Munoz ve ark. (148) yaptıkları çalışmayla tutarlıdır. Çalışmamızda ise ilk başvuruda bakılan APG ve Hba1c değerlerinin tamamına yakınının GCK-MODY hastaları için beklenen aralıklarda olması, hiçbir hastada otoantikör pozitifliği saptanmaması, obez hasta bulunmaması, hastalarda diyabete bağlı komplikasyon gözlenmemesi farklı genetik mutasyonlarda benzer fenotipik özellik görüldüğünü belirten Stride ve ark. çalışmasını (147) destekler niteliktedir.

MODY gen analizinin yalnızca obez olmama, serum C-peptit düzeylerinin ölçülebilir seviyede olması, ailede 2-3 kuşak DM öyküsü bulunması, tanı anında ağır DM bulguları olmaması gibi MODY ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalara yapılması önerilmektedir (11). Yapılan çalışmalarda ülkemizde en sık GCK mutasyonu saptanmaktadır (10, 111, 112). Bu nedenle, MODY ön tanısı olan hastalarda önce GCK gen analizi, mutasyon saptanmaz ise HNF1A/HNF4A ve diğer gen analizleri planlanmalıdır (11). Bu duruma örnek olarak, Haliloğlu ve ark. (113) 54 Türk pediatrik vakadan oluşan kohortta 21 şüpheli GCK-MODY olgusunun 11'inde (%52) GCK mutasyonu tespit etmiş ve çalışmada GCK için gen analizinin sadece açlık kan şekeri 99-145 mg/dl (5.5-8.0 mmol/l), HbA1c düzeyi \leq %7,5 (58.5 mmol/mol) ve MODY hesaplayıcı skoru \geq %75 olan hastalarda

yapıldığını belirtilmiştir. Bu strateji ile %52 gibi yüksek bir GCK mutasyonu sıklığı tespit edilmiştir. Çalışmadaki 12 GCK-MODY'li hastanın 11'i tespit edildiğinden stratejinin etkili olduğu belirtilmiştir. Geriye kalan 43 hastadan ek olarak bir hastada GCK mutasyonu tanımlanmıştır ve bu olağandışı olgunun, tanı anında insülin tedavisi nedeniyle düşük bir MODY olasılık hesaplayıcı skoru (%15) mevcut olduğu belirtilmiştir (113). Çalışmamızda değerlendirilen hastaların da klinik ve laboratuvar bulgular doğrultusunda MODY genetik analizi çalışılarak tanı aldığı saptanmıştır.

GCK-MODY'nin doğru ve erken teşhisi, gereksiz tetkiklerden ve farmakolojik tedaviden kaçınmak için önemlidir (113). Li ve ark. (118) GCK-MODY'nin genetik olarak doğrulanması durumunda gereksiz ilaç tedavisinin sonlandırıldığını, ayrıca genetik tanının hastalığın klinik seyri ve uzun vadeli prognozunu tahminine, tedavi ve takip kararlarına yardımcı olacağını belirtmiştir. Çalışmamızda da bilgilerine erişilebilen 20 hastadan 8'ine geçmişte çeşitli tanılarla subkutan insülin tedavisi başlanması ve bu hastaların GCK-MODY tanısı aldıktan sonra diyet düzenlenmesi dışında erişkin dönem öncesinde tedavi ihtiyacının olmaması bu ifadeleri destekler niteliktedir.

Asemptomatik bir çocukta tesadüfi hiperglisemi ve DM açısından pozitif bir aile öyküsü mevcutsa bu durum bireyde her zaman T2DM gelişme olasılığını artıracaktır. Bu nedenle, çocuklarda klinik özelliklere dayalı olarak GCK-MODY ve T2DM'nin prediyabet fazını ayırt etmek güçtür. Ancak GCK mutasyonu için yapılacak genetik analiz, obez olmayan çocuklarda GCK-MODY'yi T2DM'nin prediyabet fazından ayırt etmek için oldukça önemlidir (118). Çalışmamızda da tesadüfi kan şekeri yüksekliği şikayeti ile başvuran ve tamamında ailede 3 kuşaktan en az 1 bireyde DM öyküsü bulunan ve obez olmayan 5 hastanın GCK-MODY tanısı aldığı görülmüştür.

Bir çocuğun GCK gen mutasyonuna sahip olduğu bilindiğinde, DM teşhisi konan diğer aile üyelerine GCK gen mutasyonu için genetik tarama önerilebilir (118). DM klinik ve laboratuvar bulguları olmayan aile bireyleri içinse başlangıçta genetik taramanın gereksiz olduğu söylenebilir. İlk adımda bakılacak olan APG ve HbA1c düzeylerinin normal aralıklarda olması durumunda GCK-MODY tanısı ekarte edilir (126). Bolu ve ark. (149) GCK geninde homozigot inaktive edici bir mutasyonla ilişkili PNDM gelişmiş, akraba ebeveynlere sahip bir hastanın annesinin GDM hastası olduğunu, babası ve iki erkek kardeşinde ise BAG

gözlendiğini ifade etmiştir. Hem ebeveynler hem de erkek kardeşlerde, GCK geninde heterozigot inaktive edici mutasyon bulunduğunu ortaya koymuştur (149). Bu sebeple bir bireyde GCK mutasyonu saptandığında halihazırda diyabet teşhisi konmuş tüm diğer aile bireylerinin de taranması gerekir (126, 149). Böylece GCK mutasyonu doğrulanırsa hastalar doğru tanı alabilir, varsa gereksiz antidiyabetik tedavi sonlandırılabilir ve klinik takipleri azaltılabilir (118). Çalışmamızda kardeş 3 olgudan 1'inin GCK-MODY tanısı almasıyla diğer iki kardeşten biri kusma şikayeti sonrası saptanan hiperglisemi nedeniyle tedavisiz olarak izlemdeyken yapılan genetik araştırma sonucunda GCK-MODY tanısı almıştır. Üçüncü kardeş ise asemptomatik dönemdeyken, GCK-MODY tanılı 2 kardeşi olması nedeniyle bakılan APG ve HbA1c düzeylerinin normalin üzerinde ve GCK-MODY için beklenen aralıklarda olması üzerine yapılan genetik çalışma sonucunda tanı almıştır. Benzer şekilde T1DM tanısı ile subkutan insülin tedavisi almakta olan kardeş 2 olgudan 1'i klinik ve laboratuvar şüphe sonucunda GCK-MODY tanısı almış ve bu nedenle kardeşinde de genetik tetkik çalışılarak her iki kardeşin de GCK-MODY tanısı alması sağlanmıştır. Bir diğer hastanın da GCK-MODY tanısı alması üzerine, T2DM tanısı ile izlenen babasından MODY şüphesi ile genetik tetkik çalışıldığı saptanmıştır. Bu veriler MODY tanısı alan olguların, hipergliseminin klinik ve laboratuvar bulguları saptanan, yanlış tanı alan ve yanlış tedavi uygulanan diğer aile bireylerinin de genetik tetkikler ile GCK-MODY tanısı alabileceğini, gereksiz tedavilerin önlenebileceğini göstermektedir. Glukoz metabolizma bozulukluğu bulunan 8 ebeveynden yalnızca 1'inde genetik tarama yapılmış olması da aile bireylerinde genetik taramanın yeterince yapılmadığına ve MODY ile ilgili bilgi ve farkındalık eksikliği olduğuna işaret etmektedir.

V. Hasta İzlemi

GCK-MODY'nin komplikasyonları ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur (110). Martin ve ark. (150) yaş ortalaması 22 olan, 33 GCK-MODY hastasının ortalama 11 yıllık izleminde OGTT, insülin sekresyonu ve duyarlılık indekslerini değerlendirmiş ve hastaların VKİ ile plazma glukozunun arttığını, insülin duyarlılığının azaldığını göstermişlerdir. Çalışmamızda hiçbir hastanın ilk başvuruda ve devam eden izleminde obezite gelişmediği gözlenmiştir. İlk başvuru sonrası izleminde 2 hastanın pediatrik dönemdeyken HbA1c düzeylerinin

%7,5'in üzerine yükseldiği ve diyete uyum sonrası beklenen aralığa gerilediği, 1 hastaya ise erişkin dönemde HbA1c düzeylerinin %7,5'in üzerine yükselmesi nedeniyle OAD başlandığı saptanmıştır. Bu bulgular Martin ve ark. (150) belirttiği gibi plazma glukoz artışı ve insülin duyarlılığında azalma ile açıklanabilir.

GCK-MODY olgularında, uzun süreli DM ile ilişkili, morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskinde artış olmadığı düşünülmektedir (110, 126). Bu hastalar hipergliseminin stabil olarak seyredeceği konusunda açıkça bilgilendirilmelidir ve vasküler komplikasyon riski düşük olduğu için takipleri diğer DM hastalarına göre daha az sıkı olabilir (8). GCK-MODY'li çocuklarda bilinen herhangi bir uzun vadeli yan etki olmaksızın yaşam boyu hafif stabil açlık hiperglisemisi olması beklenmektedir ancak, bu hastaların genel popülasyona benzer şekilde T1DM veya T2DM geliştirme riskine sahip olduğu unutulmamalıdır. Eğer hastalarda toplumda daha yaygın görülen bu DM tipleri gelişirse, glisemik seviyeler GCK-MODY'ye göre daha yüksek olacaktır (126). Bu durumda DM komplikasyonları riski artacak, ek tedavi yöntemleri ve daha sık takip gerekecektir. Bu nedenle GCK-MODY hastalarında HbA1c'nin yılda bir kez izlenmesi, GCK-MODY ile birliktelik gösteren T1DM veya T2DM tanılarının yalnızca HbA1c'nin tekrarlayan ölçümlerde %7,6'yı (GCK-MODY'deki %95 güven sınırları) aştığı zaman düşünülmesi önerilmektedir (116, 131).

Çalışmamızın limitasyonları arasında, çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle ebeveynlerden elde edilen anamnez bilgilerinde eksiklik ya da hata payı olabileceği, incelenen bazı laboratuvar tetkiklerinin tüm hastalarda çalışılmamış olması, çalışma popülasyonunun küçük olması, genetik tanının birden fazla merkezde yapılması nedeniyle başvuru ve genetik tanı arasında zaman kaybı yaşanması sayılabilir.

Sonuç olarak klinisyenler için GCK-MODY'nin T1DM ve T2DM'den klinik olarak ayırt edilmesi kolay değildir. Bu nedenle GCK-MODY tanısı konulamayan birçok hasta yanlış tanı ve tedavi alabilmektedir. GCK-MODY tüm DM olgularının çok küçük bir kısmını oluştursa da pediatri ve pediatrik endokrinoloji uzmanları tarafından, T1DM ve T2DM tanısı almış ancak atipik seyir gösteren hastalarda, otoantikör pozitifliği görülmeyen T1DM olgularında monogenik diyabetten şüphelenmeli ve uygun moleküler testler ile tanı doğrulanmalıdır. Bu yaklaşım olguların doğru tanı ve tedavi almasındaki en önemli basamaktır. Çalışmamızda

hastaların başvuru ve genetik tanı arasında ortalama 3,5 yıl zaman kaybettiği görülmüş olup bu durum GCK-MODY'ye yönelik farkındalığın yeterli seviyede olmadığını düşündürmüştür. GCK-MODY olgularına yönelik farkındalığın artırılması sayesinde sık rutin poliklinik ziyaretleri ve tetkikler, gereksiz tedaviler ve tüm bunlara bağlı maliyetler azaltılabilir. Bu durum hastalar ve aileleri üzerinde de olumlu etki yatacak, ayrıca benzer bulgular gösteren diğer aile bireylerinin saptanması ve genetik danışmanlık sayesinde taranmaları da mümkün olacaktır. MODY'nin en sık saptanan alt tiplerinden birisi GCK-MODY olmasına rağmen, Türkiye'deki GCK-MODY prevalansı tam olarak belirli değildir. Bu durum GCK-MODY'nin bilgi ve farkındalık eksikliği nedeniyle klinisyenler tarafından tanı olarak düşünülmemesi ve bu nedenle yeterli genetik çalışma yapılmaması ile ilişkilendirilebilir. Bu nedenle T1DM ve T2DM'ye klinik olarak tam uyum sağlamayan hiperglisemi bulgusu olan çocuklarda GCK-MODY ön tanı olarak düşünülerek GCK gen mutasyonu araştırılmalıdır. Ek olarak GCK-MODY tanısı ile izlemde olan hastalarda da T1DM ya da T2DM ve buna bağlı mikrovasküler ya da makrovasküler komplikasyonlar gelişebileceği unutulmamalı, GCK-MODY tanılı hastalara yıllık HbA1c izlemi yapılmalıdır.

Çalışmamız, Türk pediatrik popülasyonunda en yaygın MODY alt tipi olan GCK-MODY ile ilgili klinik, laboratuvar ve genetik bulgular hakkında veri sağlamaktadır. Tesadüfi kan şekeri yüksekliğinin GCK-MODY tanısında önemli bir bulgu olduğunu göstermekte, klinik özelliklerin kullanılmasıyla yüksek GCK-MODY olasılığına sahip hastaların belirlenmesi ve genetik tarama için yönlendirilmesinin önemine dikkat çekmektedir. GCK-MODY tanılı çocukların ailelerinde DM öyküsü veya OAD kullanımı olmasına rağmen GCK-MODY için genetik tarama yapılmadığını ve taramanın bu bireyler için önemini vurgulamakta, ayrıca hafif derecede yüksek kan şekeri ve HbA1c'si olan ve ailede hiperglisemi öyküsü olan genç yaşta DM tanısı alan hastalarda, GCK-MODY'yi diğer DM türlerinden daha erken ayırt etmek için genetik taramanın önemine dikkat çekmektedir. Bu bilgilerden yola çıkacak çalışmamızın GCK-MODY olgularının tanı, tedavi, takip ve genetik danışmanlık konularına katkı sağlayacağı, ayrıca gelecekte daha geniş ve farklı çalışma popülasyonlarında yapılacak olan daha çok çalışmanın, GCK-MODY ile ilgili mevcut bilgilerin daha fazla aydınlatılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Henzen C. Monogenic diabetes mellitus due to defects in insulin secretion. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13690.
2. Mughal SA, Thanabalasingham G, Owen KR. Biomarkers currently used for the diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Manage*. 2013(b);3(1):71-80.
3. Firdous P, Nissar K, Ali S, Ganai BA, Shabir U, Hassan T, Masoodi SR. Genetic testing of maturity-onset diabetes of the young current status and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:253.
4. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, Greenbaum CJ, Imperatore G, Lawrence JM, Marcovina SM, Mayer-Davis E, Rodriguez BL, Steck AK, Williams DE, Hattersley AT; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055-62.
5. Nyunt O, Wu JY, McGown IN, Harris M, Huynh T, Leong GM, Cowley DM, Cotterill AM. Investigating maturity onset diabetes of the young. *Clin Biochem Rev*. 2009;30(2):67-74.
6. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(5):403-15.
7. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-8.
8. Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C. Searching for maturity-onset diabetes of the young (MODY): when and what for? *Can J Diabetes*. 2016;40(5):455-61.
9. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*. 2008;29(3):254-64.

10. Gökşen D, Yeşilkaya E, Özen S, Kor Y, Eren E, Korkmaz Ö, Berberoğlu M, Karagüzel G, Er E, Abacı A, Evliyaoğlu O, Akbaş ED, Ünal E, Bolu S, Nalbantoğlu Ö, Anık A, Tayfun M, Büyükinan M, Abalı S, Can Yılmaz G, Kor D, Söbü E, Şıklar Z, Polat R, Darcan Ş. Molecular diagnosis of monogenic diabetes and their clinical/laboratory features in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021;13(4):433-8.
11. Aycan Z (edt), Çocukluk çağı diyabeti tanı ve tedavi rehberi. İstanbul, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği: 2018
12. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009;12:3-12.
13. The International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes atlas 8th edition*, 2017.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(1):81-90.
15. Dinççağ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. *Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği.* 2011;18:181-223
16. Zajac J, Shrestha A, Patel P, Poretsky L. The main events in the history of diabetes mellitus. In: Poretsky L. (eds) *Principles of diabetes mellitus.* 2nd edition. Boston: Springer; 2010. 3-16
17. Harikumar K, Kishore Kumar B, Hemalatha GJ, Bharath Kumar M, Fransis S. and Lado S. A Review on diabetes mellitus. *Int J Of Novel Trends In Pharm Sci.* 2014;4(6):201-17.
18. World Health Organization (WHO). *Global report on diabetes*, 2016.
19. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040.* *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
20. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççağ N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in

- Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
21. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
 22. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, Türker T, Akgül Ö, Saldır M, Kılıçaslan H, Açıkkel C, Craig ME. First report on the nationwide incidence and prevalence of type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med*. 2017;34(3):405-10.
 23. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, Craig ME. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(27):7-19.
 24. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve gözlem klavuzu-2020.
 25. Dods RF, Bolmey C. Glycosylated hemoglobin assay and oral glucose tolerance test compared for detection of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 1979;25(5):764-8.
 26. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(1):106-8.
 27. Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, Ekblom A, Marcus C, Holl RW. Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(1):40-5.
 28. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2006.
 29. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016;59(1):13-20.

30. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(20):4-17.
31. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, Holl RW. DPV-Wiss initiative of the German working group for paediatric diabetology and phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med*. 2009;26(5):466-73.
32. American Diabetes Association. 2. classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):13-28.
33. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):475-87.
34. Uygur MM, Yavuz DG. Diyabet tanısı ve sınıflandırılması. *Turkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics*3. 2017;3:120-9.
35. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the patient with MODY-monogenic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):237-50.
36. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 13th edition. Philadelphia: Saunders; 2015.
37. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(2):19-39.
38. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong's review of medical physiology. 25th edition. Newyork: McGraw Hill Medical Books 2018.
39. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: the insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):972-9.

40. Piero MN, Nzaro GM, Njagi JM. Diabetes mellitus-a devastating metabolic disorder. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2015;4(40):1-7.
41. Gallo de Moraes A, Surani S. Effects of diabetic ketoacidosis in the respiratory system. *World J Diabetes*. 2019;10(1):16-22.
42. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-74.
43. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, DiMeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res*. 2014;164(2):110-21.
44. van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev*. 2011;91(1):79-118.
45. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine*. 2010;38(11):602-6.
46. Siddiqui K, Musambil M, Nazir N. Maturity onset diabetes of the young (MODY)-history, first case reports and recent advances. *Gene*. 2015;555(1):66-71.
47. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473-9.
48. Sperling M (eds), Weinzimmer SA, Tamborlane W. *Pediatric endocrinology*. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 2014.
49. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Marcovina S, Pettitt DJ, Pihoker C, Saydah S, Wagenknecht L; SEARCH for diabetes in youth study. Incidence trends

- of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419-29.
50. Gong C, Meng X, Saenger P, Wu D, Cao B, Wu D, Wei L. Trends in the incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Beijing based on hospitalization data from 1995 to 2010. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(5):328-34.
 51. Demirbilek H, Özbek MN, Baran RT. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Turkish children from the southeastern region of the country: a regional report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(2):98-103.
 52. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, Urakami T, Wong J, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(27):28-46.
 53. Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4047-58.
 54. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep*. 2014;14(8):508.
 55. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, Castano L, Carlsson A, Raile K, Chi DV, Ellard S, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(27):47-63.
 56. 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.
 57. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1878-84.
 58. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med*. 1974;43(170):339-57.
 59. Nakhla M, Polychronakos C. Monogenic and other unusual causes of diabetes mellitus. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1637-50.

60. Demirci D, Gül N, Tütüncü Y, Öztürk O, et al. MODY3 hastalarında HNF1A geni rs1169288 (A>C) mutasyonunun etkilerinin araştırılması. Haliç Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi 2018;1:27-43
61. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corrall RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. Diabet Med. 2000;17(7):543-5.
62. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, Fajans SS, Signorini S, Stoffel M, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). Nature. 1996;384(6608):458-60.
63. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, Southam L, Cox RD, Lathrop GM, Boriraj VV, Chen X, Cox NJ, Oda Y, Yano H, Le Beau MM, Yamada S, Nishigori H, Takeda J, Fajans SS, Hattersley AT, Iwasaki N, Hansen T, Pedersen O, Polonsky KS, Bell GI, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). Nature. 1996;384(6608):455-8.
64. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. Nat Genet. 1997;17(2):138-9.
65. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. Diabetologia. 2008;51(4):546-53.
66. Kim SH. Maturity-onset diabetes of the young: what do clinicians need to know. Diabetes Metab J. 2015;39(6):468-77.
67. Johansson S, Irgens H, Chudasama KK, Molnes J, Aerts J, Roque FS, Jonassen I, Levy S, Lima K, Knappskog PM, Bell GI, Molven A, Njølstad PR. Exome sequencing and genetic testing for MODY. PLoS One. 2012;7(5):e38050.

68. Panzram G, Adolph W. Heterogeneity of maturity onset diabetes at young age (MODY). *Lancet*. 1981;2(8253):986.
69. 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.
70. Juszczak A, Owen K. Identifying subtypes of monogenic diabetes. *Diabetes Management*. 2014;4(1):49-61.
71. Özerkan E, Can ğ, Özhan B, Kanık A, et al. A rare type of diabetes mellitus in childhood. *SSK Tepecik Hast Derg*. 2003;13(2):105-8.
72. Davis TM, Makepeace AE, Ellard S, Colclough K, Peters K, Hattersley A, Davis WA. The prevalence of monogenic diabetes in Australia: the fremantle diabetes study phase II. *Med J Aust*. 2017;207(8):344-7.
73. Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, Sztromwasser P, Aukrust I, Juliusson PB, Søvik O, Levy S, Skrivarhaug T, Joner G, Molven A, Johansson S, Njølstad PR. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2017;60(4):625-35.
74. Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhtshneider EV, Klimontov VV, Koroleva EA, Myakina NE, Voevoda MI. ABCC8-related maturity-onset diabetes of the young (MODY12): clinical features and treatment perspective. *Diabetes Ther*. 2016;7(3):591-600.
75. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Bmj*. 2011;343:d6044.
76. Covanțev S, Chiriac A, Perciuleac L, Zozina V. Maturity onset diabetes of the young: diagnosis and treatment options. *Russian Open Medical Journal* 2016;5(4):e0402.
77. Amed S, Oram R. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): making the right diagnosis to optimize treatment. *Can J Diabetes*. 2016;40(5):449-54.
78. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can

- be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1230-6.
79. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, Shields B, Shepherd M, Bingley P, Williams A, Hattersley AT, Ellard S. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(9):1028-33.
 80. Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM. *Joslin's diabetes mellitus*. C. Ronald Kahn at Al. (eds). Chapter 22: Genetics of type 2 diabetes. 14th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. 371-92.
 81. Sargin, M., Sengul, A., Salman, S., Karsidag, K., Ozer, E., Salman, F. & Yilmaz, M.T. Is genetic density a key determinant of age-at-onset in type 2 diabetes? *Diabetologia*. 1998;41(1):A108-A108).
 82. Juszcak A, Pryse R, Schuman A, Owen KR. When to consider a diagnosis of MODY at the presentation of diabetes: aetiology matters for correct management. *Br J Gen Pract*. 2016;66(647):e457-9.
 83. Borowiec M, Liew CW, Thompson R, Boonyasrisawat W, Hu J, Mlynarski WM, El Khattabi I, Kim SH, Marselli L, Rich SS, Krolewski AS, Bonner-Weir S, Sharma A, Sale M, Mychaleckyj JC, Kulkarni RN, Doria A. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(34):14460-5.
 84. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B, Shepherd MH, Hussain K, Kapoor RR, Malecki M, MacDonald MJ, Støy J, Steiner DF, Philipson LH, Bell GI; Neonatal Diabetes International Collaborative Group, Hattersley AT, Ellard S. 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.
 85. Nair VV, Chapla A, Arulappan N, Thomas N. Molecular diagnosis of maturity onset diabetes of the young in India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3):430-41.

86. Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, Ludovico O, Buranasupkajorn P, Mazza T, Hastings T, Milano T, Morini E, Mercuri L, Bailetti D, Mendonca C, Alberico F, Basile G, Romani M, Miccinilli E, Pizzuti A, Carella M, Barbetti F, Pascarella S, Marchetti P, Trischitta V, Di Paola R, Doria A. Loss-of-function mutations in APPL1 in familial diabetes mellitus. *Am J Hum Genet.* 2015;97(1):177-85.
87. Winter WE. Molecular and biochemical analysis of the MODY syndromes. *Pediatr Diabetes.* 2000;1(2):88-117.
88. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic diabetes in pregnancy cohort. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1230-6.
89. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(4):422-6.
90. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001;345(13):971-80.
91. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia.* 2014;57(1):54-6.
92. Chandra V, Huang P, Potluri N, Wu D, Kim Y, Rastinejad F. Multidomain integration in the structure of the HNF-4 α nuclear receptor complex. *Nature.* 2013;495(7441):394-8.
93. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities. *Diabetes.* 2010;59(9):2326-31.
94. Vaxillaire M, Bonnefond A, Froguel P. The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(2):171-87.

95. Jo W, Endo M, Ishizu K, Nakamura A, Tajima T. A novel PAX4 mutation in a Japanese patient with maturity-onset diabetes of the young. *Tohoku J Exp Med.* 2011;223(2):113-8.
96. Pugliese A, Miceli D. The insulin gene in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18(1):13-25.
97. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L, Marre M, Balkau B, Fajardy I, Vambergue A, Vatin V, Delplanque J, Le Guilcher D, De Graeve F, Lecoeur C, Sand O, Vaxillaire M, Froguel P. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One.* 2012;7(6):e37423.
98. Deepa SS, Dong LQ. APPL1: role in adiponectin signaling and beyond. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(1):22-36.
99. Darandeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E (eds). *Çocuk endokrinolojisi ve diyabet. İkinci baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021.*
100. Yurdakök M (eds). *Yurdakök pediatri. Birinci baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017.*
101. Huges HK, Kahl LK (eds). *The harriet line handbook. 21th edition. Amsterdam: Elsevier; 2018.*
102. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K (eds). *Temel pediatri. İkinci baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2020.*
103. <https://varsome.com> accessed:15.10.2021.
104. Mota AJ, Brüggemann S, Costa FF. MODY 2: mutation identification and molecular ancestry in a Brazilian family. *Gene.* 2013;512(2):486-91.
105. Kavvoura FK, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012-2013;10(2):234-42.
106. Pruhova S, Ek J, Lebl J, Sumnik Z, Saudek F, Andel M, Pedersen O, Hansen T. 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.
107. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, Massa O, Minuto N, Iafusco D, Bellanné-Chantelot C, Frongia AP, Toni S, Meschi F, Cerutti F, Barbetti F; Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) Study Group. 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.
 108. Massa O, Meschi F, Cuesta-Munoz A, Caumo A, Cerutti F, Toni S, Cherubini V, Guazzarotti L, Sulli N, Matschinsky FM, Lorini R, Iafusco D, Barbetti F; Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP). 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.
 109. Chèvre JC, Hani EH, Boutin P, Vaxillaire M, Blanché H, Vionnet N, Pardini VC, Timsit J, Larger E, Charpentier G, Beckers D, Maes M, Bellanné-Chantelot C, Velho G, Froguel P. Mutation screening in 18 Caucasian families suggest the existence of other MODY genes. *Diabetologia*. 1998;41(9):1017-23.
 110. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanné-Chantelot C, Ellard S, Gloyn AL. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*. 2009;30(11):1512-26.
 111. Ağladioğlu SY, Aycan Z, Çetinkaya S, Baş VN, Önder A, Peltek Kendirci HN, Doğan H, Ceylaner S. Maturity onset diabetes of youth (MODY) in Turkish children: sequence analysis of 11 causative genes by next generation sequencing. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(4):487-96.
 112. Haliloğlu B, Abalı S, Buğrul F, Çelik E, Baş S, Atay Z, Güran T, Turan S, Bereket A. The Distribution of different types of diabetes in childhood:

- a single center experience. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(2):125-30.
113. Haliloglu B, Hysenaj G, Atay Z, Guran T, Abalı S, Turan S, Bereket A, Ellard S. GCK gene mutations are a common cause of childhood-onset MODY (maturity-onset diabetes of the young) in Turkey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(3):393-9.
 114. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: time for action. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):110.
 115. Karaoglan M, Nacarkahya G. Clinical and laboratory clues of maturity-onset diabetes of the young and determination of association with molecular diagnosis. *J Diabetes*. 2021;13(2):154-63.
 116. Yalçıntepe S, Özgüç Çömlek F, Gürkan H, Demir S, Atlı Eİ, Atlı E, Eker D, Tütüncüler Kökenli F. The application of next generation sequencing maturity onset diabetes of the young gene panel in Turkish patients from Trakya region. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;13(3):320-31.
 117. Feigerlová E, Pruhová S, Dittertová L, Lebl J, Pinterová D, Kolostová K, Cerná M, Pedersen O, Hansen T. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2006;165(7):446-52.
 118. Li X, Ting TH, Sheng H, Liang CL, Shao Y, Jiang M, Xu A, Lin Y, Liu L. Genetic and clinical characteristics of Chinese children with Glucokinase-maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY). *BMC Pediatr*. 2018;18(1):101.
 119. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Sarı E, Yeşilkaya E, Korkmaz HA, Demir K, Altıncık A, Tuhan HÜ, Kızıldağ S, Özkan B, Ceylaner S, Böber E. Molecular diagnosis of maturity-onset diabetes of the young (MODY) in Turkish children by using targeted next-generation sequencing. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11-12):1265-71.
 120. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset

- diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat.* 2013;34(5):669-85.
121. Shields BM, Peters JL, Cooper C, Lowe J, Knight BA, Powell RJ, Jones A, Hyde CJ, Hattersley AT. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open.* 2015;5(11):e009088.
 122. Özcebe H, Bosi ATB; Özkan S, Yardım N (eds). Türkiye Çocukluk Çağı (7-8 Yaş) Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR), 2013. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Milli Eğitim Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 920. Sistem Ofset, Ankara, 2014. ISBN: 978-975-590-494-8.
 123. Özcebe H, Bosi TB, Yardım N ve ark.; Özcebe H, Bosi TB, Yardım MS ve ark. (eds). Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul İkinci Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması: COSI-TUR 2016. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Milli Eğitim Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi. Sağlık Bakanlığı. Yayın No: 1080. Efe Matbaacılık, Ankara 2017. ISBN: 978-975-590-658-4.
 124. Olaya B, Moneta MV, Pez O, Bitfoi A, Carta MG, Eke C, Goelitz D, Keyes KM, Kuijpers R, Lesinskiene S, Mihova Z, Otten R, Fermanian C, Haro JM, Kovess V. Country-level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children: a cross-sectional study in seven European countries. *BMC Public Health.* 2015;15:475.
 125. Ping Xiao Y, Hua Xu X, Lan Fang Y, Jiang L, Chen C, Liang L, Lin Wang C. GCK mutations in Chinese MODY2 patients: a family pedigree report and review of Chinese literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(8):959-64
 126. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, Hattersley AT. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1383-92.

127. Lu M, Li C. Nutrient sensing in pancreatic islets: lessons from congenital hyperinsulinism and monogenic diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411(1):65-82.
128. American Diabetes Association. 2. classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(1):14-31.
129. Zhou Y, Wang S, Wu J, Dong J, Liao L. MODY2 in Asia: analysis of GCK mutations and clinical characteristics. *Endocr Connect.* 2020;9(5):471-8.
130. Prisco F, Iafusco D, Franzese A, Sulli N, Barbetti F. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of "neonatal diabetes"? *Diabetologia.* 2000;43(10):1331-2.
131. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S, Murphy R, Shepherd M, Colclough K, Hattersley AT, Shields BM. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. *PLoS One.* 2013;8(6):e65326.
132. Fajans SS, Bell GI. Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees. *Diabetologia.* 2006;49(5):1106-8.
133. Velho G, Blanché H, Vaxillaire M, Bellanné-Chantelot C, Pardini VC, Timsit J, Passa P, Deschamps I, Robert JJ, Weber IT, Marotta D, Pilkis SJ, Lipkind GM, Bell GI, Froguel P. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia.* 1997;40(2):217-24.
134. Bolu S, Eroz R, Dogan M, Arslanoglu I, Dundar I. Genotype-phenotype characteristics of Turkish children with glucokinase mutations associated maturity-onset diabetes of the young. *Indian Pediatr.* 2020;57(11):1037-9.
135. Tfayli H, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Phenotypic type 2 diabetes in obese youth: insulin sensitivity and secretion in islet cell antibody-negative versus -positive patients. *Diabetes.* 2009;58(3):738-44.

136. Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:50.
137. Hawa M, Rowe R, Lan MS, Notkins AL, Pozzilli P, Christie MR, Leslie RD. Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase-like molecule in predicting type 1 diabetes. *Diabetes.* 1997;46(8):1270-5.
138. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJ, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EA. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes.* 1997;46(11):1701-10.
139. Gorus FK, Goubert P, Semakula C, Vandewalle CL, De Schepper J, Scheen A, Christie MR, Pipeleers DG. IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetologia.* 1997;40(1):95-9.
140. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, Krischer JP, Skyler JS, Jackson R, Yu L, Palmer JP, Schatz D, Eisenbarth G; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2269-74.
141. Fousteri G, Ippolito E, Ahmed R, Hamad ARA. Beta-cell specific autoantibodies: are they just an indicator of type 1 diabetes? *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(3):322-9.
142. Leslie RD, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1999;42(1):3-14.
143. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GCK>
144. Valentínová L, Beer NL, Staník J, Tribble ND, van de Bunt M, Hučková M, Barrett A, Klimeš I, Gašperíková D, Gloyn AL. Identification and functional characterisation of novel glucokinase mutations causing maturity-onset diabetes of the young in Slovakia. *PLoS One.* 2012;7(4):e34541.
145. Aykut A, Karaca E, Onay H, Gökşen D, Çetinkalp Ş, Eren E, Ersoy B, Çakır EP, Büyükinan M, Kara C, Anık A, Kirel B, Özen S, Atik T, Darcan

- Ş, Özkınay F. Analysis of the GCK gene in 79 MODY type 2 patients: A multicenter Turkish study, mutation profile and description of twenty novel mutations. *Gene*. 2018;641:186-9.
146. Ateş EA, Üstay Ö, Polat H, Apaydın T, Elbasan O, Yıldırım Ö, Güney Aİ. Genetic and clinical characterization of patients with maturity-onset of diabetes of the young (MODY): identification of novel variations. *Balkan Med J*. 2021;38(5):272-7.
147. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njølstad PR, Hansen T, Costa A, Conget I, Pedersen O, Søvik O, Lorini R, Groop L, Froguel P, Hattersley AT. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*. 2002;45(3):427-35.
148. Cuesta-Muñoz AL, Tuomi T, Cobo-Vuilleumier N, Koskela H, Odili S, Stride A, Buettger C, Otonkoski T, Froguel P, Grimsby J, Garcia-Gimeno M, Matschinsky FM. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY). *Diabetes Care*. 2010;33(2):290-2.
149. Bolu S, Eröz R, Doğan M, Arslanoğlu İ, Uzun H, Timur F. A family with novel homozygous deletion mutation (c.1255delT; p.Phe419Serfs*12) in the glucokinase gene, which is a rare cause of permanent neonatal diabetes mellitus. *Turk Pediatri Ars*. 2020;55(4):434-7.
150. Martin D, Bellanné-Chantelot C, Deschamps I, Froguel P, Robert JJ, Velho G. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes Care*. 2008;31(7):1321-3.

EKLER

EK-1: KISALTMALAR

25-OH D vit	Hidroksi vitamin D
ABCC8	ATP bağımlı K kanalı SUR1 subuniti
ACMG	Amerikan Tıbbi Genetik ve Genom Üniversitesi
Akt	Protein kinaz B
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
antiTG	Anti-tiroglobulin
antiTPO	Anti-tiroid peroksidaz
APG	Açlık plazma glukozu
APPL1	PH domain etkileşimli fosfotirozin ve lösin fermuarlı adaptör protein 1
AST	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenozin trifosfat
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	glukoz toleransı
BLK	B-Lenfosit Kinaz
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CEL	Karbonil ester lipaz
CMIA	Kemilüminesan mikropartikül immünolojik test
Cr	Kreatinin
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EIF2AK3	Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 3
ELISA	Enzim ilişkili immun test
FOXP3	Forkhead box3
GATA6	GATA bağlayıcı faktör-6

GAD	Glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor
GCK	Glukokinaz
GDM	Gestasyonel diyabet
GLUT	Glukoz taşıyıcı
H	Hidrojen
HbA1c	Glikozillenmiş hemoglobülin A1c
HCO ₃	Bikarbonat
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HGMD	The Human Gene Mutation Database
HLA	İnsan lökosit antijeni
HNF1A	Hepatosit nükleer faktör 1A
HNF1B	Hepatosit nükleer faktör-1B
HNF4A	Hepatosit nükleer faktör 4A
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
hsCRP	Yüksek duyarlılıklı C reaktif proteini
IA-2	İnsülinoma ile ilişkili otoantikolar
IAA	İnsülin otoantikor
ICA	Pankreas Anti Adacık Antikor
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFA	İmmün floresan antikor
INS	İnsülin
IPF	İnsülin promotor faktör
ISPAD	Uluslararası Pediatrik ve Adölesan Diyabet Topluluğu
IU	İnternasyonal ünite
K	Potasyum
KCNJ11	ATP bağımlı K kanalı Kir6.2 subuniti
Kir6.2	İçeri yönlendirici potasyum iyon kanalı
KLF-11	Kruppel benzeri faktör 11
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MAPPS	Çok açılı polarize saçılım separasyonu
mIU	Miliinternasyonal ünite
ml	Mililitre

MODY	Gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet
MÖ	Milattan önce
MS	Milattan sonra
mU	Miliünite
Na	Sodyum
NDM	Neonatal diabetes mellitus
NEUROD1	Nörojenik farklılaşma faktörü 1
ng	Nanogram
NH ₄ ⁺	Amonyum
nmol	Nanomol
OAD	Oral antidiyabetik ilaç
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
P	Fosfat
PAX-4	Paired Box Gene 4
PDX1	Pankreas/duodenum homeobox protein 1
PIK3R1	Fosfotidilinositol-3 kinaz düzenleyici subunit 1
PLAGL1	Çinko parmak protein
Plt	Trombosit
pmol	Pikomol
PNDM	Kalıcı neonatal diabetes mellitus
PPAR	Peroksizom proliferatör aktive reseptör
PTH	Parathormon
SDS	Standart deviasyon skoru
sT4	Tiroksin
SUR	Sülfonil-üre reseptörü 1'in SUR
T1DM	Tip 1 diabetes mellitus
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus
TCF	T hücre faktörü
TNDM	Geçici neonatal diabetes mellitus
TSH	Tiroid stimülan hormon
COSI-TUR	Türkiye Çocukluk Çağı (İlkokul 2. Sınıf Öğrencileri) Şişmanlık Araştırması

TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
UCPCR	C-peptit kreatinin oranı
U	Ünite
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
Wbc	Kan total lökosit
ZnT8	Adacık spesifik çinko taşıyıcı 8

EK-2: ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1: Pankreas β hücresinden insülin sekresyonu	16
Şekil-2: Monogenik diyabet ve neonatal diyabete neden olan genlerin lokasyonları ve pankreas β hücresinde etkilenen proteinler.....	23
Şekil-3: Hastalarda tespit edilen GCK genine ait mutasyon çeşitleri	65

EK-3: TABLO DİZİNİ

Tablo-1: IDF Diyabet Atlası Küresel Tahminleri (2017 – 2045 yılı).....	5
Tablo-2: Glukoz metabolizma bozuklukları için plazma glukozu referans değerleri.....	9
Tablo-3: Diyabet sınıflandırması.	10
Tablo-4: T1DM evreleri.	18
Tablo-5: Bugüne kadar MODY'e sebep olduğu ortaya konmuş olan genler ve MODY alt tiplerinin sıklığı.....	27
Tablo-6: DM tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri.....	35
Tablo-7: MODY alt tiplerinin genetik altyapısı ve klinik özellikleri.....	36
Tablo-8: Hastaların (n=21) demografik ve oksolojik özellikleri.	58
Tablo-9: Hastaların tanı anındaki laboratuvar özellikleri.....	62
Tablo-10: Hastaların klinik ve genetik özellikleri.....	69
Tablo-11: İzlem sürecinde hastalara ait oksolojik veriler.	72

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlama, yürütme ve değerlendirmesine kadar tüm süreçte bana rehberlik eden, yapıcı geri bildirimlerle beni destekleyen, her zaman özverili ve sabırlı yaklaşımını hissettiğim, kapısını her çaldığımda kaygılarımdan arındıran değerli tez hocam sayın Doç. Dr. Erdal Eren'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca, hekimlik ahlakı, tıp etiği konusunda çok şey öğrendiğim ve pediatri eğitimimde üzerimde çok emeği bulunan değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nilgün Köksal'a, yardımsever ve ılımlı yaklaşımları ile hastaya yaklaşım, çalışma disiplini ve ahlakı ile bana çok katkıları olan ve desteğini esirgemeyen tüm hocalarıma, beraber çalışma imkanı bulduğum yandal uzmanlarıma,

Zor çalışma şartlarını, birbirimize olan kardeşliğimizle, sevgimizle, desteğimiz ile atlattığımız eş kıdem arkadaşlarıma ve birlikte çalıştığım tüm asistan, intern, hemşire, personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında üstümde emeği olan, sevgisini ve desteğini esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan annem Necla TULA'ya ve babam Hüseyin TULA'ya

En içten teşekkürü bir borç bilirim...

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Burak TULA

Doğum tarihi : [REDACTED]

Doğum yeri : [REDACTED]

Medeni hali : Bekar

Uyruğu : T.C

Eğitim

İlkokul: Namık Kemal İlköğretim Okulu (2005)

Lise: Adem Tolunay Anadolu Lisesi (2009)

Lisans: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (2016)

Yabancı Dil Bilgisi

İngilizce (YDS 2013)

Mesleki/Akademik Deneyim

Şarkikaraağaç Toplum Sağlığı Merkezi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

A) Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Sunulan Poster

Bildiriler

1) Restriktif Perikardit Olgusu Sunumu, 14. Uludağ Pediatri Kış Kongresi, Bursa, 2018

2) Leberin Herediter Optik Nöropatisi Ve Distoni, 15. Uludağ Pediatri Kış Kongresi, Bursa, 2019

B) Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Sunulan Sözlü

Bildiriler

1) Mevsimsel Grip Aşısını Tanıyor Muyuz?, 34. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi, Muğla- Marmaris, 2019