

**Review**

***A case report of a patient with Maturity-Onset Diabetes of the Young type 9***

Daniel Zamanfar<sup>1\*</sup>, Elham keyhanian<sup>2</sup>, Bahare mehdipour fomeshi<sup>3</sup>

1. Assistant Professor, Pediatric Endocrinologist, Diabetes Research Center of Mazandaran, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2. Resident of Department of Pediatric, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

3. Medical Engineer, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

\*. Corresponding Author: E-mail: danielzamanfar@ymail.com

(Received 10 January 2020; Accepted 7 March 2020)

---

***Abstract***

Monogenic diabetes mellitus is a heterogeneous group of single-gene disorders that lead to diabetes. Maturity-Onset Diabetes of the Young is the most common type of monogenic diabetes, usually inherited as autosomal dominant or recessive. The prevalence of this type of diabetes starting at a young age is extremely rare. The present study is a report of an eleven year old boy with MODY. The patient is currently on a diet and MDI diet And his illness was in control.

Keywords: Case Report, Monogenic Diabetes, Adolescence, Diabetes.

**ClinExc 2019; 9(3):(43-48)(Persian).**

## گزارش یک مورد بیمار مبتلا به دیابت مونوژنیک با شروع در جوانی نوع ۹

دانیل زمانفر<sup>۱\*</sup>، الهام کیهانیان<sup>۲</sup>، بهاره مهدی پور فومشی<sup>۳</sup>

### چکیده

دیابت مونوژنیک یک گروه هتروژن از اختلالات تک ژنی است که منجر به دیابت می‌شود. MODY شایع‌ترین نوع دیابت مونوژنیک بوده که معمولاً به صورت اتوزوم غالب یا مغلوب به ارث می‌رسد. شیوع این نوع دیابت با شروع در دوره جوانی بسیار نادر است. براین اساس مطالعه حاضر گزارش پسر یازده ساله مبتلا به دیابت از نوع MODY می‌باشد. در حال حاضر بیمار تحت درمان با رژیم غذایی و رژیم MDI است و بیماری وی در کنترل بوده است.

**واژه‌های کلیدی:** گزارش مورد، دیابت مونوژنیک، جوانی، دیابت.

### مقدمه

نشود (۳-۵). به واقع این بیماری ناشی از تغییر در یک ژن بوده که در عملکرد، تنظیم و تکامل سلول بتا پانکراس، دریافت گلوکز و تنظیم انسولین نقش دارد (۶). لازم به ذکر است که در جمعیت‌های خاص شیوع MODY متفاوت گزارش شده است (۷-۸). در کشورهای توسعه یافته ۱-۲ درصد می‌باشد (۹). در انگلیس ۸۰ درصد از بیماران MODY به‌عنوان دیابت نوع یک و دو تشخیص داده می‌شوند (۱۰). کمترین شیوع MODY در کانادا که ۰/۶ از هر ۱۰۰۰۰ نفر و بالاترین شیوع MODY در بیماران هندی آسیایی بوده است (۱۱-۱۵). در واقع تمرکز بر روی شناسایی موارد MODY در تمام موارد خانوادگی ضروری است زیرا در برخی از اقوام بین دیابت نوع دو جوانان و MODY هم‌پوشانی وجود دارد و تشخیص را مبهم می‌کند.

دیابت مونوژنیک یک گروه هتروژن از اختلالات تک ژنی است که منجر به دیابت می‌شود. تشخیص آن به پیش‌بینی عامل خطر ابتلا به بیماری در یک خانواده کمک می‌کند و جهت تعدیل درمان در تعداد قابل توجهی از بیماران و برای پیش‌گیری از عوارض مزمن دیابت با درمان مناسب ضروری است. MODY شایع‌ترین نوع دیابت مونوژنیک بوده که معمولاً به صورت اتوزوم غالب یا مغلوب به ارث می‌رسد (۱). دیابت نوزادی یکی از فرم‌های دیابت مونوژنیک است که قبل از ۶ ماهگی ظاهر می‌یابد (۲). شیوع دیابت با شروع در دوره جوانی (MODY) بسیار نادر است و ناشی از نوعی اختلال عملکرد در سلول‌های B پانکراس می‌باشد و میزان فراوانی آن ۱/۲ درصد از کل بیماران مبتلا به دیابت می‌باشد که با شروع هیپرگلیسمی در قبل از ۲۵ سالگی و الگوی توارثی اتوزومال غالب مشخص می‌شود. به دلیل هم‌پوشانی بالینی دیابت نوع یک و دو ممکن است به اشتباه MODY تشخیص داده

۱. عضو هیئت علمی غدد درون‌ریز کودکان، مرکز تحقیقات دیابت مازندران، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۲. رزیدنت گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۳. مهندس پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

\* نویسنده مسئول: ساری، بلوار پاسداران، مرکز آموزشی و درمانی بوعلی سینا، مرکز تحقیقات دیابت

E-mail: danielzamanfar@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۱۱/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۲۶

آنتی‌بادی‌های اختصاصی<sup>۵</sup> anti-GAD و ICA و IAA<sup>۶</sup> و IA2<sup>۷</sup> با هدف تأیید یا رد تشخیص دیابت شیرین نوع یک به‌عنوان شایع‌ترین نوع دیابت در کودکان چک شدند که فقط تیترا آنتی‌بادی IAA ۸ unit/ml بوده است. سطح c-peptide بیمار که در دو نوبت چک شد کمتر از ۰/۰۱ بوده است. بررسی از نظر پروفایل لیپید میزان LDL(low-density cholesterol)=211mg/dl HDL(high-density lipoprotein)=114mg/dl Hb A1C=9.8 و TG=225mg/dl dipoprotein)=52mg/dl داشته و در تکرار مکرر A1C روند افزایش‌یابنده داشته است و آخرین نوبت برابر ۱۳ بوده است. در ضمن در ادیومتری انجام‌شده به دلیل گزارش جهش در ژن مربوط به سندرم ولفرام که از یافته‌های همراه آن کاهش شنوایی در فرکانس‌های خاص می‌باشد صورت گرفت که کاهش قابل‌توجه در فرکانس 8000HZ گزارش شد که با این تشخیص مطابقت داشت ولی تاکنون شواهدی به نفع آتروفی اپتیک و ابتلا به دیابت بی‌مزه در بیمار به دست نیامده است و در بررسی توالی ژنتیکی انجام‌شده نیز جهش ژنی در ژن مربوط به ولفرام گزارش نگردید. به علت سابقه خانوادگی مثبت در بیمار و آنتی‌بادی‌های اختصاصی دیابت که عمده آن‌ها منفی بوده است و پایین بودن سطح c-peptide برای بیمار MODY مطرح شد و بررسی جهش‌های ژنتیک مربوط به دیابت MODY، جهت بیمار به روش NGS انجام شد موتاسیون در ژن PAX4 داشته است و برای بیمار MODY9 مطرح گردید.

### بحث

سن شروع بیماری، سابقه خانوادگی، و علائم بالینی همراه مواردی هستند که شک به دیابت مونوژنیک را برمی‌انگیزد(۱۷-۱۸). همه افراد با دیابت مونوژنیک تمام کرایتریای کلاسیک از نظر MODY را ندارند. علاوه بر این، در افرادی که سابقه خانوادگی از نظر دیابت منفی

به این علت، لزوم بهبود دسترسی تکنولوژی برای تعیین توالی ژنی و پیشرفت یک رویکرد استاندارد برای انتخاب افراد مناسب برای بررسی ژنتیک الزامی است. اما مهم‌تر از همه، اطمینان تفسیر کیفی از داده‌های توالی ژنتیک است که به‌صورت بالینی قابل‌توجه و معنی‌دار بوده و هم‌چنین در طبقه‌بندی یک ژن برای دیابت مونوژنیک مورد نیاز است(۱۶).

### معرفی بیمار

بیمار پسر ۱۱ ساله حاصل بارداری طبیعی و زایمان واژینال با وزن هنگام تولد ۳۲۵۰ گرم می‌باشد. وی فرزند اول پدر و مادری غیرمنسوب بوده که از سن ۲/۵ سالگی به علت هیپرگلاسمی بدون کتواسیدوزیس تحت درمان با انسولین با تشخیص دیابت نوع یک قرار گرفته است. در سابقه خانوادگی، دیابت در مادر بزرگ پدری که در سن ۳۰ سالگی تشخیص داده شد وجود دارد و هم‌چنین در مادر (مادر بزرگ)، پدر بزرگ مادر، دایی‌های مادر و خاله‌های مادر وجود داشت. وزن و قد کودک به ترتیب ۳۷ کیلوگرم که بر روی صدک ۵۰ درصد طبق سن و جنس و ۱۳۹ سانتی‌متر که بر روی صدک ۵۰ درصد طبق سن و جنس و نمایه توده‌ی بدن<sup>۱</sup> کودک ۱۹ kg/m<sup>2</sup> بوده که بر روی صدک ۷۵ درصد طبق سن و جنس بوده است. با توجه به عدد BMI و صدک آن و نبود شواهد بالینی برای دیابت تیپ دو مثل آکانتوز نیگریکانس، احتمال ابتلا به دیابت نوع دو برای بیمار کم‌تر مطرح شد. پس از دو سال از شروع دیابت میزان نیاز به انسولین از ۰/۵ u/kg/day به ۰/۹ u/kg/day افزایش یافت. از سن ۶ سالگی به علت نوسانات قند و افزایش نیاز به انسولین و کنترل نامطلوب قند خون تحت درمان با رژیم انسولینی با چندین بار تزریق در روز شامل انسولین پایه و انسولین کوتاه اثر به ازای واحد کربوهیدرات مصرفی<sup>۲</sup> شامل؛ انسولین طولانی اثر گلارژین<sup>۳</sup> و انسولین سریع‌الاثر آسپارت<sup>۴</sup> قرار گرفت.

۵. anti-Glutamic Acid Decarboxylase

۶. Islet cell antibodies

۷. insulin autoantibodies

۸. islet antigen

۱. Body Mass Index

۲. MDI: Multiple Daily Injections

۳. glargine

۴. anti-glutamic acid decarboxylase

است، ممکن است به اشتباه برای بیمار تشخیص دیابت نوع یک و دو گذاشته شود (۱۹). در واقع شروع علائم بیمار ما با هیپرگلیسمی بدون کتواسیدوز بوده است. و آنتی‌بادی GAD و عمده آنتی‌بادی‌های اختصاصی دیابت منفی بوده است. که این آنتی‌بادی‌ها در بیش از ۷۰ درصد موارد دیابت تیپ یک مشاهده می‌شود (۲۰). در این بیمار سطح C-Peptide پایین بوده است. اخیراً فرم‌های نادری با علائم بالینی مشابه دیابت دو گزارش شده است و گاهی اوقات دیابت نوع دو با نبود اطلاعات ژنتیکی و علائم بالینی آتیپیک همراه است. بیمار ما چاق نبوده و علائم بالینی مقاومت به انسولین شامل: آکانتوز نیگرکانس و ویژگی‌های دیابت تیپ دو را نداشته است. با توجه به وجود دیابت در سه نسل و پایین بودن سطح C-Peptide و دیس‌لیپیدی در یک فرد جوان بدون چاقی سبب شد که از نظر بررسی MODY در این بیمار مشکوک شویم تشخیص مولکولی دقیق فرم‌های مونوژنیک دیابت برای درمان مناسب با مشاوره ژنتیک برای خانواده مهم است و هم‌چنین برای انجام درمان مناسب الزامی است (۲۱-۲۲). NGS یا Next Generation Sequencing یک ابزار مناسب جهت بررسی ژن‌های ایجادکننده MODY است (۲۳-۲۴). لذا برای بیمار NGS انجام شد.

از نظر بررسی‌های ژنتیک ۱۴ تیپ MODY کشف شده است (۲۵) و در اکثر موارد MODY، ناشی از چهار ژن ذیل بوده است: hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF4A) alpha (HNF1B) beta-1, glucokinase (GCK) PAX4 (Pair-Homeodomain Transcription Factor 4) به خانواده ژنی PAX تعلق داشته که یک فاکتور رونویسی را رمزگذاری می‌کند که نقش اصلی را در تولید، افتراق، پیشرفت و بقای سلول‌های B در خلال تکامل پانکراس ایفا می‌کند (۲۶). این ژن با انواع مختلف دیابت شامل دیابت نوع یک و دو و MODY 9 مرتبط است. این ژن بر روی کروموزوم شماره ۷ قرار دارد (۲۷-۲۸). در یک مطالعه در موش‌ها محققین متوجه شدند که حذف ژنی هموزیگوت PAX4 موجب فقدان سلول‌های بتا بالغ تولیدکننده انسولین شده و درنهایت یک

سندروم دیابتی شدید بلافاصله پس از تولد را بروز می‌دهد. در مقابل موش‌های فاقد این ژن به شکل هتروزیگوت ناهنجاری واضحی را نشان نمی‌دهد زیرا آن‌ها مقادیر طبیعی سلول‌های بتا تولیدکننده انسولین را دارند، بنابراین مبتلا به دیابت نمی‌شوند (۲۸). علاوه بر این بیان بیش‌ازحد این ژن پرولیفراسیون سلول‌های B را تحریک کرده و موجب افزایش مقاومت به هیپرگلیسمی ناشی از آپوپتوز جزایر بالغ می‌شود (۲۹). هم‌چنین نویسندگان این نتیجه را گرفتند که اگرچه استفاده از موش‌ها برای روشن کردن مکانیسم‌های پاتولوژیک و تعیین روش درمان قابل‌استفاده است ولی به علت اختلاف ویژگی‌های فیزیولوژیک و بیان ژنی، این نمونه‌ها نمی‌تواند جایگزین نمونه‌های انسانی شود. تاکنون چندین موتاسیون شدید PAX4 مرتبط با دیابت گزارش شده‌اند که شامل ۶ موتاسیون: R192H, R164W, R133W, P321H, R121W, R129W, این موتاسیون‌ها سبب می‌شوند که عملکرد طبیعی PAX4 از بین رفته و منجر به اختلال عملکرد سلول‌های بتا پانکراس و درنهایت ترشح انسولین منجر به هیپرگلیسمی شده و منجر به بروز دیابت گردد (۳۰). ولی جهش گزارش شده در بیمار ما PAX4S67R Heterozygout بود که با جهش‌های گزارش شده قبلی متفاوت بود لذا ممکن است به‌عنوان یک جهش شناسایی شده علل بیماری گزارش شود و با توجه به هتروزیگوت بودن، علائم دیابت را بروز داده است. قابل ذکر است این نوع از دیابت تک ژنی نادر بوده و لذا هم‌چنان در حد گزارش مورد در مقالات به آن اشاره می‌شود بنابراین درباره‌ی سیر درازمدت بیماری و وجود یا عدم وجود روش‌های درمانی اختصاصی و نیز نیاز به بررسی‌های دیگر علاوه بر مراقبت‌های رایج در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک و دو اطلاعاتی در حال حاضر در دست نمی‌باشد.

در حال حاضر بیمار تحت درمان با رژیم غذایی و رژیم MDI است و بیماری وی در کنترل بوده است.

## References

1. Szopa M, Ludwig-Gałęzowska A, Radkowski P, Skupień J, Zapala B, Płatek T, et al. Genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(11): 845-851.
2. Misra S, Owen KR. Genetics of monogenic diabetes: present clinical challenges. *Current diabetes reports.* 2018;18(12):141.
3. Colclough K, Saint-Martin C, Timsit J, Ellard S, Bellanné-Chantelot C. Clinical utility gene card for: Maturity-onset diabetes of the young. *European Journal of Human Genetics.* 2014;22(9):1153.
4. Lachance C-H. Practical aspects of monogenic diabetes: a clinical point of view. *Canadian journal of diabetes.* 2016;40(5):368-75.
5. Shields B, Colclough K. Towards a systematic nationwide screening strategy for MODY. *Diabetologia.* 2017;60(4):609-612.
6. Komazec J, Zdravkovic V, Sajic S, Jesic M, Andjelkovic M, Pavlovic S, et al. The importance of combined NGS and MLPA genetic tests for differential diagnosis of maturity onset diabetes of the young. *Endokrynologia Polska.* 2019;70(1):28-36.
7. Misra S, Shields B, Colclough K, Johnston DG, Oliver NS, Ellard S, et al. South Asian individuals with diabetes who are referred for MODY testing in the UK have a lower mutation pick-up rate than white European people. *Diabetologia.* 2016;59(10):2262-2265.
8. Kanthimathi S, Jahnvi S, Balamurugan K, Ranjani H, Sonya J, Goswami S, et al. Glucokinase gene mutations (MODY 2) in Asian Indians. *Diabetes technology & therapeutics.* 2014;16(3):180-185.
9. Guja C, Guja L, Gagniu C, Ionescu-Tirgoviște C, editors. Landscape of monogenic diabetes in the third millenium. *Proc Rom Acad Ser B;* 2013.
10. Shields B, Hicks S, Shepherd M, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): (how many cases are we missing? *Diabetologia.* 2010;53(12): 2504-2508.
11. Asmal A, Dayal B, Jialal I, Leary W, Omar M, Pillay N, et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus with early onset in Blacks and Indians. *South African medical journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde.* 1981;60(3):93-96.
12. Fajans S. Heterogeneity between various families with non-insulin dependent diabetes of the MODY type. *The genetics of diabetes mellitus* Academic Press, London New York. 1982:251-260.
13. Mohan V, Ramachandran A, Snehalatha C, Mohan R, Bharani G, Viswanathan M. High prevalence of maturity-onset diabetes of the young (MODY) among Indians. *Diabetes care.* 1985;8(4):371-374.
14. Serjeantson S, Zimmet P. Diabetes in the Pacific: evidence for a major gene. *Diabetes mellitus: recent knowledge on aetiology, complications and treatment.* 1984:23-30.
15. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98(10):4055-4062.
16. Strozecki P, Kurowski R, Flisinski M, Stefanska A, Odrowaz-Sypniewska G, Manitus J. Advanced glycation end products and arterial stiffness in diabetic and non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123:609-616.
17. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes.* 1975;24(1):44-53.
18. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Annals of clinical biochemistry.* 2013;50(5):403-415.
19. Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, Oliveira G, Harbaugh R, Villarasa N, et al. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. *BMC medicine.* 2017;15(1):213.

20. Shields B, Peters J, Cooper C, Lowe J, Knight B, Powell R, et al., editors. Is there an evidence base for the clinical features used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *Diabetologia*; 2014: Springer 233 Spring St, New York, Ny 10013 Usa.
21. Boycott KM, Innes AM. When one diagnosis is not enough. *Mass Medical Soc*; 2017.
22. Posey JE, Harel T, Liu P, Rosenfeld JA, James RA, Coban Akdemir ZH, et al. Resolution of disease phenotypes resulting from multilocus genomic variation. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(1); 21-31.
23. Gao R, Liu Y, Gjesing AP, Hollensted M, Wan X, He S, et al. Evaluation of a target region capture sequencing platform using monogenic diabetes as a study-model. *BMC genetics*. 2014;15(1):13.
24. Johansson S, Irgens H, Chudasama KK, Molnes J, Aerts J, Roque FS, et al. Exome sequencing and genetic testing for MODY. *PloS one*. 2012;7(5):e38050.
25. Firdous P, Nissar K, Ali S, Ganai BA, Shabir U, Hassan T, et al. Genetic testing of maturity-onset diabetes of the young current status and future perspectives. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9.
26. Napolitano T, Avolio F, Courtney M, Vieira A, Druelle N, Ben-Othman N, et al., editors. Pax4 acts as a key player in pancreas development and plasticity. *Seminars in cell & developmental biology* :Elsevier; 2015
27. Attiya K, Sahar F. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) genes: literature review. *Clin Pract*. 2012;1(1):4-11.
28. Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P. The Pax4 gene is essential for differentiation of insulin-producing  $\beta$  cells in the mammalian pancreas. *Nature*. 1997;386(6623):399.
29. He KHH, Lorenzo PI, Brun T, Moreno CMJ, Aeberhard D, Ortega JV, et al. In vivo conditional Pax4 overexpression in mature islet  $\beta$ -cells prevents stress-induced hyperglycemia in mice. *Diabetes*. 2011;60(6):1705-1715.
30. Xu Y, Wang Y, Song Y, Deng J, Chen M, Ouyang H, et al. Generation and Phenotype Identification of PAX4 Gene Knockout Rabbit by CRISPR/Cas9 System. *G3: Genes, Genomes, Genetics*. 2018;8(8):2833-2840.