

**[PS-17]**

## **Yeni bir ABCC8 gen mutasyonu; MODY tip 12 olabilir mi?**

**Gökhan Uygun<sup>1</sup>, Miraç Vural Keskinler<sup>1</sup>, Akif Ayaz<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

**Amaç:** Genç bireylerdeki tüm diyabet vakalarının % 1-5'ini monojenik diyabet oluşturur. Bugüne kadar genetik çalışmalar, diyabetin monojenik nedeni olan 30'dan fazla gen ortaya koymuştur. ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı C alt ailesi 8. üyesi (ABCC8) geni, kromozom 11p15.1 üzerinde bulunur. Bu gen, sülfonilüre reseptörü 1 (SUR1) proteinini kodlar. Spesifik olarak, SUR1'deki mutasyonlar, adenosin trifosfat (ATP) duyarlı potasyum kanallarının (KATP kanalı) aşırı veya azalmış aktivasyonu ile sonuçlanan monojenik diyabete neden olur ve böylece insülin sekresyonu bozulur. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) tip 12, sülfonilüre reseptörünün kodlanmasına katkıda bulunan, ABCC8 gen mutasyonunun neden olduğu bir monojenik diyabet tablosudur. ABCC8 mutasyonlarının neden olduğu monojenik diyabeti olan hastalar, insülin yerine yüksek doz sulfonilürelerle güvenli bir şekilde tedavi edilebilirler. Burada ketozis yokluğunda hiperglisemi ile başvuran ve genetik testi takiben p.C418R varyantının ABCC8 geninde heterozigot olduğu görülen genç bir hasta sunulmuştur.

**Olgu:** 2 yaşından beri epilepsi ve otizm ile takip edilen ve 13 yaşında diyabet tanısı alan, 6 yıldır çocuk polikliniğinden takipli çoklu oral antidiyabetik, bazal ve bolus insülin tedavisine rağmen glisemik kontrolü sağlanamamış 19 yaşında erkek hasta erişkin yaşa gelmesi nedeniyle çocuk polikliniğinden takiplerinin devamı için tarafımıza başvurdu. Otizme ikincil yeme bozukluğu olan hastanın obezite dışında insülin direnci kanıtı yoktu. Hiperinsülinemi, hipertansiyon ve dislipidemi saptanmadı. Hastanın hiç sülfonilüre türevi ilaç kullanmadığı öğrenildi. Değişik tedavi rejimleri ile değişken C-peptit, HbA1c ve düşük insülin seviyelerine sahip, diyabete özgü

otoantikörleri negatif olan, ketozis öyküsü veya insülin direnci kanıtı olmayan, 3 nesil ailede diyabet öyküsü olan hastaya genetik test yapılmasına karar verildi. ABCC8 geninde heterozigot p.C418R (c.1252T> C) missense mutasyonu saptandı. Hasta sülfonilüre tedavisine önemli ölçüde yanıt verdi, ek olarak sadece düşük doz bazal insülin desteği ile glisemik kontrol sağlandı.

Sonuç: MODY tip 12 ile ilişkili ABCC8 gen mutasyonu daha önce birçok kez rapor edilmiştir. Literatüre göre olgumuzun klinik özellikleri, bildirilen ABCC8 gen mutasyonlu MODY olgularına çok benzemektedir. Bildirilen vakalar arasındaki küçük farklılıklar, mutasyonun yerinin buna neden olabileceğini göstermektedir. Çevresel ve epigenetik faktörlerin de bu farklılıkları etkilediği unutulmamalıdır. Ortak benzerlik, insülin salınım bozukluğuna bağlı olarak insülin ve sülfonilüre tedavisinin diğer tedavilere göre daha iyi yanıt vermesidir. Bu durum, tespit ettiğimiz bu mutasyon ve bu gendeki diğer bildirilen mutasyonların, diğer ABCC8 mutasyonları gibi, MODY tip 12 için hastalığın nedeni olarak tanımlanabileceğini göstermektedir. Bunun dışında daha önce bildirilen vakalarda olduğu gibi bizim olgumuzda da nörolojik etkilenim vardı. SUR1 reseptörünün merkezi sinir sisteminin gelişimi ile ilgili yayınlara bakıldığında, iki koşulun ilişkili olabileceği akla gelmektedir. Ayrıca bazı yayınlar, nateglinid, tolbutamid ve gliklazid gibi SUR1'e özgü sülfonilüre tedavisinin merkezi sinir sistemindeki reseptörleri etkilediğini ve bu sendromda nörolojik semptomları iyileştirdiğini göstermektedir. Bu bildiri, genetik testlerin ve hedefe yönelik tedavinin yayılmasının önemini göstermektedir. Hastaların yanlılıkla Tip 1 veya Tip 2 diyabet olarak teşhis edilmesini önleyecek ve sonuç olarak uzun vadeli diyabetik komplikasyonların önlenmesi daha kolay olacaktır. Sonuç olarak, monojenik diyabet hastalarının fenotipinin değişkenliğini göstermek için bu olguyu sunmaya karar verdik. Bu vaka, atipik diyabet hastalarının genetik değerlendirmesinin önemini göstermektedir. Bu nedenle, MODY şüphesi olan diyabetik hastalarda, doktorlar her zaman nadir görülen hastalık nedenlerini dikkate almalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** ABCC8, MODY, Monojenik, Sülfonilüre