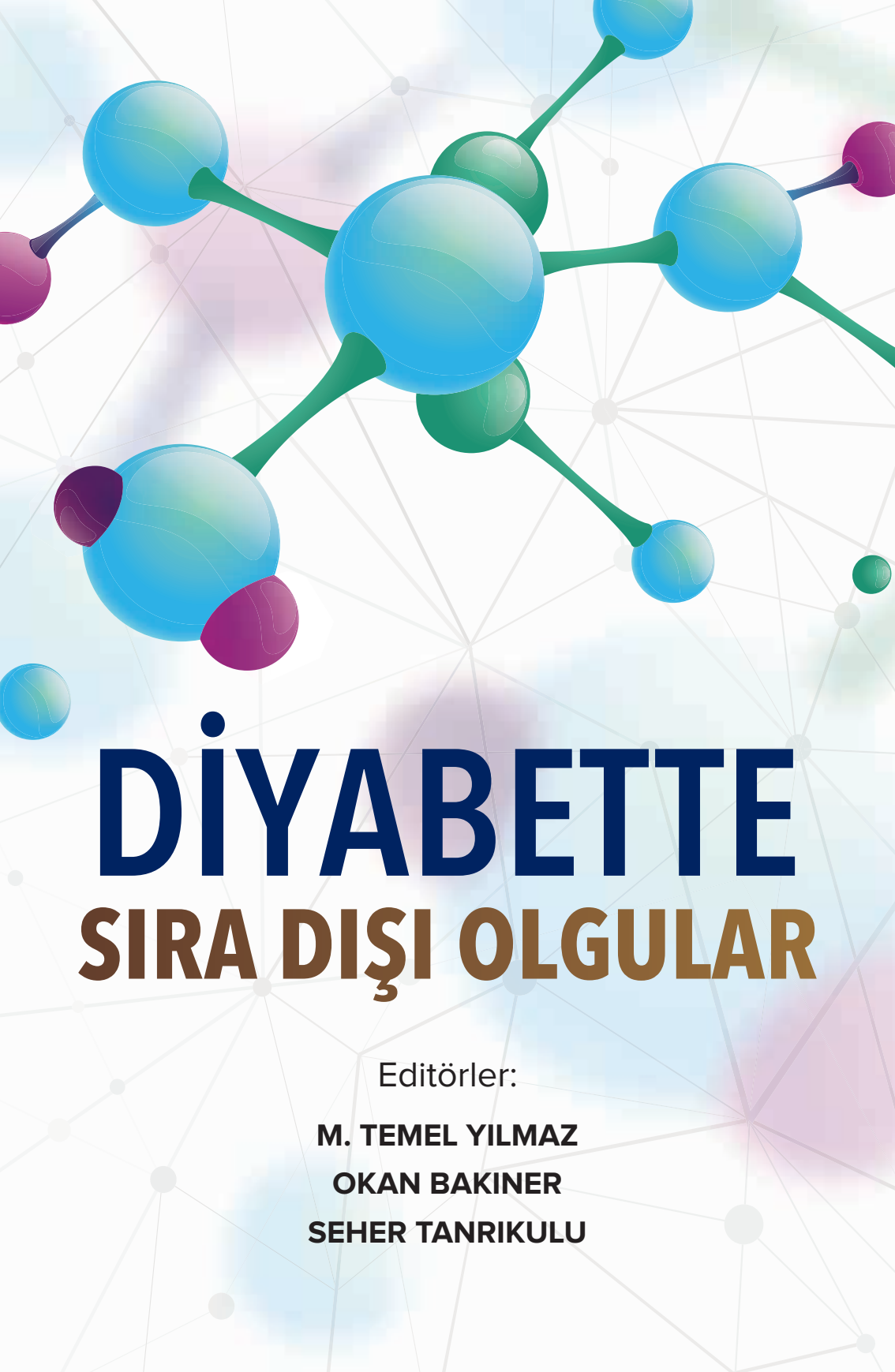




DIYABETTE

SIRA DIŞI OLGULAR

Editörler:

M. TEMEL YILMAZ

OKAN BAKINER

SEHER TANRIKULU

DİYABETTE SIRA DIŞI OLGULAR

Editörler:

M. TEMEL YILMAZ

OKAN BAKINER

SEHER TANRIKULU

K nyye

ISBN 978-605-69309-6-6

1. Baskı Mayıs 2021



Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

Pasifik Reklam ve Tanıtım Hizmetleri

Tel: 0216 348 97 22

e-posta: pasifik@pasifikreklam.net



G rsel Yönetmen

Fatih Göksu



Baskı

Armoni Nüans Baskı Sanatları A. .



Telif Hakkı

TURKD AB Diyabette  ns lin Tedavi Rehberi 2021, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Türkiye Diyabet Vakfı'na aittir. Önceden Türkiye Diyabet Vakfı'nın yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.



  Türkiye Diyabet Vakfı

Merkez Mah. Abide-i Hürriyet Cad. No: 64/66    li /  stanbul

Tel: 0212 296 05 04 Fax: 0212 296 85 50

Diabetes Mellitus, farklı özellikleri ile günlük pratiğimizde sıklıkla karşılaştığımız, çoğunlukla tanıda ve sınıflamada zorlanmadığımız, ancak zaman zaman da işin içerisinden bir türlü çıkamadığımız heterojen özellikleri olan bir hastalık.

Birçok tanısıl metodun geliştirilmesine ve yeni birçok tedavi alternatifinin bizlere sunulmasına rağmen diyabetin halen buzdağının altında göremediğimiz veya görmekte zorlandığımız özel formları ile karşılaşabiliyoruz.

Yine günlük poliklinik pratiğimizde zaman zaman diyabetin nadir görülen tiplerinde karşımıza gelebiliyor.

Tıp eğitiminin önemli bir kısmı deneyim paylaşmaktan geçer. Olgular üzerinden yapılan örneklemeler ve açıklamalar genellikle öğrenmede önemli temel unsurlardır. Farklı bakış açılarını ve yorumları gündeme getirir.

Bu kitap günlük pratikte her zaman karşılaşmadığımız ancak karşımıza geldiğinde zaman zaman tanıda veya tedavide zorlanabileceğimiz sıradışı diyabet olgularını içeriyor.

Ülkemizde diyabet alanında daha önce ilk kez bu formatta yayınlanan bu kitapta olgularını ve deneyimlerini paylaşan tüm yazarlara teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Bu tür eserlerin özellikle genç hekimlerin günlük diyabet pratiğine ek olarak yol gösterici olacağına ve tıp eğitimi ne katkıda bulunacağına inanıyoruz.

“Diyabette Sıradışı Olgular” kitabının diyabet alanında çözümlenemeyen bir çok olguda önemli bir kaynak olacağı umuduyla saygılarımızı sunuyoruz.

M. Temel Yılmaz
Editör Kurul Adına

Yazarlar Listesi

Prof. Dr. Ahmet Kaya	Doç. Dr. İlgin Yıldırım Şimşir
Prof. Dr. Ayşe Kubat Üzümler	Doç. Dr. Mehtap Evran Olgun
Prof. Dr. Ayşegül Atmaca	Doç. Dr. Emin Murat Akbaş
Prof. Dr. Aytekin Oğuz	Doç. Dr. Nazlı Gülsoy Kırnap
Prof. Dr. Barış Akıncı	Doç. Dr. Nurdan Gül
Prof. Dr. Bekir Çakır	Doç. Dr. Özlem Soyluk Selçukbiricik
Prof. Dr. Berrin Çetinarslan	Doç. Dr. Özlem Turhan İyidir
Prof. Dr. Gültekin Süleymanlar	Doç. Dr. Şule Temizkan
Prof. Dr. Günseli Kılınç	Doç. Dr. Zafer Pekkolay
Prof. Dr. Habib Bilen	Uzm. Dr. Abdülkadir Bozbay
Prof. Dr. Hasan Tüzün	Uzm. Dr. Adnan Batman
Prof. Dr. İbrahim Şahin	Uzm. Dr. Ayşe Naciye Erbakan
Prof. Dr. İlhan Satman	Uzm. Dr. Bahri Evren
Prof. Dr. İlhan Yetkin	Uzm. Dr. Barış Karagün
Prof. Dr. Kamile Gül	Uzm. Dr. Başak Bolayır
Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ	Uzm. Dr. Dilek Güngör
Prof. Dr. M. Temel Yılmaz	Uzm. Dr. Feride Pınar Altay
Prof. Dr. Mehmet Sargın	Uzm. Dr. Feyza Bora
Prof. Dr. Metin Arslan	Uzm. Dr. Fulya Odabaş
Prof. Dr. Murat Sert	Uzm. Dr. Gamze Akkuş
Prof. Dr. Murat Yılmaz	Uzm. Dr. Gülay Şimşek Bağır
Prof. Dr. Mustafa Kanat	Uzm. Dr. Hülya Hacışahinoğulları
Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı	Uzm. Dr. İsmail Emre Arslan
Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü	Uzm. Dr. Miraç Vural Keskinler
Prof. Dr. Nevin Dinççağ	Uzm. Dr. Murat Şahin
Prof. Dr. Nükhet Tüzüner	Uzm. Dr. Nur Sinem Şengöz Coşkun
Prof. Dr. Okan Sefa Bakiner	Uzm. Dr. Nusret Yılmaz
Prof. Dr. Ramazan Gen	Uzm. Dr. Ömercan Topaloğlu
Prof. Dr. Şevki Çetinalp	Uzm. Dr. Özlem Zeynep Akyay
Prof. Dr. Tamer Tetiker	Uzm. Dr. Seda Erem Basmaz
Prof. Dr. Yüksel Altuntaş	Uzm. Dr. Seher Tanrıku
Doç. Dr. Ayten Oğuz	Uzm. Dr. Sibel Başçıl
Doç. Dr. Eren Gürkan	Uzm. Dr. Ümmü Mutlu
Doç. Dr. Faruk Kılınç	Uzm. Dr. Yusuf Bozkuş
Doç. Dr. Filiz Ekşi Haydardedeoğlu	<i>*Sıralama alfabetik olarak yapılmıştır</i>

İçindekiler

1. Nadir Görülen Olgular

Nadir Rastlanan Juvenil Başlangıçlı Bir Diyabet Olgusu: Wolfram Sendromu	01
Erken Başlangıçlı Diyabetin Nadir Bir Sebebi: Werner Sendromu	07
Lipodistrofi Olduğu Düşünülen Diyabetli Olgu	13
Diyabette Sessiz Mortal Bir Komplikasyon Akciğer Mukormukozisi	16
Mauriac Sendrom’lu Vaka Sunumu	20
İzotretinoin İlişkili Erişkinin Latent Oto-İmmün Diyabeti (LADA) ve LADA ile İlgili Güncel Literatür Derlemesi	24
Konjenital Generalize Lipodistrofi Sendromunda Metreleptin Tedavisi	35
Tip 1 Diyabetes Mellitusun Eşlik Ettiği Otoimmün Poliglandüler Sendromlu Bir Olgu Sunumu	41

2. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik Hastada Nadir Görülen Hipoglisemi Nedeni: Metastatik Malign İnsülinoma	44
Nadir Bir Birliktelik: İnsülinoma- Tip 2 Diabetes Mellitus	47
Gebede Diyabetik Ketoasidoz	51
Hipertrigliseridemiye Bağlı Akut Pankreatit ve Diyabetik Ketoasidozun Eşlik Ettiği Bir Tip 2 DM Olgusu	59
Diyabetik Ketoasidoz ve Akut Pankreatit Birlikteliği ile Tanı Alan Tip 1 Diyabet Olgusu	64
Tip 1 Diyabetli Genç Kadın Hastada Sıra dışı Bir Komplikasyon: Diyabetik Ketoalkaloze	70
Metabolik Alkaloz ile Maskelenen Diyabetik Ketoasidoz: ‘Diyabetik Ketoalkaloze’	72
Alfa Lipoik Asit Kullanımına Bağlı Olarak Geliştiği Düşünülen Otoimmün Hipoglisemi Olgusu	76
Diyabetik Ketoasidoz ile Başvuran iki COVID-19 Olgusu	80
SGLT2 İnhibitörünün Neden Olduğu Öglisemik Diyabetik Ketoasidoz Olgusu	85

3. **Kronik Komplikasyonla**

Şiddetli Ağrılı Diyabetik Nöropati: Kombinasyon Tedavisi	89
Komplikasyonlu Bir Diyabetik Nefropati Klasığı	93
Tip 1 Diyabetik Hastada Brittle Diyabet Nedeni: Gastroparezi	107

4. **Atipik Klinik Seyir Gösteren Diyabetik Olgular**

Diyabetin Nadir Bir Komplikasyonu: Diyabetik Kas İnfarktı	113
Diabetes Mellitusta Nadir Bir Başvuru Şikayeti: Diplopi	118
Ailesel Kombine Hiperlipidemiye Taklit Eden Kötü Kontrollü Tip 2 Diyabet	122
Tip 2 Diyabetli Hastada Saptanan Nadir Cilt Hastalığı: Morfea (Lokalize Skleroderma)	126
Diyabetik Hastalarda Her Proteinüri Diyabetik Nefropati Göstergesi Değildir	130
Kontrolü Zor Diyabetiklerde Yaklaşım	135
Yaşlı Bir Hastada Hipoglisemi	141
Tip 2 Diabetes Mellitus Olarak Tedavi Edilen Geç Başlangıçlı Otoimmün Diyabet Olgusu	146
25 Yıllık Tip 1 Diyabet Öyküsüne Sahip Obez Tip 2 Diyabet Olgusu	151
Her Diyabetik Hastada Böbrek Hastalığı Proteinüriyle Gitmez	155
Kalkeneus Kırığının Eşlik Ettiği Diyabetik Ayak Ülserleri Serisi	164
Dişeti iltihabı (periodontitis) kan şeker regülasyonunu olumsuz etkiler	168

5. **Diyabette Özel Yaklaşım Gerektiren Olgular**

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişikliği ile Başarı İçin Her Zaman Bir Ümit Vardır	172
Kronik Karaciğer Hastasında Diyabet Yönetimi	181
Tip 2 Diabetes Mellitusu Olan Geriatrik Bir Hasta Tedavisi	186
Diyabette Hedefe Yönelik Olgu Yönetimi	190
İnsülin Pompası Kullanması Planlanan Yaşlı Tip 2 Diyabetli Hastanın Yönetimi	195

Gestasyonel Diyabet Her Gebelikte Tekrarlar mı?	202
Onkolojik Bir Hastada Diyabet Yönetimi ve 18F-FDG-PET/CT Hazırlığı	206
6. Monogenik Diyabette Olgu Yönetimi	
Atipik Prezantasyonu Olan Bir MODY-1 Olgusu ve Literatür Derlemesi	214
MODY2 Olgusu	229
MODY3 Diyabetli Vaka Sunumu	233
Beş Yıldır Tip 1 Diyabet Tanı ve Tedavisi ile İzlenen MODY3 Vakası	238
MODY 5 Tanısı Konan Diyabetik Olgu	244
Tip 1 Diyabet Tanısı Alarak Takip Edilen MODY 5	248
Nadir Rastlanan Monogenik Diyabet Olgusu: MODY 12	252
Semptomatik Hiperglisemi ile Başvuran Bileşik Heterozigot Mutasyon Saptanan Monogenik Diyabet Olgusu	256
“Maturity-Onset Diabetes of the Young” Tanısı Olan Obez Hastalarda Glisemi Regülasyonunda Bariatrik Cerrahi Etkili midir?	259
7. Sekonder Diyabette Olgu Yönetimi	
Tip 2 Diyabetli Bir Hastada Kan Glukoz Regülasyonunu Bozan Nadir Bir Neden: Cushing Hastalığı	265
Sekonder (Endokrinopati Nedeniyle) Diyabet	271
KontROLSÜZ Diyabetin Nadir Bir Nedeni: Akromegali	278
Diyabet Yönetimini Zorlaştıran Bir Endokrin Bozukluk: Akromegali	282
Tip 2 Diyabet Olarak Takip Edilen Bir Kronik Fibrokalkünöz Pankreatit Olgusu	287
Posttransplant Diabetes Mellitus Olgu Sunumu	291

Nadir Rastlanan Juvenil Başlangıçlı Bir Diyabet Olgusu: Wolfram Sendromu

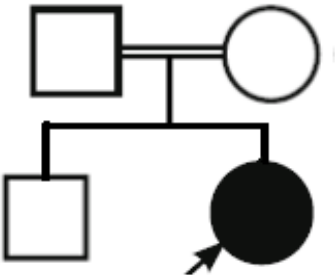
Fulya Odabaş*, Gamze Akkuş*, Murat Sert*

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Adana

23 yaş kadın hasta endokrinoloji kliniğine poliüri, polidipsi şikayetiyle başvurdu. 11 yıl önce ani gelişen görme azlığı nedeniyle tetkik edilirken hastanın kan şekeri yüksekliği tespit edilmiş. C-Peptid düzeyi düşük ve otoantikörleri (Anti-GAD ve Anti-ICA) negatif saptanmış. Tip 1 Diabetes Mellitus tanısıyla dörtlü (intensif) insülin başlanmış ve halen devam etmekteydi. 2 yıl önce idrar yapmada zorluk ve glob vesikale nedeniyle üroloji ve nöroloji bölümleri tarafından değerlendirilmiş ve üroflow testi yapılarak nörojenik mesane tanısı konulmuş. Hasta önerildiği şekilde temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) yapmaya başlamış ve halen devam etmekteydi. Son 3 aydır günlük 10 litreyi geçen sıvı alımı ve fazla miktarda idrara çıkma şikayetleri olan hasta diabetes insipidus ön tanısı ile ayrıntılı tetkik edilmek amacıyla yatırıldı.

Özgeçmişinde orak hücreli anemi taşıyıcılığı ve 15 yıl önce kafa travması öyküsü mevcuttu. Soygeçmişinde anne babası ikinci derece akraba (hala-dayı çocukları) ve sağ sağlıklı idi. Ailede yalnızca babaannesinde tip 2 Diabetes Mellitus tanısı mevcuttu. Ailede kalıtsal bir hastalık hikayesi yoktu. (Şekil 1)

Şekil 1. Aile pedigrisi



Servis izleminde poliüri ve polidipsisi devam eden hastanın kan şekerleri insülin glargin 16 ünite ve insülin lispro 3* 6 ünite öğün öncesi tedavisi ile regüle idi. Gelişinde bakılan laboratuvar değerleri tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Laboratuvar değerleri

ACTH	86,5 pg/mL	Kortizol	15,65 pg/mL
FSH	2,92 mIU/mL	LH	13,9 mIU/mL
E2	205,32 pg/mL	Prolaktin	14,43 ng/mL
HbA1c	%8,1	Na	141 mmol/L
K	4,23 mmol/L	Ca	9,8 mg/dL
Hb	10,7 g/dL	MCV	65,8 Fl
TSH	1,45 mIU/L	İdrar dansitesi	1001

Hastaya su kısıtlama testi yapıldı. Test sırasında su kısıtlaması ile idrar yoğunlaşması görülmeyen hastada; sentetik desmopressin (DDAVP) ile idrarın yoğunlaşması nedeniyle santral diabetes insipidus tanısı konuldu ve 120 mikrogram/gün dozunda desmopressin başlandı. Hipofiz görüntülemesi olarak hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çekildi. Sonuç; sella normal genişlikte fakat nöro-hipofiz şekillenmemiş ve glanda ait hiperintens sinyalli doku vizualize olmamıştır olarak değerlendirildi. İnsülin bağımlı non-otoimmün Diabetes Mellitus, nörojenik mesane, diabetes insipidus tanıları ve ayrıca görme kaybı hikayesi de olan hastada wolfram sendromu düşünüldü. Nörolojik muayenesi ve serebellar testleri olağan bulundu. Göz muayenesinde görme keskinliği: 5/10-4/10 azalmış bulundu, ön segment değerlendirmesinde kornea saydam iris lens doğal izlendi. Göz dibi incelemesinde diyabete bağlı bir değişim olmamakla birlikte optik diskte solukluk ve atrofi izlendi. Odyometride işitme kaybı saptanmadı. Batın USG yapıldı; bilateral toplayıcı sistem genişlikleri dilate görünümde olup sağ taraf deforme görünümde izlendi. Psikiyatrik değerlendirmesinde patoloji saptanmadı.

Wolfram sendromu, juvenil başlangıçlı Diabetes Mellitus, diyabet insipidus, optik sinir atrofisi, işitme kaybı ve nörodejenerasyon ile karakterize otozomal resesif genetik bir hastalıktır (1).

Wolfram tahmini prevelansı 1/770.000 olan çok nadir bir hastalıktır (2). Diabetes Mellitus ortalama 6 yaşında görülür. Non-otoimmün ve insülin bağımlı tiptedir ve genellikle ilk ortaya çıkan bulgudur (3). Bu hastalarda üriner sistem problemleri, mesane ve bağırsak disfonksiyonu sık izlenmektedir. Yaşamın

ilerleyen yıllarında kognitif ve psikiyatrik sorunlar kliniğe eklenebilir (4). Klinik bulgular arasında serebellar ataksi, periferik nöropati gibi nörolojik bulgular da vardır. Birçok hastada hipogonadizm gelişir (3). Hastalar genellikle üçüncü veya dördüncü dekada beyin sapı atrofi nedeniyle merkezi solunum yetmezliğinden ölmektedir (3).

Bizim hastamızda tanı sırasında mutlak insülin eksikliği saptanmış ve otoimmünite eşlik etmemekteydi. Aynı zamanda görme kaybı mevcuttu ve yapılan değerlendirmede optik atrofi ile ilişkilendirildi. Mevcut üriner sistem problemi ve kliniğine yeni eklenen diabetes insipidus tanısı ile wolfram sendromu tanısı desteklendi.

Hastamızda yapılan görüntülemelerde nörohipofizin görülememesi ve desmopressine yanıt alınması ile santral diabetes insipidus tanısı konuldu. Santral diyabet insipidus, ortalama 15-20 yaşlarında (3 ay-40 yaş) wolfram sendromlu hastaların yaklaşık dörtte üçünde görülür ve vazopressin tedavisine yanıt verir. MRI'da hipotalamus ve posterior hipofizden sinyal kaybı açıkça gösterilmiştir (5).

Hastamızda genetik değerlendirme yapıldı. WFS1 genine yönelik tüm gen dizi analizinde yüksek olasılıkla patojenik bir değişiklik; WFS1 NM_006005.3 c.875 C>T (p.P292L) (p.pro292Leu) (homozigot) tespit edildi. Yapılan analizlerde tespit edilen değişikliğin daha önce hastalıkla ilişkisi bildirilmemiştir fakat sınıflamaya göre tespit edilen değişiklik yüksek patojenik olarak değerlendirilmiştir olarak yorumlandı. Aile taraması başlatıldı ve genetik danışmanlık önerildi. Ailenin genetik testi henüz sonuçlanmadı. Hasta wolfram sendromu tanısı ile takibe alındı.

Wolfram sendromu spektrum bir hastalıktır. Klinik bir şüphe varlığında genetik testlerin yapılması tanı koymaya yardımcı olmaktadır (4). Wolfram sendromlu hastalardaki mutasyon çalışmalarından, WFS1/wolframin geninin kodlama dizisi boyunca dağılan geniş bir mutasyon spektrumu bulunmuştur, ancak belirgin bir sıcak nokta (hot spot) tespit edilmemiştir. WFS1 mutasyonlarının çoğunluğu ekzon 8'de yoğunlaşmıştır ve proteinin C-terminal hidrofilik kısmında bulunur. (6,7,8,9,10). Hastaların çoğunda WFS1 geninde resesif mutasyonlar vardır, ancak farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda birçok baskın mutasyon keşfedilmiştir (8,9,11,12). Genotip, fenotip korelasyonu tanımlanmamıştır. Hastaların küçük bir bölümünde WFS2 (CISD2) geninde mutasyonlar vardır (13,14).

WFS1'in fonksiyonu bilinmemektedir ve mutasyonlarının protein fonksiyonu ve biyoloji üzerindeki etkisini değerlendirmek zordur. Bu nedenle, wolfram send-

romu tanısı esasen klinik bir tanıdır. Bizim hastamızda da klinik olarak wolfram sendromu tanısı konuldu. Yapılan genetik analizde WFS-1 geni üzerinde daha önce bildirilmemiş homozigot bir mutasyon saptandı. Yapılan klasifikasyona göre yüksek olasılıklı patojenik olarak değerlendirildi. Aile taraması yapıldı fakat test henüz sonuçlanmadı.

Wolfram Sendromu için spesifik bir tedavi yoktur, ancak bazı özelliklerin tedavisi vardır. Diabetes Mellitus insülin ve diabetes insipidus vazopressin ile tedavi edilir. İşitme cihazları işitme kaybına yardımcı olabilirken, maalesef görme kaybının tedavisi yoktur. Böbrek sorunları kateterizasyon ile tedavi edilebilir ve nörolojik semptomların bazıları ilaçla tedavi edilebilir (4).

Wolfram sendromu endoplazmik retikulum (ER) hastalığının bir prototipidir (15,16). Önceki çalışmalar, pankreatik β hücrelerinin ve nöronların, muhtemelen yüksek protein sentezi oranları nedeniyle ER disfonksiyonuna karşı duyarlı olduklarını göstermiştir (17). Tedavide şaperonlar ER stresini azaltması nedeniyle denenebilir (18). Ayrıca ER membranında lokalize olan ryanodin reseptörünü hedefleyen dantrolenin, hayvan modellerinde ve wolfram sendromlu hücre modellerinde β hücre ölümünü ve nörodejenerasyonunu önlediği bulunmuştur (19). Bu ilaçların yanı sıra wolfram sendromunda ER homeostazını kontrol etmek için yeni küçük moleküllerin bulunmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wolfram DJ, Wagener HP. Diabetes Mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. Mayo Clin Proc. 1938;1:715-8.
2. Boutzios G¹, Livadas S, Marinakis E, Opie N, Economou F, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine and metabolic aspects of the Wolfram syndrome. Endocrine. 2011 Aug;40(1):10-3.
3. Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. J Med Genet 1997;34: 838-841.
4. Fumihiko urano wolfram syndrome: diagnosis, management, and treatment curr diab rep. 2016; 16: 6.
5. Rando TA, Horton JC, Layzer RB. Wolfram syndrome: evidence of a diffuse neurodegenerative disease by magnetic resonance imaging. Neurology 1992;42:1220-4.

6. Inoue h¹, tanizawa y, wasson j, behn p, kalidas k, bernal-mizrachi e, mueckler m, marshall h, donis-keller h, crock p, rogers d, mikuni m, kumashiro h, higashi k, sobue g, oka y, permitt ma.a gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with Diabetes Mellitus and optic atrophy (wolfram syndrome). *Nat Genet.* 1998;20(2):143–8.
7. Strom tm¹, hörtnagel k, hofmann s, gekeler f, scharfe c, rabl w, gerbitz kd, meitinger t. diabetes insipidus, Diabetes Mellitus, optic atrophy and deafness (didmoad) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet.* 1998 Dec;7(13):2021-8.
8. Hardy C, Khanim F, Torres R et al. Clinical and molecular genetic analysis of 19 Wolfram syndrome kindreds demonstrating a wide spectrum of mutations in WFS1. *Am J Hum Genet* 1999; 65 (5): 1279–1290
9. Gasparin MR, Crispim F, Paula SL et al. Identification of novel mutations of the WFS1 gene in Brazilian patients with Wolfram syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 160 (2): 309–316.
10. Van den Ouweland JM, Cryns K, Pennings RJ et al. Molecular characterization of WFS1 in patients with Wolfram syndrome. *J Mol Diagn* 2003; 5 (2): 88–95
11. Hansen L, Eiberg H, Barrett T, et al. Mutation analysis of the WFS1 gene in seven Danish Wolfram syndrome families; four new mutations identified. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(12):1275–8
12. Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C. Wolfram syndrome and WFS1 gene. *Clin Genet* 2011; 79: 103–117.
13. Ajlouni K, Jarrah N, El-Khateeb M, et al. Wolfram syndrome: identification of a phenotypic and genotypic variant from Jordan. *Am J Med Genet.* 2002;115(1):61–5.
14. Mozzillo E, Delvecchio M, Carella M, et al. A novel CISD2 intragenic deletion, optic neuropathy and platelet aggregation defect in Wolfram syndrome type 2. *BMC Med Genet.* 2014;15:88.
15. Ishihara H, Takeda S, Tamura A, et al. Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive beta-cell loss and impaired stimulus-secretion coupling in insulin mmm secretion. *Hum Mol Genet.* 2004;13(11):1159–70.

16. Riggs AC, Bernal-Mizrachi E, Ohsugi M, et al. Mice conditionally lacking the Wolfram gene in pancreatic islet beta cells exhibit diabetes as a result of enhanced endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Diabetologia*. 2005;48(11):2313–21.
17. Fonseca SG, Gromada J, Urano F. Endoplasmic reticulum stress and pancreatic beta-cell death. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(7):266–74.
18. Shang L, Hua H, Foo K, et al. β -cell dysfunction due to increased ER stress in a stem cell model of wolfram syndrome. *Diabetes*. 2014;63(3):923–33.
19. Lu S, Kanekura K, Hara T, et al. A calcium-dependent protease as a potential therapeutic target for Wolfram syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(49):E5292–301.

Erken Başlangıçlı Diyabetin Nadir Bir Sebebi: Werner Sendromu

Ümmü Mutlu, Özlem Soyluk Selçukbiricik

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim

Dah, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dah

Otuz dört yaşında kadın hasta halsizlik, güçsüzlük ve kan şekeri yüksekliği şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde 14 yıldır diyabet, 12 yıldır Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidi, geçmiş yıllarda osteoporoz nedeniyle bisfosfonat kullanım öyküsü vardı. Soygeçmişinde annesi dekompanse karaciğer sirozu nedeniyle vefat etmişti. Ailede benzer klinik bulguları olan kimse yoktu. Anne ve babası akraba olan hasta evli değildi ve hiç gebeliği olmamıştı. Sigara ve alkol alışkanlığı ve herhangi bir operasyon öyküsü yoktu. Metformin 2 g/gün, Repaglinid günde 3 kez 1 mg, insülin glarjin 20+12 ünite ve levotiroksin 50 mcg/gün dozunda kullanmaktaydı.

Beden fonksiyonları sorgulandığında uyuyamama, sık idrara çıkma ve 2 aydır adet görememe şikayetleri mevcuttu. Fizik muayenesinde; boyu 150 cm, kilosu 38,5 kg ve VKİ: 17 kg/m² idi. Ekstremitelerde incelleme, yağ dokusunda azalma, deride sertleşme, kıllarda azalma, yüzde ve gövdede yaygın telenjiektaziler, alopesi ve saçlarda beyazlama mevcuttu, sesi tiz ve incedi. Saçlarının 4-5 yıldır beyazladığını ifade eden hastanın burun yapısı ince ve sivriydi. Organomegali yoktu ve diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Laboratuvar tetkiklerinde; HbA_{1c}: %8,6, açlık kan glukozu: 150 mg/dL, kreatinin:0,4 mg/dL, LDL: 90 mg/dL, HDL: 39 mg/dL, trigliserid: 1350 mg/dL (0-150), C-Peptid: 3,84 ng/mL, insülin: 26 µU/mL (2,6-24,9), TSH:1,26 µIU/L, fT₄: 13,6 pmol/L (12-22), ALP: 179 U/L (35-105), GGT: 417 U/L (5-85), AST:75 U/L (5-42), ALT: 147 U/L (5-45) ve 35 mg/gün mikroalbuminüri saptanmıştı. Prematür over yetmezliği ile uyumlu hipergonadotropik hipogonadizmi düşündüren hormon profili mevcuttu. Karaciğer enzim yüksekliği için yapılan batın USG'de hepatosteatoz, karaciğer sol lobunda hipertrofi ve kon-turlarında düzensizlik saptandı. Karaciğer biyopsisi de hepatosteait ile uyumlu olarak sonuçlandı.

Diyabet komplikasyonları için yapılan taramada göz dibi incelemesinde diyabetik retinopati yoktu ancak yaşıyla uyumsuz olarak bilateral arka subkapsüler katarakt saptandı.

Erken başlangıçlı diyabet, skleroderma benzeri cilt bulguları, erken yaşta saçlarda beyazlama, prematür over yetmezliği, boy kısalığı, erken yaşta osteoporoz ve subkapsüler katarakt bulguları ile hastada Werner Sendromu (WS) düşünüldü (Tablo-1). Genetik mutasyon analizi yapılamayan hastanın klinik olarak WS tanısı Genetik BD tarafından doğrulandı.

Tablo-1: Werner sendromu tanısında kullanılan klinik kriterler [Werner Sendromu Uluslararası Kayıt Sistemi (1)]

Majör bulgu ve semptomlar (10 yaş üzerinde ortaya çıkan)	
Bilateral katarakt	√
Yaşa bağlı görülen karakteristik dermatopatolojik bulgular (atrofik, sert deri, hiperpigmentasyonlar ve ülserasyonlar, hiperkeratoz, subkutanöz atrofiler) ve karakteristik yüz görünümü (kuş yüzü)	√
Boy kısalığı	√
Saçlarda erken beyazlama ve seyrelme	√
Anne-baba arasında akraba evliliği veya kardeşlerinin de etkilenebilir olması	√
Minör bulgu ve semptomlar	
Tip 2 DM	√
Hipogonadizm (sekonder sex karakterlerinin gelişmemesi, testiküler veya ovaryan atrofi, infertilite)	√
Osteoporoz	√
El ve ayak distal falanklarında osteoskleroz (direkt grafi)	√
Yumuşak doku kalsifikasyonu	√
Prematür ateroskleroz (miyokard infarktüsü vb.)	x
Mezenkimal neoplazmlar, nadir neoplazmlar veya multiple neoplazmlar	x
Ses değişiklikleri (tiz, boğuk veya kısık ses tonu)	√
Düz tabanlılık	x

Kesin tanı: Tüm majör bulgulara ek 2 minör bulgunun olması	✓
Muhtemel tanı: İlk 3 majör bulgunun ve minör bulgulardan 2'sinin olması	
Olası tanı: Bilateral katarakt veya dermatolojik bulgulara ek 4 minör bulgunun olması	
Tanının dışlanması: Bulgu ve semptomların adölesan dönemden önce ortaya çıkması (boy kısalığı hariç)	

Erken yaşlanma sendromlarından biri olan WS, ilk kez 1905'te Otto Werner tarafından 4 kardeşte juvenil katarakt, ekstremitelerde pakidermi benzeri deri değişiklikleri, boy kısalığı, erken yaşlanma bulguları ve genital hipoplazi görülmesi ile tanımlanmıştır. Oppenheimer ve Kugel 1934'te sendroma osteoporoz ve hipergliseminin de eşlik ettiğini bildirmiştir (2).

WS Japonlarda daha sık görülmekle birlikte oldukça nadir görülen (yıllık insidans; 1/1 milyon) bir sendromdur (2). Otozomal resesif geçiş gösteren WS'den RecQ tip DNA helikazı kodlayan WRN genindeki mutasyonlar sorumlu tutulmakta iken yeni tanımlanan LaminA/C genindeki mutasyonların ise otozomal dominant geçişli, atipik WS'ye yol açtığı düşünülmektedir. WRN gen mutasyonu bu genin kodladığı enzim olan WRN helikaz/ekzonükleaz enziminin yokluğuna; bu da DNA tamiri, replikasyonu ve rekombinasyonunda bozulmaya, genomik instabiliteye ve prematür hücresel yaşlanmaya neden olmaktadır (3,4). WS akraba evliliğinin sık görüldüğü, kapalı toplumlarda daha sık görülebilmektedir (5). Klinik olarak prematür yaşlanma, skleroderma benzeri deri değişiklikleri, alopesi, bacak ülserleri, boy kısalığı, katarakt, erken ateroskleroz, osteoporoz, hipogonadizm, malignite yatkınlığı ve Tip 2 Diyabet ile karakterizedir. Bu hastalar genellikle diyabet ve erken aterosklerozun komplikasyonları veya maligniteler nedeniyle 4. veya 5. dekatta kaybedilmektedirler (2,5,6).

WS'nin çocukluk döneminde tanısı oldukça zordur, adölesanlarda ise pubertede yetersiz boy uzaması ve kas iskelet sistemi bulguları (osteoporoz, özellikle ekstremitelerde belirgin kas atrofi gibi) ile ortaya çıkar. Yirmi yaşından sonra ortaya çıkan diyabet, ateroskleroz, bilateral katarakt, saçlarda beyazlama ve dökülme, postür bozukluğu ve ciltte sertleşme, kuş benzeri yüz görünümü (gaga şeklinde ve sivri burun), osteoartrit, tendon kalsifikasyonları ve deri kırışıklıkları ile tanı konulabilmektedir (6).

Cox, 2008 yılında WS'de diyabet sıklığının artmasının beta hücre yaşlanması ile ilgili olabileceği hipotezini öne sürmüştür. İnsülin bağımlı olmayan diyabet olarak bilinen Tip 2 DM, insülin direnci ile başlayıp yıllar içinde aşikar diyabet

tablosu gelişimiyle karakterize bir hastalıktır. Hastalık progresyonu 5 aşamalıdır (7). Birinci evrede insülin direnci ve hafif hiperglisemiye bağlı olarak beta hücre proliferasyonu gelişirken, ikinci evre adaptasyon fazıdır. Beta hücre aktivitesi değişir, glukoz regülasyonu bozulmaya başlar ve glukoz aracılı insülin sekresyonu kaybolmaya başlar. Üçüncü evre dekompanasyon fazıdır ancak pankreas adacık hücreleri fonksiyonel ve hücre sel kaybı kompanse etmek için proliferer olurlar. Dördüncü evre ise proliferasyonun azaldığı gerçek dekompanasyon evresidir ve bu dönem uzun süre stabil bir seyir gösterebilir. Son evre olan beşinci evredeki ketoz evresine geçiş yıllar sonra gerçekleşir. Beta hücre sayısındaki azalmayı kompanse etmek için organizmanın hızlı beta hücre proliferasyonuna ihtiyacı vardır. Ancak beta hücre proliferasyonu in vitro kültürlerde oldukça zayıftır ve bu hücreler oldukça hızlı yaşlanmaktadır (8,9). Buna ek olarak WS'de WRN helikaz/ekzonükleaz aktivitesinin de olmaması bu yaşlanmayı daha da hızlandırmakta ve hızlı dekompanasyon ile diyabetin daha erken ortaya çıkmasına yol açmaktadır (10).

Diğer taraftan WS bir lipodistrofi çeşididir ve ön planda olan insülin direncinin olası sebeplerinden biri yağ hücrelerinde insülin reseptörlerinin azalmış olması ve post reseptör sinyal mekanizmalarındaki defektlerdir (11,12). Bu hastalardaki sarkopeniye bağlı azalmış fiziksel aktiviteyle birlikte artan visseral yağlanma da insülin direncine neden olabilmektedir. Bunlara ek olarak adiponektin dis-regülasyonu da WS hastalarında DM gelişimine katkı sağlayan bir diğer mekanizma olarak düşünülmektedir (11,12,13). Atipik WS'de (LMNA mutasyonu) tipik WS'ye göre insülin direnci çok daha belirgin olup diyabet çok daha hızlı progrese olmaktadır (14).

İlk kez 20 yaşında diyabet tanısı konmuş ve VKİ düşük olan hastada diyabet tipi ön planda Tip 1 Diyabeti düşündürse de C-Peptid seviyesinin düşük olmaması, hipertrigliseridemi ve hepatostetozun varlığı insülin direncine işaret etmekte idi. Bu tablo WS'nin de bir çeşit lipodistrofi sendromu olduğu ve bu sendromda ortaya çıkan diyabetin ağır insülin direnci zemininde gelişebildiği bilgisi ile uyumlu idi. Hastanın almakta olduğu tedaviye pioglitazon 30 mg/gün ve fenofibrat 267 mg/gün eklendi. Tedavi değişikliği ile hastanın insülin ihtiyacı belirgin olarak azaldı ve trigliserid düzeyi de 300 mg/dL'ye geriledi. Ancak takip sırasında kilo kaybı ve gastrointestinal şikayetler nedeni ile metformin tedavisini, periferik ödem nedeni ile de pioglitazon tedavisini tolere edemeyen hasta önerilen sık aralıklı insülin tedavisine de uyum sağlayamadı. Hastanın insülin ihtiyacının 3 ünite/kg'yi geçmesi üzerine sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCIİ) tedavisine geçildi. Bu tedavi ile insülin ihtiyacı 1 ünite/kg dozuna düşmesine rağmen hasta maliyet sebebiyle SCIİ ile tedaviye devam edemedi ve tekrar sık aralıklı insülin tedavisi ile takibine devam edildi. Sonrasında 4 yıl

içinde dekompanse karaciğer sirozu gelişen hasta karaciğer nakil adayı olarak izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ Jr. Werner syndrome: Clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Aging Res Rev* 2017;33:105-114
2. Yamamoto K, Imakiire A, Miyagawa N, et al. A report of two cases of Werner's syndrome and review of the literature. *J Orthop Surg* 2003;11:224-233.
3. Gray MD, Shen JC, Kamath-Loeb AS, et al. The Werner syndrome protein is a DNA helicase. *Nat Genet* 1997; 17: 100-3.
4. Huang S, Li B, Gray MD, Oshima J, Mian IS, Campisi J. The premature ageing syndrome protein, WRN, is a 3'-->5' exonuclease. *Nat Genet* 1998; 20: 114-6.
5. Muftuoglu M, Oshima J, von Kobbe C, et al. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet* 2008;124:369-377.
6. Goto M. What can we learn from Werner syndrome? A biased view from a rheumatologist. *Mod Rheumatol* 2002;12:294- 299.
7. Cox LS. Hypothesis: causes of type 2 diabetes in progeroid Werner syndrome. *Open Longev Sci* 2008; 2:100–103
8. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 3): S16-21.
9. Halvorsen TL, Beattie GM, Lopez AD, Hayek A, Levine F. Accelerated telomere shortening and senescence in human pancreatic isletcells stimulated to divide in vitro. *J Endocrinol* 2000; 166: 103-
10. Masiello P. Animal models of type 2 diabetes with reduced pancreatic beta-cell mass. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 873-93.
11. Goto M. Werner's syndrome: from clinics to genetics. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 760–766.

12. Imura H, Nakao Y, Kuzuya H, Okamoto M, Okamoto M, et al. Clinical, endocrine and metabolic aspects of the Werner syndrome compared with those of normal aging. *Adv Exp Med Biol* 1985; 190: 171–185
13. Yamaga M, Takemoto M, Shoji M, Sakamoto K, Yamamoto M, et al. Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging. *Aging* 2007; 9:1738–1744
14. Huang S, Lee L, Hanson NB, Lenaerts C, Hoehn H, et al. The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. *Hum Mutat* 2006; 27: 558–567.

Lipodistrofi Olduğu Düşünülen Diyabetli Olgu

Filiz Eksi Haydardedeoğlu, Okan Sefa Bakıner**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Adana*

21 yaşında kadın hasta bulantı, kusma, karın ağrısı şikayetleriyle acile başvurdu. Hastanın 11 yaşından beri diyabeti olduğu, diyabetik ketoasidoz ile tanısının konduğu, o dönemden bu yana insülin kullanırken son zamanlarda insülini aksatmış olduğu öğrenildi. Hasta ketoasidoz nedeniyle hospitalize edildi ve tedavisi düzenlendi. İzleyen 5 yıllık dönemde hastada mikroalbüminüri ve hipertansiyon gelişti. Adetleri düzensizleşti. Yapılan değerlendirmeler neticesinde hastada parsiyel lipodistrofi olduğu düşünüldü. İnsülin tedavisine ek olarak pioglitazon başlandı. Hastanın takip ve tedavisine halen devam edilmektedir.

Lipodistrofiler, nadir görülen hastalık grubudur. Herhangi bir katabolik durum veya beslenme noksanlığı olmaksızın yağ dokusu kaybı ve yağın uygun alanlarda depolanmadığı hastalıklardır. Yağ kas ve karaciğerde depolanmakta ve ağır insülin direnci yaratmaktadır. Ağır insülin direnci tablosu da Diabetes Mellitusa ve komplikasyonlarına, hipertrigliseridemiye, pankreatite, siroza neden olabilecek ölçüde karaciğer yağlanması neden olabilmektedir. Kalıtsal ve edinilmiş formları olup yağ dokusu kaybı derecesine göre jeneralize ya da parsiyel olarak adlandırılmaktadır. Hastalığın 4 alt tipi vardır. Konjenital formları konjenital jeneralize lipodistrofi ve ailesel parsiyel lipodistrofi; kazanılmış formları da kazanılmış jeneralize ve kazanılmış parsiyel lipodistrofi olarak adlandırılmıştır. Lipodistrofiler nadir görülmektedir. Literatür verilerine göre popülasyonda jeneralize lipodistrofi prevalansı milyonda 0.96, parsiyel lipodistrofi prevalansı milyonda 1.67 dir.

Hastamız diyabetik ketoasidoz tanısıyla yatırıldı. O dönemde yapılan tetkiklerde kan glukoz düzeyi 570 mg/dl, kan gazında PH:7.29 ve idrarda keton 10 mmol/L, trigliserid düzeyi 747 mg/dl idi. Özgeçmişinde 11 yaşından beri diyabeti olduğu, daha önce diyabetik koma ile tanı aldığı öğrenildi. 11 yaşında

hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış olup, diyabete bağlı karaciğer yağlanması olduğu söylenmişti. Ayrıca trigliserid düzeyinin zaman zaman 4000 mg/dl gibi yüksek değerlere çıktığı öğrenildi ve hasta gemfibrozil 1200 mg/gün kullanmakta idi. Fizik muayenede, kaşektik görünümde olup boy:157cm, vücut ağırlığı 44 kg vücut kitle indeksi (VKI):17.8 saptandı. Mandibula hipoplazik, ekstremiteler lipoatrofik, ensede akantozis nigrikans ile uyumlu görünüm mevcuttu. Organomegalisi ve diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Soygeçmişinde babaanenede diyabet olması dışında kronik hastalık öyküsü bulunmamaktaydı.

Hastanın anti-glutamik asit dekarboksilaz düzeyi negatif saptandı. Yoğun ve yüksek doz insülin tedavisi almasına rağmen diyabet regülasyonu bozuktu. Son yıllarda aralıklı olarak tekrarlayan ve günde 10'u bulan ishal atakları olduğu öğrenildi. Çölyak enteropatisi açısından araştırıldı ve çölyak saptanmadı. Hastanın erken yaşta başlayan, ağır insülin direnci tablosuyla karakterize hipertrigliseridemi ve karaciğer yağlanması birliktte seyrettiği diyabeti olması ve fizik muayene bulguları ile lipodistrofisi olabileceği düşünüldü. Serum leptin düzeyi ölçülemedi ve genetik analiz yapılamadı. Takip eden 5 yıllık süreçte hastanın yoğun insülin tedavisine günlük 30 mg arasında pioglitazon eklendi. Pioglitazon sonrası metabolik kontrolü sağlanan hastanın, kilo artışı oldu ve vücut yağ dağılımı dengelendi. Hastanın son başvurusunda; HbA1C:% 6, Glukoz (açlık) 110 mg/dl, trigliserid:273 mg/dl, vücut ağırlığı 55.4 olup Vücut kitle indeksi: 22.4 tür.

Lipodistrofiler oldukça nadir görülen hastalıklardır. Özellikle parsiyel tipleri jeneralize tiplerine göre daha sık görülüyor olup atlanabilmektedir. Lipodistrofi vakalarında, Tip 2 Diabetes Mellitus tedavisinde kullanılan tiazolidinedionların metabolik fonksiyonları düzelttiği ve subkutan yağ dokuyu artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu olguda özellikle vurgulamak istediğimiz, erken yaşlarda başlayan diyabeti olan, obezitesi olmadan ciddi insülin direnci bulguları (akantozis nigrikans), hepatosteatozu, hipertrigliseridemi olan vakalarda nadir görülüyor olsa da lipodistrofiler mutlaka akla gelmelidir. Anamnez ve fizik muayene bulguları ile lipodistrofi olabileceğini düşündüğümüz olgularda serum leptin düzeyi ölçümü ve/veya genetik analiz yapılması, tedavi planlaması (leptin tedavisi) açısından değerlidir.

KAYNAKLAR

1. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest*. 2019 Jan;42(1):61-73. doi: 10.1007/s40618-018-0887-z. Epub 2018 Apr 27
2. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Dec;101(12):4500-4511. doi: 10.1210/jc.2016-2466. Epub 2016 Oct 6
3. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May;100(5):1802-10. doi: 10.1210/jc.2014-4491. Epub 2015 Mar 3.
4. Mori Y, Murakawa Y, Okada K, Horikoshi H, Yokoyama J, Tajima N, Ikeda Y. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999 Jun;22(6):908-12. doi: 10.2337/diacare.22.6.908.
5. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean ME Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Feb;22(2):288-93. doi: 10.2337/diacare.22.2.288

Diyabette Sessiz Mortal Bir Komplikasyon: Akciğer Mukormukozisi

M.Temel Yılmaz, Günseli Kılınç**, Hasan Tüzün***, Nükhbet Tüzüner*****

**Türkiye Diyabet Vakfı Başkam - İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD/İstanbul*

***İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD/İstanbul*

****İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi ABD/İstanbul*

*****İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ABD/İstanbul*

25 yaşındaki hamile kadın. Diş hekimi. Gebeliğin 24. haftasında diyabetik ketoasidoz ile hastaneye kaldırılmış. Tip 1 diyabet tanısı ile ve ketoasidoz tedavisi sırasında jinekolojik muayenede fetüsün öldüğü ortaya çıktı ve kadın hastalıkları ve doğum kliniği tarafından müdahale edildi ve tıbbi düşük yapıldı.

Operasyondan sonra sonra aşırı vajinal kanama gelişti ve arkasından akut renal yetmezliğe girdi. Hemodiyaliz tedavisine alındı. Ketoasidoz tedavi edildi, yoğun insülin tedavisine başlandı, diyaliz tedavisinden sonra renal fonksiyonlar geri döndü ve taburcu edildi

İki hafta sonra kontrole geldiğinde belirsiz bir göğüs ağrısı, eforla nefes darlığı, öksürük ve hemoptizi yakınmaları tanıladı. Oskültatuar muayenede minimal sol taraflı geç inspiratuar raller ve perikardiyal frotman alınması üzerine tekrar hospitalize edildi. Laboratuvar verileri, eritrosit sedimentasyon hızının bir saatte 45 mm ve açlık glisemisinin 268 mg/dl bulundu. Akciğer filminde sol hemidiyaframda hafif yükselme ve sol parakardiyak alanda artmış mozaik benzeri lezyonlar, ekokardiyografik incelemede perikardda minimal sıvı görüldü. Fiberoptik bronkoskopik tetkikte sol ana bronş karinadan yaklaşık 3 cm'den başlayarak büyük ölçüde stenoz, bronşu daraltan lezyon saptandı.

Bilgisayarlı toraks tomografisinde, sol alt lobda sol ana bronşda stenoz ve lezyon saptandı. Antibiyotik tedavisinden sonra fiberoptik bronkoskopi tekrarlandı, sol ana bronşun makroskopik görünümünde bir değişiklik görülmedi. Mukozal ve transbronşiyal biyopsi ve bronkoalveoler lavaj (BAL) yapıldı.

Akciğer perfüzyon sintigrafisinde sol akciğere kan akışı yetersiz bulundu.

Patoloji sonucu küçük hücreli Ca tanısı konuldu torakotomi indikasyonu konuldu ve sol posterolateral lob çıkarıldı.

Eksplorasyon sırasında, hilumda, kıkırdakları çevreleyen ve tahrip eden masif fibrotik doku, sol ana bronşun lobuna kadar diseksiyonunu bozan kitle saptandı.

Operasyondan hemen sonra Patoloji Kliniğinden sözlü olarak bronkoskopi biopsi raporunun karıştırıldığı ve küçük hücreli Ca. tanısının yanlış olduğu uyarısı geldi.

Ameliyatta alınan kitlenin patolojik tetkikinde Akciğerin tüm alanlarında dik açılı dallara sahip miçelleri ile mukormikozun tipik mikroskopik incelenmesi gözlemlendi ve hastada Akciğer Mukormukozisi tanısı konuldu.

Amfoterisin B (1 mg / kg / gün, toplam 2,5 g) poştooperatif olarak uygulandı ve hasta altı aylık takip süresi boyunca iyiydi.

Mukormikoz, Zygomycetes (Phycomycetes) sınıfındaki Mucorales grubuna ait mantarların neden olduğu enfeksiyonlara verilen isimdir.

Etken organizmalar dünyanın her yerinde havada ve saprofit olarak bulundukları toprakta bulunur.

Bu saprofitik mantarların normal insanlara patojenik olduğu nadiren bildirilmiştir.

Predispozan klinik faktörler arasında, immün sistemi bozan hastalıklar, özellikle asidoz ile komplike olan diabetes mellitus, lösemi ve lenfoma, mukormikoz ile ilişkili altta yatan yaygın olarak tanınan hastalıklardır (3).

1973'te Meyer ve Armstrong, mukormikozun çeşitli klinik belirtilerini gözden geçirdiler (5). Bu enfeksiyonlar nadiren rinoserebral, pulmoner daha yaygın geniş bir şekilde gastrointestinal ve kütanöz tutulum olarak kategorize edilebilir. Anatomik bölgeden bağımsız olarak, damar duvarlarının tromboz ve enfarktüslerle istila edilmesi ve siyah, nekrotik iltihap oluşumu, mukormikoz için kayda değer klinik ipuçları sağlar.

Diyabette 1958'den 1978'e kadar 20 yıllık bir aralıkta bir hasta serisinde, en sık tutulan organ akciğerdi (32'den 12'si) (4).

Akciğer mukormikozu olan 12 hastanın 10 unda tanı otopsi ile konurken, hayatta iken tanı konulan hasta sayısı sadece 2 kişidir. Bu kişilerin tanısı biri perkütan iğne biyopsisi ve diğeri bronkoskopik biyopsi ile konuldu. Daha büyük bir seride, pulmoner mukormikozun ilk tanımlanmasından bu yana geçen 100 yıl içinde, lokalize akciğer mukormukozisi olan yaklaşık 70 hastadan sadece 6 tanesine tanı hayatta ike konuldu.

Bu vakada karşılaştığımız gibi pulmoner mukormikozu teşhis etmek için ayırt edici spesifik bir klinik, radyografik tetkik veya laboratuvar tahlillerinin spesifik bir anlamı yoktur.

Şu anda kullanılabilen tek kesin tanı yöntemi histopatolojik tanı yöntemidir. Öte yandan balgam kültürleri ve hatta biyopsi materyalleri yüksek bir yanlış negatif orana sahiptir (9).

Olgumuzda da hastada çok sayıda balgam kültüründe ve bronkoskopik biyopside sonuç alınamamıştır.

Çok muhtemelen ilk biopsi sonucu preparatların karıştırılması neticesiyle yanlışlıkta küçük hücreli Ca gelmeseydi, bu ölçüde radikal karar alınmayacaktı ve tanı konulamayacaktı.

Akciğer mukormikozunun tedavisi radikaldır. İlk seçenek cerrahi rezeksiyondur. Bir anlamda hatalı patolojik tanı hastanın yaşamını kurtaran bir rol oynamıştır.

Bu vaka Türkiye'nin hayatta iken tanı konulan ve yaşayan ilk vakasıdır.

KAYNAKLAR

1. Donohue JF: Endobronchial mucormycosis. Chest 83: 585,586, 1983
2. Furbringer P: Beobachtungen ober lungen- mycoße beim Menschen. Virchow's Arch Path Anat 66: 330-333, 1976
3. Leher RI, Howard DH, Sypherd PS: Mucor, mycosis. Ann Intern Med 93: 93,108, 1980
4. Marchevsky AM, Bottone E, Geller S, Giger D: The changing spectrum of disease. Etiology and diagnosis of mucormycosis. Human Pathol 11:5,12-60, 1980
5. Meyer RD, Armstrong D: Mucormycosis-changing status. CRC Crit Rev Clin Lab 4: 421. 451, 1973
6. Murray HW: Pulmonary mucormycosis: one hundred years later. Chest 72: 1,2, 1977
7. Murray HW: Pulmonary mucormycosis with massive fatal hemoptysis. Chest 68: 68.77,1975 8. Record NB, Ginger DR: Pulmonary phycomycosis without obvious predisposing factor, JAMA 235:56.1257, 1976

-
8. Rubin H, Robert R: Fungal infections in the im.
 9. Munocorrprimised host, In: Af Fishman, ed. Pulmonary Diseases and Disorders 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1974, 1988
 10. Wright RN, Saxena A, Robin A, Thomas PA: , Pulmonary mucormycosis successfully treated by resection. Ann Thorac Surg 29: 166,169, 1980

Mauriac Sendrom'lu Vaka Sunumu

İlhan Satman

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Mauriac sendromu, modern insülin tedavisinin devreye girmesi ile birlikte, günümüzde artık görülmediği sanılan ve bu yüzden gözden kaçan, diyabetin önemli bir komplikasyondur. Aşağıda büyüme ve gelişme geriliği, hepatomegali ve karaciğer enzimlerinde artış ile sendromun karakteristik özelliklerini taşıyan bir vaka sunulmuştur.

Yakınma: Boy kısalığı, karında şişlik, bulantı, ağız kuruluğu ve baş dönmesi.

Anamnez: Beş yaşından beri Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı almış olan 19 yaşındaki genç kız karın şişliği, bulantı ve kusma şikayetleri ile Acil Dahiliye Polikliniği'ne başvurmuş. Acil Poliklinik'te kapiller kan glukoz 386 mg/dL, idrarda glukoz (+++), keton (++), kan pH 7.30, K 3.6 mmol/L ve bikarbonat 18 mmol/L bulunup sıvı-elektrolit ve i.v. insülin infüzyonu ile tedavi edilmiş. Diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosu düzeltildikten sonra s.c. insülin tedavisi düzenlenerek Diyabet Polikliniği'ne sevk edilmiş.

Anne ve babası uzun saatler ev dışında çalışmak zorunda olduğu için çocukluk çağında insülin enjeksiyonları düzenli yapılamamış. İlkokuldan beri yaşlıtlarına göre hep kısa boylu ve zayıfmış. Sık sık hastalandığı için ilkokuldan sonra okula gönderilmemiş. İnsülin tedavisine uyumunun yetersiz olmasına bağlı olarak daha önce birkaç kez DKA nedeniyle çeşitli hastanelere yatırılmış. Birkaç yıldır karın şişliği ve bulantı yakınmaları oluyormuş.

Öz Geçmişi: Sık tekrarlayan infeksiyon atakları tanınıyor. 17 yaşında adet görmeye başlamış, halen 3-4 ayda bir düzensiz adet görüyor.

Soy Geçmişi: Annesi, babası ve kardeşlerinin (bir erkek, bir kız) herhangi bir hastalığı yok.

Fizik Muayene Bulguları: Boy 143 cm, kilo 48, BKİ 23.5 kg/m², KB 105/75 mmHg (ayakta 85/60 mmHg), Nb 76/dk ritmik. Yüz cildi balmumsu

görünümde, ödemli ve soluktu. Bilateral el-eklem kontraktürü (sklerodaktili) ve Dupuytren kontraktürü gelişmişti. Batın distandü, karın şiş ve midklaviküler hatta alt kosta kavsini 4 parmak geçen hepatomegali, Traube alanı kapalı, dalak nonpalpabl bulundu. Meme gelişimi ve pubik kıllanması ile Tanner evre III olarak değerlendirildi.

Laboratuvar Bulguları: Açlık plazma glukoz 176 mg/dL, HbA1c %12.5; serumda kreatinin 1.1 mg/dL, açlık C-Peptid <0.01 ng/mL, AST 57 u/L, ALT 117 u/L, albumin, ALP, GGT, bilirubinler normal sınırlarda, TSH 9.1 mIU/L, s-T4 11 pmol/L; LDL-kolesterol, 97, HDL-kolesterol 34, trigliserid 287 mg/dL; IGF-1 59 ng/mL (N: 108.5-296.3), IGFBP3 2.2 µg/mL (N: 3.0-5.5). İdrar sedimenti normal ve albumin/kreatinin oranı 112 mg/g bulundu.

Tüm batın USG tetkikinde karaciğer diffüz büyük ve dalakta minimal büyüme görüldü. Batın MR incelemesinde karaciğerde belirgin diffüz büyüme ve dalakta minimal büyüme dışında bir bulgu saptanmadı. Karaciğer ponksiyon biyopsisinde makroveziküler steatosis görüldü; fibrosis veya inflamasyon saptanmadı. PAS boyası ile hücre nükleuslarının glikojenlendiği raporlandı. ve hepatik glikojenoliz olarak değerlendirildi.

Göz dibi muayenesinde bilateral preproliferatif retinopati bulguları ve subkortikal katarakt saptandı.

Mauriac sendromu kötü glisemik kontrollü Tip 1 Diyabetli çocuk ve adolesanlarda görülen nadir bir komplikasyondur. Sendrom, büyüme-gelişme geriliği, hepatomegali ve Cushingoid görünüm ile karakterizedir.

Hastamızda görülen boy kısıklığı ve gecikmiş puberte uzun yıllardır düzensiz insülin tedavisi nedeniyle kontrol altına alınamamış diyabet ile ilişkilidir. IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri literature ile uyumlu olarak düşük bulunmuştur. Dokulara glukoz arzının yetersiz olması ve relatif büyüme hormonu (GH) yetersizliği büyüme geriliğinden sorumlu tutulmaktadır. Hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar (hastamızda diyabetik retinopati, nefropati ve otonom nöropati) ile birlikte juvenil katarakt sıklıkla görülebilmektedir. Bazı vakalarda yüzde Cushingoid görürünüm olması, gene kötü kontrollü diyabete sekonder hiperkortizolizm ile ilişkilidir.

Hepatositlerde aşırı glikojen birikimi olması hepatomegali ve enzim yükseklikleri ile sonuçlanır. Bu sebeple sendrom, 'glikojenik hepatopati' veya 'hepatik glikojenosis' olarak ta adlandırılmaktadır. Karaciğer biyopsisi ile tanının doğrulanması gerektiği ileri sürülmektedir. MacDonald ve ark. Mauriac sendromlu bir vakada karaciğer glikojen fosfolaz kinazubünitesinde mutasyon olduğunu göstermişlerdir. Glikojen fosforilaz kinaz glikojen fosforilazı aktive eder.

Bu enzim glikojen yıkımının ilk basamağını katalize eder. Araştırmacılar mutant subünitenin dominant trazda etkili olduğunu ve glikojen fosfoliaz kinaz enzim aktivitesini tamamiyle inhibe ettiğini, böylece glijenolizi engelleyerek karaciğer hücrelerinde glikojen birikimine yol açtığını gösterdiler.

Bazı olgularda DKA tedavisi sırasında yüksek doz insülin infüzyonu ile daha da derinleşen laktik asidoz veya hiperlaktatemi bildirilmiştir. Literatürde otoimmün hepatit ve ANA (+) ile birliktelik gösteren birkaç vaka sunumu da mevcuttur.

Tedavide ve aynı zamanda sendromdan korunmada uygun insülin tedavisi ile glisemik kontrolün sağlanması ve hipoglisemilerden kaçınılması esastır. Kan glukoz düzeylerinin normale yaklaşması ile hepatomegali hızla geriler ve aminotransferaz düzeyleri normale döner. Boy kısalığı ve gelişme geriliği için GH tedavisi ile netice alınan vakalar vardır.

Sonuç olarak; insülin tedavisinde ve kan glukoz düzeylerinin takibinde kaydedilen gelişmelere rağmen Mauriac sendromu, günümüzde de görülebilen nadir bir diyabet komplikasyonudur. Büyüme-gelişme geriliği ile birlikte masif hepatomegalisi olan vakalar bu yönden incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Brouwers MC, Ham JC, Wisse E, Misra S, Landewe S, Rosenthal M, et al. Elevated lactate levels in patients with poorly regulated type 1 diabetes and glycogenic hepatopathy: a new feature of Mauriac syndrome. *Diabetes Care* 2015;38(2):e11-2.
2. Deemer KS, Alvarez GF. A rare case of persistent lactic acidosis in the ICU: glycogenic hepatopathy and Mauriac syndrome. *Case Rep Crit Care* 2016;2016:6072909.
3. Giordano S, Martocchia A, Toussan L, Stefanelli M, Pastore F, Devito A, et al. Diagnosis of hepatic glycogenosis in poorly controlled type 1 Diabetes Mellitus. *World J Diabetes* 2014;5(6):882-8.
4. Jung IA, Cho WK, Jeon YJ, Kim SH, Cho KS, Park SH, et al. Hepatic glycogenosis in type 1 Diabetes Mellitus mimicking Mauriac syndrome. *Korean J Pediatr* 2015;58(6):234-7.
5. MacDonald MJ, Hasan NM, Ansari IU, Longacre MJ, Kendrick MA, Sto-

ker SW. Discovery of a genetic metabolic cause for Mauriac syndrome in type 1 diabetes. *Diabetes* 2016;65(7):2051-9.

6. Winter RJ, Phillips LS, Green OC, Traisman HS. Somatomedin activity in the Mauriac syndrome. *J Pediatr* 1980;97(4):598-600.
7. Yılmaz MT, Satman İ, Altuntaş Y, Karşıdağ K, Büyükdevrim AS. Kötü kontrollü, çocukluk çağı başlangıçlı Tip I diabette hepatomegali, büyüme-gelişme geriliği, nöropati, nefropati, retinopati ve juvenil katarakt ile karakterize üç Mauriac sendromu vakası. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 1991;54:453-460.



İzotretinoin İlişkili Erişkinin Latent Oto-İmmün Diyabeti (LADA) ve LADA ile İlgili Güncel Literatür Derlemesi

Yusuf Bozkuş

Başkent Üniversitesi, Endokrinoloji BD, Ankara

55 yaşında kadın hasta endokrinoloji polikliniğine kan glukoz yüksekliği ile başvurdu. Hastaya 2 yıl önce Tip 2 Diyabet tanısı konulduğu ve tanı anında açlık kan glukozu (AKG)'nun 257 mg/dL, tokluk kan glukozu (TKG)'nun 407 mg/dL ve HbA1c değerinin %10,4 olduğu öğrenildi. Tanı öncesinde hastanın akne rozacea tanısıyla dermatolojide izlendiği ve 9 ay süre ile izotretinoin tedavisi aldığı öğrenildi. Tedaviye 20 mg/gün dozu ile başlanmış. Tedaviye başlamadan önce AKG 98 mg/dL, LDL-K (Düşük dansiteli lipoprotein-Kolesterol) 146 mg/dL, HDL-K (yüksek dansiteli lipoprotein-Kolesterol) 54 mg/dL ve trigliserit düzeyi 238 mg/dL saptanmış. Tedavinin 3. ayında AKG değeri 108 mg/dL, LDL-K değeri 150 mg/dL, HDL-K değeri 52 mg/dL ve trigliserit değeri 256 mg/dL saptanmış. Üçüncü ayda AKG'unun yükselmesi üzerine izotretinoin dozu 10 mg/gün'e düşürülmüş. Ayrıca hastaya diyet egzersiz önerilmiş. Bu tarihte bakılan HbA1c değeri %5,8 saptanmış. Tedavinin 6. ayında AKG değeri 116 mg/dL'ye yükselmiş ve 10 mg/gün doza devam edilmiş. Üç ay daha kullandıktan, yani toplamda 9 ay kullandıktan sonra izotretinoin kesilmiş. Bu süreçte yaşam tarzı değişikliği ile 6 ayda 14 kg vermiş. Akne rozacea lezyonları gerilemiş. Tedavi kesildikten 1 ay sonra kontrole giden hastanın AKG değeri 257 mg/dL ve HbA1c değeri %10,3 saptanmış ve hastaya Tip 2 DM tanısı konulmuş. Sitagliptin, metformin ve insülin glarjin tedavisi başlanmış. O dönemde LDL-K değeri 153 mg/dL, HDL-K değeri 51 mg/dL ve trigliserit değeri 199 mg/dL saptanmış. İzotretinoine bağlı bir dislipidemi gelişmemiş, hatta diyet ve egzersizle trigliserit değerinde düşüş gözlenmiş. Ancak diyabet tanısı konulduğu için hastaya bu dönemde aynı zamanda 10 mg/gün atorvastatin başlanmış. Takiplerde insülin glarjin dozu artırılmış ve akarboz eklenmiş. İki yıllık takipte HbA1C düzeyi en fazla %8,4'e

kadar düşmüş. Atorvastatin tedavisi altında LDL-K değerleri ise 84-122 mg/dL arasında değişmiş. Hasta, polikliniğimize geldiğinde 2x50 mg sitagliptin, 2x1000 mg metformin, 3x100 mg akarboz ve 12 ünite/gün insülin glarjin tedavisi almaktaydı. Diyetle dikkat ettiğini belirten hastanın 2 ana öğün ve 1 ara öğün yaptığı öğrenildi. Evde glukometre ile yaptığı ölçümlerde, sabah AKG değerleri 112-176 mg/dL arası, sabah TKG değerleri 158-255 mg/dL arası, akşam AKG değerleri 147-209 mg/dL arası ve akşam TKG değerleri 229-262 mg/dL arasında olduğu görüldü. Yoğun gaz ve karın şişliği dışında başka bir yakınması yoktu. Hastanın 9 yıldır hipertansiyonu ve 2 yıldır hiperlipidemisi olduğu ve 2,5 mg/gün dozda silazapril ve 10 mg/gün dozda atorvastatin kullandığı öğrenildi. Hastada oto-immün hastalık öyküsü yoktu. Ailede de diyabet veya oto-immün hastalık öyküsü yoktu. İki çocuğu olan hastanın gestasyonel diyabet öyküsü veya makrozomik bebek doğurma öyküsü yoktu. Vücut kitle indeksi 28,2 kg/m² olan hastanın bel çevresi 86 cm, brakial arterden ölçülen kan basıncı 150/90 mmHg saptandı. Diğer fizik muayene bulguları normaldi. Hastanın laboratuvar değerlerinde AKG 130 mg/dL, HbA1c düzeyi %9 saptandı. Laboratuvar incelmesinde yalnızca 25(OH)kolekalsiferol düzeyinin düşük olduğu (10,9 ng/mL), LDL-K değerinin 111 mg/dL, HDL-K değerinin 56 mg/dL ve trigliserit değerinin 111 mg/dL olduğu görüldü. Diyabetin mikro veya makrovasküler komplikasyonları saptanmadı. Hastaya diyet ve diyabet eğitimi tekrar verildi. Öğlen öğününü atlayan hastaya öğünlerini düzenli alması önerildi. Olası insülin enjeksiyon hataları ekarte edildi ve insülin glarjin dozu kademeli olarak 16 üniteye çıkarıldı. Bu doz ile, sabah AKG değerleri 120-141 mg/dL arası, sabah TKG değerleri 139-183 mg/dL arası, öğlen AKG değerleri 83-102 mg/dL arası, öğlen TKG değerleri 133-191 mg/dL arası, akşam AKG değerleri 133-137 mg/dL arası ve akşam TKG değerleri 166-200mg/dL arası saptandı. Hastanın izotretinoin kullanırken, diyet-egzersiz yapması ve kilo vermesine rağmen kan glukozunun yükselmeye devam etmesi, ani ve hızlı yükselen kan glukoz seyri, öncesinde klasik latent periyodun gösterilmesi, hastanın zayıf ya da obez olmaması, hafif kilolu sınıfında olması, üçlü oral anti-diyabetik tedavi ve düşük doz bazal insüline rağmen 2 yıldan fazla bir sürede glukoz regülasyonunun sağlanamaması, gestasyonel diyabet veya makrozomik bebek öyküsü ve ailede diyabet öyküsü olmaması gibi özellikler, bize hastada erişkinin latent oto-immün diyabeti (LADA) olabileceğini düşündürdü. C-Peptid düzeyi 0,4 ng/ml (0,78-5,18), anti-insülin antikor negatif (%4,7), anti adacık antikor negatif saptandı. Ancak anti-Glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD) antikor düzeyi >2000 IU/mL saptandı ve yüksek titrede pozitif bulundu. Her üç LADA tanı kriterini de taşıyan hastaya LADA tanısı konuldu. Almakta olduğu oral anti-diyabetik tedavi kesildi ve hastaya insülin degludec-insülin aspart (70/30) kombinasyonu sabah 16 ünite, akşam 10 ünite dozunda başlandı. Tedaviye başladıktan 10 gün sonra bakılan 7 nokta kan glukoz profilinde sabah AKG değerleri 118-146

mg/dL arasında bulundu, gün içi AKG değerleri 128-248 mg/dL arasında bulundu. Gün içi TKG değerleri 159-301 mg/dL arasında bulundu. Özellikle TKG değeri oldukça değişken olan hasta, bazı öğünlerde diyeti bozduğunu bildirdi. Diyetle uyum konusunda uyarıldı ve insülin degludec-insülin aspart (70/30) kombinasyon dozu sabah 20 ünite, akşam 12 ünite dozuna yükseltildi ve 3 ay sonra kontrole çağrıldı. Bu kontrolde laboratuvar testlerinde AKG 113 mg/dL, HbA1c düzeyi %9,1 saptandı. İnsülin dozu sabah 16 ünite, akşam 8 ünite yapıldı. Tedaviye 100 mg sitagliptin eklendi. Kan glukoz profiline göre insülin dozu sabah 14 akşam 10 ünite yapıldı ve öğlene 4 ü insülin aspart eklendi. Öğlen aspart dozu 8 üniteye çıkarıldı. Üç ay sonraki kontrolde AKG 102 mg/dL, HbA1c düzeyi %7,2 saptandı. Mevcut tedavinin devam önerildi. HbA1c düzeyinin yükselmesi durumunda, bazal-bolus tedavi planı yapılarak, 3 ay sonra kontrole çağrıldı. Almakta olduğu atorvastatin ve silazapril tedavilerine devam edildi. Hastaya kolekalsiferol yüklemesi yapıldı ve 25(OH)kolekalsiferol düzeyi 3. ay kontrolünde 32 ng/mL saptandı ve hastaya 2000 ünite/gün idame başlandı. Sonraki kontrollerde 1200 ünite/gün dozu ile idame tedavi sürdürüldü.

LADA, erişkin başlangıçlı oto-immün diyabet türüdür. Beta hücre harabiyeti oldukça değişken olduğu için Tip 1 Diyabete göre daha heterojen bir hastalıktır. Bu da muhtemelen genetik ve immün faktörlerin penetransındaki değişiklikten kaynaklanıyor olabilir. Epidemiyolojik çalışmalar, erişkinlerdeki bu forma sahip hastaların büyük bir çoğunluğunda tanı anında insülin ihtiyacının olmadığını göstermektedir. İnsülin ihtiyacı oluşana kadar geçen bir latent dönem mevcuttur. Bu nedenle bu hastalar, «erişkinin latent oto-immün diyabeti» olarak tanımlanmıştır ve bu tanımlamanın İngilizcesi olan: “latent autoimmune diabetes in adults” cümlesinin baş harfleri olan “LADA” şeklinde kısaltılarak isimlendirilmektedir (1). Her ne kadar ADA (Amerikan diyabet cemiyeti) ve WHO (dünya sağlık örgütü) kılavuzları, LADA’yı Tip 1 Diyabet kabul edip, farklı bir kategoriye koymasa da (2,3), erişkin başlangıçlı Tip 1 Diyabet ile LADA farkına vurgu yapılmaktadır. Klasik, erişkinde başlayan Tip 1 Diyabet olgularında, tanıdan sonraki ilk 3 ay içinde insülin ihtiyacı doğmaktadır, ancak LADA olgularında bu süre en az 6 aydır ve yıllar sürebilmektedir (1). LADA, tip 1 ve Tip 2 Diyabet arasında bazı farklar bulunmaktadır. LADA 30 yaşından sonra ortaya çıkarken Tip 1 Diyabet çocukluk ve adölesan dönemde ortaya çıkar, erişkin dönemde nadirdir. Tip 2 Diyabet ise erişkinlikte ortaya çıkar ve çocuklarda ve adölesanlarda nadirdir. Tip 1 Diyabet akut başlangıçlıdır, LADA nadiren akut başlangıç gösterir. Tip 2 Diyabet ise yıllar süren yavaş bir başlangıç gösterir. Tip 1 Diyabet hastalarında oto-immünite, LADA’ya göre belirgin olarak daha fazladır. Tip 2 Diyabet olgularında ise artmamıştır. LADA ve Tip 2 Diyabet vakalarında ketozis nadirdir, Tip 1 Diyabet vakalarında sıktır. İnsülin direnci Tip 1 Diyabette değişmezken, LADA olgularında artmıştır veya değişmez. Tip 2 Diyabet olgularında ise belirgin artmıştır. Tip 1 Diyabet vakalarında insülin bağımlılığı tanı

anında başlarken, LADA olgularında insülin bağımlılığı en erken 6 ay sonra başlar. Yıllar sonra ortaya çıkabileceği gibi, 10 yıl sonra insülin başlanan vakalar bildirilmiştir. İnsülin gereksinimi hastaların %50'sinde 6 ay sonra başlamaktadır. Tip 2 Diyabet olgularında ise tanıdan yıllar sonra ve kontrol iyi değilse insülin bağımlılığı başlar. Tip 1 Diyabet hastaları zayıf veya normal kiloludur, LADA olguları ise normal kilolu veya fazla kiloludurlar. Tip 2 Diyabet vakaları ise fazla kilolu veya obezdirler. Tip 1 Diyabet olgularında metabolik sendrom riski artmazken, LADA olgularında artmıştır. Tip 2 Diyabet varlığında ise belirgin artmıştır. Tip 1 Diyabet olgularında HLA duyarlılığı, LADA olgularına göre daha fazla artmıştır. Tip 2 Diyabet vakalarında ise değişmez (1). LADA, çoğunlukla Tip 1 Diyabet başlığı altında incelense de görüldüğü gibi bazı yönleri ile Tip 2 Diyabete de benzemektedir. Bu nedenle tip 1,5 diyabet olarak da adlandırıldığı olmuştur (4).

Yapılan çalışmalar LADA'nın tahmin edilenden fazla olduğunu göstermektedir. Çok merkezli çalışmaların sonuçlarına göre Tip 2 Diyabet tanısı konulan vakaların %4-14'ünde Tip 1 Diyabet ilişkili oto-antikorların pozitif olduğu gösterilmiştir. İtalya'dan yapılan çalışmalarda bu oran %4 civarındayken, kuzey Avrupa ülkelerinde %7-14 arasında değişmektedir (1). LADA erişkin başlangıçlı oto-immün diyabetin en sık görülen şeklidir ve erişkinlerdeki tüm diyabet vakalarının %2-12'sinin LADA olduğu düşünülmektedir (5). Bazı merkezlerde tüm Tip 2 Diyabet hastalarında rutin antikor taraması yapılmaktadır. Rutin antikor taraması yapılan merkezlerde LADA tanısı daha erken konulduğu için, ortanca insülin başlanma süresi antikor bakılmayan merkezlere göre çok daha önce olmaktadır. (6). Bu durumun ise beta hücre fonksiyonunu korumak adına daha avantajlı olduğu bilinmektedir (7). Bu sebeplerle bazı merkezler, tüm tanı konulan Tip 2 Diyabet olgularında rutin anti-GAD antikor taraması önermektedir. Ancak bu yöntem tanı maliyetini artırmaktadır (1). Bu amaçla LADA taraması yapılması için bir klinik tarama aracı geliştirilmiştir. Başlangıç yaşı <50 ise, tanıdan önce akut bulgular varsa (polidipsi, poliüri, beklenmeyen kilo kaybı), VKİ <25 kg/m² ise, hastada başka bir oto-immün hastalık öyküsü varsa ve ailede oto-immün hastalık öyküsü varsa tarama önerilmektedir. Yeni diyabet tanısı konulan bir hastada bu 5 risk faktöründen en az ikisi varsa, %90 sensitivite ve %71 spesifite ile LADA'yı tanımlayabilmektedir. Yalnız bir kriter var veya hiç bir kriter yoksa negatif prediktif değer %99'dur (8). Ayrıca C-Peptid düzeyi düşük olan veya C-Peptid uyarı testi pozitif olan vakalarda da LADA taraması düşünülmelidir (9). LADA tanı kriterleri şunlardır: 1) Herhangi bir adacık antikoru pozitif olması, 2) Hasta yaşının >30 olması, 3) Tanıdan sonra en az 6 ay süre ile insülin ihtiyacı olmaması. Bu üç kriter varsa LADA tanısı konulmaktadır (9).

Klinik olarak oldukça heterojen bir hastalıktır. Kriterlerden bağımsız olarak 20-85 yaş arasında vakalar bildirilmiştir. Vücut kitle indeksi düşük, normal veya yüksek olabilir. Antikor titresi oldukça değişkendir. İnsülin sekresyon düzeyi

farklılıklar gösterebilir. İnsülin direnci hiç olmayabileceği gibi değişik düzeylerde de görülebilir (10). En çok Anti-GAD antikor pozitifliği görülmektedir ve yaklaşık vakaların %69'unda pozitifdir. İnsülin oto-antikoru %24, protein tirozin fosfataz-IA-2 (IA-2A) antikoru %5, adacık spesifik çinko transporter izoform 8 (Zn-T8A) oto-antikoru %2 oranında LADA vakalarında gösterilmiştir (11).

Heterojen bir hastalık olduğu için tedavi kişiye özeldir. Klinik gidişat, laboratuvar verileri ve tip 1 veya Tip 2 Diyabete benzerliğine göre tedavisi düzenlenir. Tedavide ana unsur diğer oto-immün diyabet tiplerinde olduğu gibi insülin tedavisidir. Ancak insüline başlama zamanı ve hangi tip insülinin kullanılması gerektiği konusunda belli bir algoritma yoktur. Yapılan çalışmalar, tanı konulduğunda tespit edilen anti-GAD titresi ne kadar yüksekse, insülin bağımlı olma süresinin o kadar kısa olduğunu göstermektedir. İnsülin salgı kapasitesinin korunabilmesi, daha iyi klinik gidişata ve komplikasyon riskinde azalmaya yol açmaktadır. Mevcut kanıtlara göre tedavide, erken dönemde insülin tedavisine başlama ve yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir. Özellikle daha genç yaştaki, daha yüksek GAD antikor titresi olan vakalarda bu tedavinin, glikotoksisiteyi ve beta hücre stresini azaltarak hiperglisemiye kontrol altına aldığını ve beta hücre fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (1). Bazı hastalarda C-Peptid düzeyi yüksek bile olsa, yani belli ölçüde beta hücre fonksiyonu korunmuş bile olsa, randomize kontrollü çalışmaların sonucuna göre erken insülin tedavisi başlanması önerilmektedir. Bu yaklaşım, metabolik kontrolü artırırken, beta hücre fonksiyonunu korumaktadır. İnsülin tedavisinde premiks veya bazal-bolus insülin tedavisi düşünülebilir (11). Bazı çalışmalarda, dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörlerinin (sitagliptin, linagliptin ve saxagliptin), LADA vakalarında C-Peptid seviyesini ve beta hücre fonksiyonunu koruduğu ve insülitisi azalttığı gösterilmiştir (10,12,13). Glukagon benzeri peptid -1 (GLP-1) analogu olan dulaglutid ile yapılan bir çalışmada da bir yıllık tedavi ile LADA hastalarında HbA1c'nin düştüğü, beta hücre fonksiyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca hipoglisemi sıklığında bir değişiklik saptanmamıştır (14). Ayrıca insülin direnci olan LADA vakaları, insülin duyarlılaştırıcı tedaviden fayda görebilirler. Metforminle ilgili randomize kontrollü çalışma yoktur. Rosiglitazon ile ilgili ise olumlu sonuçlar mevcuttur ve peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR γ) agonsiti ilaçların potansiyel kullanımını için kanıt olabilir (15). Sülfonilürelerin LADA hastalarında diyabet progresyonunu hızlandırdığı gösterildiği için önerilmezler (11). Hastanın VKİ, HbA1c düzeyi, C-Peptid seviyesi gibi klinik özelliklerine göre DPP-4 inhibitörü ve insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar da insülin tedavisine eklenebilir. Anti-GAD antikoru pozitif olan birinde, C-Peptid düşükse direk insülin ile tedavi edilmeli, C-Peptid normalse DPP4 inhibitörü +/- insülin açısından değerlendirilmelidir (11).

Bu vakayı diğer LADA vakalarından ayıran en önemli özellik izotretinoinin teda-

visine bağı olma olasılığıdır. İzotretinoinin kullanmazken ve tedavinin 1. ayında normal olan açlık kan glukozu, tedavi uzadıkça yükselmeye başlamış ve tedavi başlangıcından 10 ay sonra >200 mg/dL seviyesine ulaşmıştır. Bu kronolojik seyir ilaç-hastalık ilişkisini güçlendirmektedir. İlacın olası yan etkileri arasında yer almasada, literatür taramasında izotretinoin ilişkili oto-immün diyabet vakalarının bulunması bu ilişkiyi pekiştirmiştir. İlacı kullanmaya başladıktan sonra ortaya çıktığı için ve dozdan bağımsız olması nedeni ile tip B advers reaksiyon gibi sınıflandırmak mümkündür. “B” harfi, ingilizce “bizzare” kelimesinin baş harfini temsil etmektedir. Tip B sınıfı ilaç yan etkisi oldukça nadir görülür, ilacın farmakolojik etkisiyle ilişkili değildir, dozdan bağımsızdır, öngörülemez ve bazen mortal olabilir. Penisilin hipersensitivitesine bağı immünolojik reaksiyonlar, akut profiri, malign hipertermide görülen idiosenkrotik reaksiyonlar bu gruba örnek olarak sayılabilir. Ortaya çıkan bir hastalığın veya yan etkinin bir ilaca bağı olma olasılığı, ilaç-yan etki zamanlaması, ortaya çıkan istemeyen durumun paterni ve o ilacın bilinen yan etkileri içinde olup olmadığına göre değişmekle birlikte “kesin”, “muhtemel”, “olası”, “olası olmayan” gibi ifadelerle tanımlanmaktadır (16). İzotretinoinin ilaç prospektüsünde metabolik sorunlara, hiperlipidemiye ve diyabete yol açtığı bildirilse de oto-immün diyabete yol açtığına dair bilgi yoktur. Ayrıca ilacın bilinen moleküler mekanizmalar ile oto-immüniteyi nasıl tetikleyebileceğine dair de kesin bilgi yoktur. Fakat ilaç yan etki zamanlamasının, ilaç yan etkileri ile ilgili tanımlanan zamanlama kriterine uyuyor olması ve literatürde izotretinoine bağı oto-immün diyabet ve LADA vakalarının bulunması bu ilişkiyi güçlendirmektedir. Tüm bu bilgiler ve veriler ışığında hastanın izotretinoine bağı LADA olabileceği “muhtemel” veya “olası” gibi görünmektedir.

İzotretinoin inatçı akne tedavisinde oldukça etkili bir tedavidir. İzotretinoin, sebum üreten ve sebase bezlerin hücreleri olan insan sebositlerinde all-trans retinoik aside (ATRA) izomerize edilir. ATRA çekirdekteki retinoik asit reseptör (RAR)’lerine bağlanır ve transkripsiyon faktörü p53 gibi RAR’ne yanıt veren genleri aktive eder. ATRA ayrıca sebum üretimini baskılayan insan yağ bezlerindeki Forkhead box protein O1 (FoxO1) ve FoxO3’ün nükleer seviyelerini artırır. Adiponektin düzeyini artırdığını gösteren yayınlar mevcuttur. Ayrıca total kolesterol ve trigliserit düzeyini artırırken, HDL kolesterol düzeyini azaltmaktadır. Hem izotretinoine bağı dislipidemisinin insülin duyarlılığını azaltması, hem de izotretinoinin glukoz homeostazının ve insülin direncinin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan FoxO1 aracılığıyla gösterdiği düşünülen etkiler, bu ilacın diyabetojenik etkisini açıklamaktadır. FoxO1, hepatik glukoneogenezin en kritik metabolik aşamalarını ve pankreas β hücre fonksiyonunu düzenler. (17).

İzotretinoin ile bazı oto-immün hastalıklar arasında ilişki olduğu konusunda vaka raporları bildirilmiştir. Bu vaka raporlarında izotretinoin ile oto-immün diyabet,

oto-immün hepatit, Guillain-Barr'e sendromu, oto-immün tiroidit, myasteni gravis, graves, vitiligo, arasında ilişki gösterilmiştir. Bu hastalıklar, ya tedavinin son haftalarında, tedavi altındayken ya da tedavi kesildikten kısa bir süre sonra ortaya çıkmıştır (18-24). Oto-immünitenin, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden ortaya çıktığı düşünülmektedir. Genetik olarak oto-immünite geliştirmeye yatkın kişiler, çevresel tetikleyicilerle temas edebilir ve bu da oto-immün hastalığa neden olan hastanın toleransını zayıflatır. Çevresel tetikleyicilerin, ilaçlar, toksinler, kimyasallar, stres, diyet ve viral enfeksiyonlar gibi birçok faktör olabileceği düşünülmektedir (25). Bu vakada, immün toleransın bozulmasını başlatan çevresel tetikleyici, izotretinoin tedavisi olabilir. İzotretinoinin oto-immüniteyi nasıl tetiklediğinin mekanizması mevcut verilere göre net olarak bilinmemektedir. İzotretinoinin, apoptoz üzerine ve T ve B lenfosit aktivasyonu üzerine etkileri ile immünomodülatör etkisi olduğu bilinmektedir (26). Hastada ağır d vitamini eksikliği olması ve d vitamini ve oto-immünite arasındaki literatür verisi düşünüldüğünde, d vitamini eksikliğinin de oto-immünite gelişimine katkısı olabileceği düşünülebilir. Vitamin D eksikliğine bağlı oto-immünite gelişimi, özellikle de oto-immün diyabet gelişimi olduğunu gösteren çok sayıda yayın bulunmaktadır. Ayrıca bazı randomize kontrollü çalışmalarda kolekalsiferol tedavisi verilen hastalarda plasebo ile kıyaslandığında oto-immünitede azalma veya kan glukoz regülasyonu üzerine olumlu etkiler gösterilmiştir. Ayrıca özellikle Finlandiya, İsveç, Norveç gibi güneş etkisinin az olduğu kuzey ülkelerinde, daha yüksek Tip 1 Diyabet insidansı olması, bazı çalışmalarda Tip 1 Diyabet başlangıcının özellikle kış aylarında pik yaptığının gösterilmesi, Finlandiya'da günlük D vitamini alımının azaltılmasının önerildiği periyotta Tip 1 Diyabet insidansının artması, infantlarda d vitamini takviyesinin ileri dönemde Tip 1 Diyabet görülme sıklığını azaltıyor olması gibi pek çok kanıt d vitamini ve oto-immün diyabet arasında ilişki olduğuna işaret etmektedir (27). Hastanın hiç d vitamini replasmanı almadığı düşünüldüğünde, muhtemelen uzun süredir mevcut olan ağır d vitamini eksikliğine bağlı gelişen olumsuz immün ortamın, izotretinoin tedavisi ile daha olumsuz etkilenmesi bu tabloyu ortaya çıkarmış olabilir. Bu nedenle izotretinoin verilecek hastalarda d vitamini düzeyinin kontrol edilmesi ve uygun şekilde replasmanı bu olası ilişkiyi önlemek açısından önerilebilir.

İlacın prospektüs bilgisinde ilacın olası yan etkileri içinde diyabet bulunmaktadır ve çok seyrek etkiler içinde (Her 10.000 hastanın en fazla 1 tanesini etkileyebilir) olduğu ifade edilmiştir. Trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü çok yaygın (Her 10 hastanın en az 1 tanesini etkileyebilir) ve dislipidemi yaygın (Her 10 hastanın en fazla 1 tanesini etkileyebilir) etkiler arasında bildirilmiştir. Ürik asit yüksekliği çok seyrek etkiler arasında bildirilmektedir. Uyarılar kısmında ise diyabet ve obezite varsa kan glukozunun takibi önerilmiştir. Bazı çalışmalarda insülin duyarlılığını azalttığı ve HbA1c düzeyini yükselttiği gösterilmiştir (28). İzotretinoin

tedavisinin insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğu moleküler mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak İnsülin direncindeki artışın muhtemel sebebi, ilacın Randle siklusu yoluyla yüksek lipid oksidasyonu yapıcı etkisine bağlanmaktadır. Ayrıca retinoik asit ve retinoid X reseptörleri aracılığıyla çeşitli metabolik genlerin transkripsiyonel kontrolü üzerindeki farklı etkilerle ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (29).

Bir vaka raporunda akne nedeniyle 30 mg/gün izotretinoin verilen 28 yaşındaki erkek hastada tedavinin 4. ayında HbA1c %6,2, C-Peptid 1,09 ng/mL saptanmış. Tedavi kesildikten 2 ay sonra C-Peptid 1 ng/mL saptanmış. Anti-GAD antikor pozitif saptanmış. 3 ay süren bir iyilik halinden sonra polidipsi, poliüri ile başvuran hastanın AKG düzeyi 217 mg/dL, HbA1c düzeyi %9,1 saptanmış. Bizim vakamızda olduğu gibi bu süreçte lipid profilinde bozulma olmamış. Bu vaka seyri itibari ile bizim vakaya benzemektedir. Bu vaka literatürdeki izotretinoin ve otimmün diyabet ilişkisini gösteren ilk vakadır (18). Benzer klinik gidişat ile izotretinoin sonrası insülin bağımlı diyabet tanısı konulan birisi renal transplant alıcısı olan iki vaka daha bildirilmiştir. Ancak bu vakalarda adacık antikorları negatif saptanmıştır. Bu vakalarda izotretinoin tedavisinin, pentamid tedavisine benzer şekilde, ilacın irreversible beta hücre harabiyeti yapmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (30,31).

Pek çok LADA hastası Tip 2 Diyabet gibi takip edilmekte ve kan glukozu yükselince insülin başlanmakta, hatta bazen insülin tedavisi hasta veya doktor direnci nedeni ile geciktirilmektedir. Erken insülin başlanması beta hücresi fonksiyonları üzerine etkisi düşünüldüğünde, bu hastalarda tanı koymanın önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Bu vaka bize iki konuda yol göstermektedir. Birincisi, klasik Tip 2 Diyabet özelliklerine tam uymayan vakalarda, oto-immün diyabeti düşündüren bulguların varlığında C-Peptid bakılması ve oto-antikorların çalışılması düşünülmelidir. İkincisi, tanı konulan bir hastalık, yeni başlanan bir ilaçtan sonra ortaya çıkıyorsa, ilaç-hastalık ilişkisi açısından olası yan etkiler arasında olup olmadığına bakılmalı, olası yan etkiler içinde yer almıyorsa literatür taraması yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):674-686. doi: 10.1038/nrendo.2017.99. PMID: 28885622

2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl. 1):S11–S24.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of Diabetes Mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998;15(7):539–553.
4. Juneja R, Palmer JP. Type 1 1/2 diabetes: myth or reality? Autoimmunity. 1999;29(1): 65-83.
5. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4(3):233-41.
6. Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, Hunter S, Hawa M, Pozzilli P, Scherthaner G, Schloot N, Buzzetti R, Davies H, Leslie D, Williams R, Action LADA Group. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2008;31(3):439-441.
7. Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, Kasuga A, Takei I, Yokoyama J, Kobayashi T. Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin(the Tokyo study): preliminary report. *Ann. NY Acad. Sci.* 2003;1005:362-369.
8. Fourlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006;29(5):970-975.
9. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48(11):2206-2212. doi: 10.1007/s00125-005-1960-7. PMID: 16193284
10. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, Iqbal N, Hirshberg B. Saxagliptin improves glycaemic control and C-Peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(3):289-296.
11. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(2):147-159. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2. 147. PMID: 29947172
12. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S, Wetzel K, Woerle HJ. C-Peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2014;37(1),e11–e12.

13. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, Li X, Leslie RD, Wang X, Zhou Z. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(5), E876–E880.
14. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Milicevic Z, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1490-8.
15. Zhou Z, Li X, Huang G, Peng J, Yang L, Yan X, Wang J. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005;21(2):203-208.
16. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356(9237):1255-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9. PMID: 11072960
17. Tsai TY, Liu HW, Chao YC, Huang YC. Effects of isotretinoin on glucose metabolism in patients with acne: A systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(6):539-545. doi: 10.1111/ddg.14108. PMID: 32391951
18. Dicembrini I, Bardini G, Rotella CM. Association between oral isotretinoin therapy and unmasked latent immuno-mediated diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(8):e99.
19. Rojas PG, Lopez RG, Chehade AC, Scavino Y, Morales A, Tagle M. Autoimmune hepatitis induced by isotretinoin. *Revista de Gastroenterologia del Peru.* 2016;36(1):86-89.
20. Pritchard J, Appleton R, Howard R, Hughes RAC. Guillain-Barré syndrome seen in users of isotretinoin. *British Medical Journal.* 2004;328(7455):1537.
21. Guerouaz N, Saint Jean M, Peuvrel L, Dreno B. Autoimmune thyroiditis and isotretinoin: real association or coincidence? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereol* 2016;30(1):125-126.
22. Gursoy H, Cakmak I, Yildirim N, Basmak H. Presumed isotretinoin-induced, concomitant autoimmune thyroid disease and ocular myasthenia gravis: a case report. *Case Reports in Dermatology.* 2012;4(3):256-260.

23. Nugroho J, Schweiger B. Isotretinoin as a Possible Environmental Trigger to Autoimmunity in Genetically Susceptible Patients. *Case Reports Case Rep Pediatr.* 2017;2017:4207656. doi: 10.1155/2017/4207656. PMID: 28458939
24. Kokandi AA. Vitiligo Appearing after Oral Isotretinoin Therapy for Acne. *Case Rep Dermatol Med.* 2018;2018:3697260. doi: 10.1155/2018/3697260. PMID: 30112221
25. Schmidt CW. Questions persist: environmental factors in autoimmune disease. *Environmental Health Perspectives.* 2011;119(6):A249–A253.
26. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of Vitamin A in the Immune System. *J Clin Med.* 2018;7(9):258. doi: 10.3390/jcm7090258. PMID: 30200565
27. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, Chavez C, Alvarez A, Baidal D, Alejandro R, Caprio M, Fabbri A. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients.* 2019;11(9):2185. doi: 10.3390/nu11092185. PMID: 31514368
28. H A Koistinen, A Remitz, H Gylling, T A Miettinen, V A Koivisto, P Ebeling. Dyslipidemia and a reversible decrease in insulin sensitivity induced by therapy with 13-cis-retinoic acid. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001;17(5):391-5. doi: 10.1002/dmrr.222. PMID: 11747145
29. Mangelsdorf DJ, Ong ES, Dyck JA, Evans RM. Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid response pathway. *Nature* 1990;345(6272):224-229. doi: 10.1038/345224a0.
30. Santos-Pérez MI, García-Rodicio S, del Olmo-Revuelto MA, Cuellar-Olmedo LA. Suspicion of Diabetes Mellitus isotretinoin-induced. *Farm Hosp.* 2013;37(4):340-342. doi: 10.7399/FH.2013.37.4.653. PMID: 24010698
31. Timperley AC, Withnall RD, Rainford DJ. The development of insulin-dependent Diabetes Mellitus in renal transplant patient receiving oral isotretinoin. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(4):753. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027388. PMID: 8671885

Konjenital Generalize Lipodistrofi Sendromunda Metreleptin Tedavisi

Seda Erem Basmaz, Barış Akıncı***

** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Derince /Kocaeli*

*** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Alsancak /İzmir*

42 yaş kadın hasta. Bilinen 15 yıldır diyabeti olan hasta 2 yıl oral anti-diyabetik tedavi (OAD) aldıktan sonra kan şekeri takipleri yüksek seyretmesi üzerine insülin tedavisine geçilmiş. Hasta 2 yıl önce kan şekeri ölçümlerinin yüksek seyretmesi nedeniyle endokrinoloji polikliniğine başvurmuş. Hastanın yapılan değerlendirilmesinde kilo: 42 kg; boy: 1.45 vücut kitle indeksi: 19.9 kg/m² olarak tespit edilmiş. Hastanın 2 ünite /kg insülin kullanımı mevcutmuş. Hastanın fizik muayenesinde yüzünde ve vücudunda belirgin olarak yağ dokusu eksikliğinin farkedilmiş. Kaslarda belirgin hipertrofi, yüzeysel venlerde genişleme mevcutmuş. Göğüs ön duvarında geçirilmiş kalp kapak operasyonuna bağlı olan bir skar izi mevcutmuş. Hastanın mevcut fizik muayene bulguları ile ön olanda generalize lipodistrofi düşünülerek referans merkeze yönlendirilmiş.

Lipodistrofi sendromları nadir görülen genetik veya edinsel bir grup hastalıktır. Adipoz dokudan salgılanmış olan leptin hormonunun eksikliği vücut yağ dokusunda eksikliğe neden olmaktadır. Lipodistrofideki adipoz doku içinde azalmış leptin seviyesi yağ dokusunun depolanma kapasitesini azaltmaktadır; bununla birlikte ise kas ve karaciğer içinde yağ birikmesine, insülin direncine, dislipidemiye (yüksek seviyede trigliserid ve düşük seviyede düşük dansiteli lipoprotein) neden olmaktadır. Lipodistrofi sendromları generalize ve parsiyel lipodistrofi olarak ikiye ayrılır. Generalize lipodistrofi de nerdeyse tüm yağ dokusunda kayıp varken; generalize lipodistrofi seçilmiş bölgelerde (sıklıkla gluteal bölge ve alt ekstremitelerde) kayıp mevcuttur. Baş, boyun ve göğüs bölgesinde genellikle yağ dokusu korunmuş olmaktadır (2).

Hasta referans merkezde değerlendirildiğinde; hastanın fizik muayene bulgularına ek olarak leptin 0.53 ng /mL (30-56 yaş aralığı için 2.5-42.1) ölçülmüş, yapılan DEXA incelemesinde toplam vücut yağ oranı %7.8 ve vücut yağ ağırlığı 3146 gr bulunmuş, jeneralize lipodistrofi tanısı konulmuş. Hastadan genetik analiz istenerek Bsl2 hom IVS6-3 C>G (c. 766-3C>G) mutasyonu tespit edilerek konjenital generalize lipodistrofi tanısı konulmuş.

Tarafımıza başvurusu sırasında yapılan değerlendirilmesinde fizik muayenesinde tüm vücutta yağ dokusu mevcut değil, kaslarda hipertrofi ve yüzeysel venlerde genişleme mevcuttu, umblikulusu belirgindi. Göğüs ön bölgesinde geçirilmiş kapak replasmanı operasyonuna ait skar izi mevcuttu. Kan şekeri takiplerinin yüksek olduğunu belirten hastanın gebelik istemi de vardı, öncesinde kontrol amaçlı başvurdu. Kullandığı ilaçlar metformin 2x1gr, fenofibrat 267 1x1, insülin glulisin 3x30 ünite, insülin glarjin U100 1x30 ünite (toplamda 3 ünite/ kg) ve warfarin 5 mg çeyrek tabletti. 19 yıl önce aort, 13 yıl önce valv replasmanı yapılmıştı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Anne ve babası kuzendi.

Konjenital generalize lipodistrofi ilk defa 1954 yılında Brezilya 'da Berardinelli tarafından 2.5 yaşındaki bir erkek hasta üzerinde tanımlanmıştır. Edinsel lipodistrofi ilk olarak Ziegler tarafından 1928 yılında ilk olarak tanımlanmıştır. 1946 yılında Lawrence tarafından metabolik komponentlerini (hiperlipidemi ve non-ketotic diyabet) tanımlamıştır (3). Lipodistrofli hastalardaki mortalite ve morbiditeyi, kötü kontrollü diyabetin komplikasyonları, hipertrigliseridemiye bağlı oluşan akut pankreatitler, steatohepatite bağlı gelişen karaciğer sirozu, kronik böbrek hastalığı, üreme problemleri ve erken dönemdeki kardiyovasküler hastalıklar ve sepsis belirlemektedir (4). Edinsel generalize lipodistrofi sendromu kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir (kadın :erkek, 3:1) (1). Lipodistrofi çocukluk dönemi ve erişkinlik döneminde ortaya çıkabilir. Bazen aşık bazen de daha sinsi ilerler. Bazen lipodistrofinin majör karakteri olan yağ dokusunun kaybı görülmeyebilir. Tüm yağ dokusunun kaybı ile birlikte ortaya çıkan konjenital generalize lipodistrofide hastalıktan rahatlıkla şüphelenilir. Çocuklardaki fiziksel anormallikler iyileşmeyebilir. Hipertrofik kaslar, akantozis nigrikans, erüptif ksantomlar, cushingoid veya akromegalik görünüm olabilir. Eğer hastada diyabet varsa, yüksek doz insülin ihtiyacı olur. Hastada ciddi hipertrigliseridemi, non alkolik steatohepatit, polikistik over sendromu olabilir. Lipodistrofi tanısında klinik hikaye (tablo 1), fizik muayene, vücut kompozisyonu kullanılır. Bazı hastalarda laboratuvar bulguları ile tanı kuvvetlendirilir. Şu anda lipodistrofi tanısında kullanılan sabitleşmiş tanı kriterleri tanımlanmamıştır. Tanı için, dual-enerji X-ray absorptiometri ve magnetik rezonans görüntüleme tanı için kullanılabilir. Serum leptin seviyeleri düşük olabilir (düşük vücut kitle indeksi ile ilişkili) ; leptin seviyeleri lipodistrofi tanısında kullanılması için

henüz bir kanıt bulunamamıştır. Aşırı kilo kaybına neden olan anoreksiya nevroza, malnutrisyon, kontrolsüz diyabet, hipertiroidi, adrenal yetmezlik, kanser kaşeksi ve kronik infeksiyonlar dışlanmalıdır (5). Tüm hastalar diyabet, dislipidemi, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kardiyovasküler, üreme sistemi ile ilgili hastalıklar açısından taranmalıdır (1).

Tanı konulduktan sonra klinisyenler hastalığın generalize, parsiyel veya lokalize olup olmadığını belirlemelidir ayrıca edinsel, konjenital ayrımı da yapılmalıdır (1, 5).

Lipodistrofi sendromlarına kür sağlayacak ve yağ dokusunun oluşmasını sağlayacak henüz bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Şu anki mevcut tedaviler komorbiditelere yöneliktir (1).

Tablo 3: Lipodistrofiyi düşündürecek klinik ve laboratuvar bulguları
Zorunlu bulgular
Generalize veya lokalize yağ dokusunda azalma
Fiziksel bulgular
Çocukluk ve erişkin dönemde çıkması
Görünür kaslar
Görünür damarlar (flebomegali)
Ciddi akantozis nigrikans
Cushingoid görünüm
Akromegalik görünüm
Progerioid görünüm
Komorbid durumlar
Diabetes Mellitus (yüksek insülin ihtiyacı)
Ciddi hipertrigliseridemi
Akut pankreatit
Non alkolik steatohepatit
Erken kardiyomiyopati
Polikistik over sendromu
Diğer
Otozomal dominant veya resesif geçiş
Hiperfaji, iritabilite, agresivite

Referans 3' ten uyarlanmıştır.

Hasta referans merkeze yönlendirildi. Hastaya metreleptin tedavisi (3.8 mg / gün) planlandı Reçetesi düzenlenerek tarafımıza yönlendirildi. Hastaya metreleptin tedavisinin uygulanma şekli öğretilmek üzere servise yatırıldı. Hastanın ileri derecede miyopisi vardı, bu nedenle uygulama şekli eşi ve ablasına da öğretildi. İlacın uygulanmasını öğrenmesi sonrasında hasta taburcu edildi, ilk 15 gün kan şekeri takibi ile birlikte insülin dozları %20 oranında azaltıldı. 3 aylık periyotlarla çağrılan hastanın 1 yıl somumda HgbA1c %2 oranında azaldı. Lipid profilinde değişiklik olmadı (Tablo 2).

Tablo 1: Metreleptin tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçları

	0. ay	3. ay	6. ay	1. yıl	Referans aralığı
Glukoz	312	214	325	220	74-106 mg /dl
Üre	55	30	45	29	10-49 mg/dl
Kreatinin	1.31	0.89	0.84	0.75	0.89 mg/dl
AST	36	42	36	37	5-34 U/L
ALT	48	50	29	35	10-49 U/L
Kolesterol	161	178	162	176	0-240 mg /dl
Trigliserid	344	302	331	254	0-250 mg /dl
Ldl kolesterol	63	81.6	70.8	92.2	60-140 mg /dl
HDL kolesterol	29	56	25	33	33-90 mg /dl
HgbA1c	9.5	9.25	7.2	7.7	4-6 %
TSH	1.61	3.69	4.16		0.35-5.5 uIU/ml
24 saatlik idrarda mikroalbumin	83.3	9		57.6	0-30 mg /gün

Tanı konulduktan sonra klinisyenler hastalığın generalize, parsiyel veya lokalize olup olmadığını belirlemelidir ayrıca edinsel, konjenital ayrımı da yapılmalıdır (1, 5).

Lipodistrofi sendromlarına kür sağlayacak ve yağ dokusunun oluşmasını sağlayacak henüz bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Şu anki mevcut tedaviler komorbiditelere yöneliktir (1).

Diyet % 50-60 oranında karbonhidrat, %20-30 oranında yağ ve %20 oranında protein içermelidir. Aşırı beslenmeden kaçınılmalıdır. Spesifik kontreendikasyon yoksa, lipodistrofli hastalar egzersiz için cesaretlendirilmelidir (1).

Lipodistrofli hastaların çoğunda düşük leptin seviyeleri mevcuttur. Leptin primer olarak beyaz yağ dokusundan üretilir ve vücut yağı ile orantılı olarak artar, saklanan enerjiyi yansıtır. Sinirsel dolaşım ile birlikte leptin doygunluk hissi verir. Ve gıda alımını azaltır. Karaciğer ve yağ dokusunda glukoneogenezi baskılar; kas dokusunda glukoz kullanımını artırır. Son olarak leptin yağ asidi oksidasyonunu stimüle ederek periferel dokuları lipotoksisteden korumaktadır (6).

İnsanlarda rekombinant leptin, metreleptin, daha önce birçok klinik çalışmada çalışılmıştır. Metreleptinin farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarla insanlar için uygun dozu belirlenmiştir. Ciddi leptin eksikliği olan konjenital ve HIV bağlı olmayan edinsel generalize lipodistrofide fayda sağlayacak replasman dozları 0.04-0.08 mg /kg : gün olarak belirlenmiştir. Bu tedavi ile birlikte insülin duyarlılığı, açlık glukozu, glukoz toleransı, hemoglobin A1c, hipergliseridemi ve transaminaz yüksekliğinde iyileşme olur. Bunun sonucunda insülin ve oral antidiyabetik ilaçların dozları azalır. Leptin replasmanı ile birlikte vücut kompozisyonu değişir (6). Leptin hiperfajiyi engeller, kilo kaybını sağlar. Gıda alımındaki azalma metabolik parametrelerde düzelme sağlar. Metreleptin tedavisinin ilk haftasında açlık kan glukozunda düzelme olur. HgbA1c'daki düşme ilk 1 yıl içinde %2 civarında olur (1).

Metreleptin tedavisinin 1. haftasında trigliserid seviyelerini düşürmeye başlar ve 1. yılın sonunda %60 oranında azalır. Metreleptin LDL ve total kolesterol düzeylerini de azaltır fakat HDL kolesterol düzeylerini değiştirmez (1).

Yapılan bir çalışmada metreleptin tedavisinin albuminüri de azalttığı gösterilmiştir. Lipodistrofi, sadece diyabetik nefropatiye göre böbrek hastalığı açısından daha risklidir. Öncelikle tubuler hasra bağlı albuminüri görülmektedir. Metreleptin tedavisi sonrasında görülen albuminürideki düzelmenin glisemik kontrolle sekonder olduğu düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda insülin direnci olan bireylerde de albuminüri olduğu görülmüştür. Metreleptin insülin direncini de azaltarak albuminüriyi azaltabilmektedir (7).

Özellikle yağ doku kaybı veya bölgelerde aşırı miktarda yağ birikiminin neden olduğu kozmetik problemler tedavi gerektirir. Kozmetik problemler özellikle kadınlarda ciddi duygusal olarak kişileri etkileyebilir. Vücudun alt bölgelerin-

de yağ doku artışı, yüzde veya vücudun üst bölgelerindeki yağ kaybına uygun tedavilerdir (8).

KAYNAKLAR

1. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. 2016;101(12):4500-11.
2. Kinzer AB, Shamburek RD, Lightbourne M, Muniyappa R, Brown RJJJo-tES. Advanced lipoprotein analysis shows atherogenic lipid profile that improves after metreleptin in patients with lipodystrophy. 2019;3(8):1503-17.
3. Seip M, Trygstad OJAP. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). 1996;85:2-28.
4. Akinci B, Meral R, Oral EAJCdr. Phenotypic and genetic characteristics of lipodystrophy: pathophysiology, metabolic abnormalities, and comorbidities. 2018;18(12):143.
5. Araújo-Vilar D, Santini FJJoei. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. 2019;42(1):61-73.
6. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CSJNRE. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. 2011;7(3):137.
7. Lee HL, Waldman MA, Auh S, Balow JE, Cochran EK, Gorden P, et al. Effects of metreleptin on proteinuria in patients with lipodystrophy. 2019;104(9):4169-77.
8. Chan J, Oral EJEP. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. 2010;16(2):310-23.

Tip 1 Diyabetes Mellitusun Eşlik Ettiği Otoimmün Poliglandüler Sendromlu Bir Olgu Sunumu

Faruk Kılınç

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Elazığ

23 yaşında kadın olgu; 7 yıl önce halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı şikayetleri ile aile hekimine başvurmuş. Yapılan tetkiklerde açlık kan şekeri düzeyi yüksek (320 mg/dl) tespit edilmesi üzerine çocuk endokrinoloji polikliniğine başvurmuş. Olgu ileri tetkik ve tedavi amaçlı yatırılmış. Yapılan tetkiklerde HbA1c; %12.1, açlık kan şekeri: 290 mg/dl, b hücreleri tarafından adacık otoantijenine karşı gelişmiş olan; insülin, adacık hücre ve glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları pozitif saptanması üzerine Tip 1 Diyabetes tanısı konulmuş ve hastaya bazal-bolus insülin tedavisi başlanmış, diyabetik diyet, diyabet hastalığı hakkında genel eğitimi ve insülin kullanım eğitimleri verilip, kan şekeri kontrol altına alındıktan sonra kan şekeri takibi ile kontrollere gelmek üzere taburcu edilmiştir.

Tip 1 Diabetes Mellitus (T1 DM) ana özelliği pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği olan bir hastalıktır. T1 DM en sık çocukluk ve ergenlik dönemlerinde tam alır ve hayatın devamı için insülin tedavisini zorunlu kılar. T1 DM patojenezine ilişkin günümüzün anlayışı, hücresel immunitiyi uyaran çevresel tetikleyicilere maruz kalan genetik olarak yatkın bireylerde T1 DM'nin geliştiğidir. Bu anlayışa göre T1 DM'nin etiyopatogenezinde üç ana faktör rol oynar: Genetik yatkınlık, çevre ve otoimmünite (1). Tip 1 Diyabet daha çok kış aylarında ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu mevsimsel ilişki hemen tüm yaş gruplarında fark edilmekte, küçük yaş grubunda ise her mevsimde gözlenmektedir (2). Tip 1 DM günümüzde genel popülasyondaki görülme oranı % 0.5-1 arasındadır (3). Son yıllarda T1 DM insidansının artış gösterdiği bildirilmektedir (4,5).

2 (iki) yıl sonraki takiplerde hastada, karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı hissi olması üzerine yapılan tetkiklerde; serum demir düzeyi: 19 ug/dl, serum 25(OH)D3: 4.3 ng/ml, doku transglutaminaz antikor düzeyi>100 U/ml saptanmış. Çekilen özafagogastroduodoneskopide, duodenum II. kıtasında ödemli mukoza izlenmiş ve bi-

yopsi alınmıştır. Biyopsinin potolojik sonucu; ödemli, kronik inflame doudenum mukozası (çölyak hastalığı) olarak rapor edilmiş. Hastaya çölyak hastalığı tanısı konulmuş. Tedavisi başlanmış, glutenden fakir diyet önerilmiş ve şikayetleri kontrol altına alınmıştır.

1 (bir) yıl sonraki takiplerde ellerde, ayaklarda, yüzünde uyuşma ve yorgunluk şikayetleri olan hastanın serum kalsiyum düzeyi; 7.1 mg/dl saptanması üzerine yapılan ileri tetkiklerde; PTH: 8.3 pg/ml, Fosfor: 2.5 mg/dl saptanması üzerine hastaya primer hipoparatiroidi tanısı konulmuş ve tedavisi başlanmıştır. Hastaya; Tip 1 Diabetes Mellitus, çölyak hastalığı ve primer hipoparatiroidi tanılarının eşlik ettiği poliglandüler otoimmün sendrom tanısı konulmuş ve takiplerde diğer olası otoimmün hastalıklar (primer hipotiroidi, primer adrenal yetmezlik, pernisiyoz anemi, otoimmün hepatit vs.) açısından dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir.

Otoimmün hastalıklara, toplumda %5-10 sıklıkla rastlandığı ifade edilmektedir (6). Otoimmün hastalıklar, otoantikörlerin varlığı, immünsüpresif ilaçlara parsiyel ya da komplet yanıt ve hedef organda lenfositik infiltrasyonun gösterilmesi ile tanınır (7). Aynı kişide otoimmün nedenli en az iki endokrin gland hastalığının bulunması durumunda "poliglandüler otoimmün sendrom"lardan söz edilmektedir (7, 8, 9). Otoimmün Poliglandüler Sendromlar (OPS), endokrin ve nonendokrin organların otoimmün kökenli bozuklukları ile karakterizedir. OPS Tip I, OPS Tip II ve OPS Tip III olmak üzere üç formu tanımlanmıştır. OPS Tip I formu; hipoparatiroidi, addison, mukokütanöz candidiasis, OPS Tip II formu; Addison, insüline bağımlı Diabetes Mellitus ve/veya otoimmün tiroid hastalığı, OPS Tip III formu; Addison hastalığı olmadan insüline bağımlı Diabetes Mellitus ve otoimmün tiroid hastalığı ile karakterizedir (10).

Tip 2 OPS, Schmidt sendromu olarak da bilinmektedir. Tip 1 ile kıyaslandığında daha sık rastlanır. Poliglandüler otoimmün sendrom sıklığı 100.000 kişide 1.4-2.0 olarak bildirilmektedir (11). Bir otoimmün hastalığı mevcut olanlarda, yaşam süresince bir diğer otoimmün hastalık gelişme oranı %25 olarak bildirilmektedir. En sık 30-40 yaşları arasında gelişir. Kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla oranda rastlanır. OPS Tip 2 tanısı konulan hastaların %50'sinde ailede de otoimmün hastalığı olan başka bireyler bulunmaktadır (11). Tablo sıklıkla Addison hastalığı, otoimmün hipotiroidi ve otoimmün diyabet (Tip 1) üçlüsünden oluşmaktadır (12).

Sonuç: Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı olguların otoimmün poliglandüler sendromun diğer komponentleri yönünden bireysel ve ailesel anamnezleri detaylı olarak alınmalı, takiplerde sonradan gelişebilecek otoimmün hastalıklar açısından her kontrol vizitinde bu açıdan dikkatli olunmalı ve eşlik edebilecek otoimmün organ tutulumları yönünden gerekli taramaları yapılmalıdır. Saptanan her bir otoimmün hastalığın tedavisine hemen başlanması olası morbidite ve mortaliteyi engelleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Kara c. Tip 1 Diyabetin Etiyopatogenezi. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2012; 5(3): 9-17
2. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964; 13: 278-285.
3. World Health Organization. WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus. Tech Rep Ser 1994; 844.
4. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi 2001; 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-243.
5. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, et al. Record high incidence of Type I (insulin dependent) Diabetes Mellitus in Finnish children. The Finnish Childhood Type Diabetes Registry Group. Diabetologia 1999; 42: 655- 660.
6. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol 1997; 84: 223-243.
7. Anderson MS. Update in endocrine autoimmunity. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3663-3370.
8. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 2068-2079.
9. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2983-2992.
10. Brook CGD. Clinical Pediatric Endocrinology, Third edition, Oxford, Blackwell Science , 1995: 748.
11. Majeroni BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome type II. Am Fam Physician 2007; 75: 667-670.
12. Ountoulakis S, Tsatsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. Clin Endocrinol 2004; 60: 397-409.

Diyabetik Hastada Nadir Görülen Hipoglisemi Nedeni: Metastatik Malign İnsülinoma

Habib Bilen, Murat Akbaş***

**Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Erzurum*

*** Erzurum Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD, Erzurum*

İnsülinomalar nadir görülmekle birlikte pankreasın en sık karşılaşılan hormon üreten nöroendokrin tümörleridir. İnsülinoma ve diyabet birlikteliği de oldukça nadir karşılaşılan bir durumdur ve bunlarında çok az bir kısmında malign insülinoma olguları karşımıza çıkmaktadır. Biz bu sunumda malign metastatik insülinoma nedeni ile şiddetli hipoglisemi atakları yaşayan diyabetik bir olguyu sunduk.

47 yaşında kadın diyabetik hasta kliniğimize sık hipoglisemi yaşama şikayetleri nedeni ile başvurdu. Hasta 10 yıldır diyabet nedeniyle takip edilmekteydi ve 10 mg glipizid kullanmaktaydı. Yaşadığı sık hipoglisemi atakları nedeni ile almış olduğu tedavi 3 ay önce kesilmiş olmasına rağmen hipoglisemi şikayeti halen devam etmekteydi.

Fizik muayenede obezite dışında bir özellik bulunmamaktaydı (Boy: 159 cm, Kilo: 77, Beden kitle indeksi 30.4 kg/m²). Hasta son birkaç ayda yaklaşık 10 kilogram kadar kilo aldığını belirtmekteydi. Hasta hipoglisemik atağın özellikle sabah uyandığında ortaya çıktığını ifade etmekteydi.

Hastanın A1c seviyesi %7 olarak bulundu. Sabah açlık kan şekeri düşük bulunan hasta muhtemel insülinoma tanısı için 72 saatlik uzamış açlık testine tabii tutuldu. Testin 14. Saatinde hastada hipoglisemi bulguları ortaya çıktı ve bakılan kan şekeri 28 mg/dl olarak ölçüldü. Eş zamanlı bakılan serum insülini 12 ng/mL ve C-Peptid düzeyi ise 193.6 pu/mL olarak bulundu. Batın tomografisinde pankreas başında 5 cm boyutunda kitle ile birlikte karaciğerde metastaz düşündürülen multiple odaklar ve peripankreatik çok sayıda lenfadenopati saptandı. Tanıyı kesinleştirmek için ultrason eşliğinde saptanan metastatik kitlelerden biyopsi alındı ve biyopsi sonucu insülinoma ile uyumlu endokrin tümör olarak rapor edildi. Hasta bu hali ile metastatik malign insülinoma olarak kabul

edildi. Hasta olası bir ameliyatı kabul etmedi ve tedavi olarak uzun etkili somatostatin analogu 10 mg Lanreotid 10 mg/ay başlandı. Tedavinin ilk ayından itibaren hastanın hipoglisemik atakları düzeldi. Tedavinin 2. Ayında hastanın A1c'si %11.3 olarak ölçülmesi üzerine hastaya diyabet regülasyonu için insulin tedavisi düşük doz olarak başlandı.

Diyabetik hastalarda hipoglisemi sık karşılaşılan bir durumdur ve genellikle kullanılan ilaçların uygun olmayan dozlarda verilmeleri, hastanın beslenme önerilerine uyumsuzluğu ve uygun olmayan veya iyi planlanmamış egzersiz nedeni ile karşımıza çıkmaktadır. Ancak bununla birlikte nadirde olsa bazı özel durumlarda hipoglisemi yaşayan diyabetik hastalarda akla gelmelidir. Bizim hastamızda oral antidiyabetik tedavi kesilmiş olmasına rağmen endojen hiperinsülinemik hipoglisemi mevcuttu. Hiperinsülinemik hipoglisemide ailesel persistant hiperinsülinemik hipoglisemi, primer adacık hücre hiperplazisi, noninsülinoma pankreatik hipoglisemik sendrom, insülinoma gibi durumlar düşünülmelidir (1). Ancak yetişkin popülasyonda endojen hiperinsülinemik hipoglisemi nedeni olarak en sık karşımıza insülinoma çıkmaktadır. İnsülinoma olgularında hastalığın başlangıcı ile yakınmaların ortaya çıkışı arasında geçen süre oldukça değişkendir (1 ay ile 10-20 yıl arası). Genellikle bu olgular sporadik olmakla birlikte %4-8 olgu Multiple Endokrin Neoplazi Sendromu Tip1 içinde bulunabilir ve yaklaşık %10 olgu maligndir. İnsülinoma tanısı temel olarak diğer etiyolojik faktörlerin dışlanması ve semptomlar ile birlikte saptanan hipoglisemi esnasında endojen hiperinsülinemi durumunun gösterilmesine dayanır. İnsülinomalar genellikle soliter benign lezyonlardır ve cerrahi tedavi oldukça yüz güldürücüdür. Ancak cerrahi tedavinin mümkün olamadığı metastatik olgular ve tedaviyi kabul etmeyenler hastalarda diazoksid, verapamil, fenitoin ve oktreotid kullanımı gibi medikal tedavi seçenekleri de mevcuttur (2,3). Diyabet ve İnsülinoma birlikteliği oldukça nadir olmakla birlikte özellikle endojen hiperinsülinemik hipoglisemi yaşayan olgularda akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ouleghzal H, Ziadi T, Menfaa M, Safi S. Association of Insulinoma and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol Metab.* 2016 ,31;15(1):e39439.
2. Lei WY, Wang TE, Chen TL, Chang WH, Yang TL, Wang CY. Insulinoma causing hypoglycemia in a patient with type 2 diabetes. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(5):392–6.
3. Schmitt J, Boullu-Sanchis S, Moreau F, Drui S, Louis B, Chabrier G, et al. Association of malignant insulinoma and type 2 Diabetes Mellitus: a case report. *Ann Endocrinol (Paris).* 2008;69(1):69–72.

Nadir Bir Birliktelik: İnsülinoma-Tip 2 Diabetes Mellitus

Abdülkadir Bozbay

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji BD

İnsülinoma, nadir görülen endojen hiperinsülinemi, açlık hipoglisemisi ve nörolojik bulgular ile seyreden pankreasın fonksiyonel nöroendokrin tümörüdür. Yetişkinlerde organik hiperinsülinemik hipogliseminin en sık nedenidir. Toplum bazlı bir çalışmaya göre yıllık insidansı milyon kişide 1-4 arasında değişmektedir (1,2,3). Genellikle görülme sıklığı 30 ve 60 yaş arasında artmaktadır ve kadın erkek oranı 3:2'dir (4). Çoklu insülinomalar daha az sıklıkla (%10) görülmekle birlikte insülinoma vakalarının %4-6'sı Multiple Endokrin Neoplazi-1 (MEN-1) sendromuyla ilişkilidir (5,6). TİP 2 Diabetes Mellitus'lu bir hastada rekürren hipoglisemilerin en sık nedenleri aşırı insülin kullanımı ve insülin salgılatıcı ilaçların kullanılmasıdır (7). Bu durumlar mevcut değilse hipoglisemi yapacak diğer nedenler araştırılmalıdır. TİP 2 Diabetes Mellitus ve insülinoma birlikteliği ise literatürde oldukça nadir görülen bir durumdur (8,9,10,11). Bu vakada hipoglisemi ile başvuran bir diyabet hastasında ayırıcı tanıda insülinomanın da düşünülmesi gerektiğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

Obezite (beden kitle indeksi: 32 kg/m²), TİP 2 Diabetes Mellitus ve hipertansiyon öyküleri olan 68 yaşında kadın hasta polikliniğe ciddi hipoglisemi atakları olması üzerine başvurdu. 10 yıldır Tip 2 Diabetes Mellitus ile izlenmekte olan hasta Metformin ve pioglitazon kullanmaktaydı. Polikliniğe başvurusundan 2 ay öncesinden başlayan halsizlik, baş dönmesi, bulantı ve geceleri daha fazla olan terleme şikayetleri mevcuttu. Son iki ayda 5 kilo aldığını belirtti. Evde hem açlık hem de tokluk kan şekkerlerinde hipoglisemik değerler ölçmesi üzerine ileri araştırma için başvurdu. Hastanın hipoglisemi ataklarından önce bakılan HbA1c değeri %6.2'ydi. Yeni yapılan tetkiklerde açlık kan glukozu 48 mg/dl, insülin düzeyi 115 IU/ml olarak ölçüldü. Uzun süreli açlık testi için hasta servise yatırıldı. Teste başlamadan alınan tetkiklerde glukoz 76 mg/dl, insülin 27 µU/ml, C-Peptid 9,86 ng/ml; testin ikinci saatinde kan şekeri 46 mg/dl, insülin düzeyi 53.2 µU/ml ve C-Peptid düzeyi 9,86 ng/ml; 3. Saat sonunda ise kan şekeri 40 mg/dl, insülin 39,9 µU/ml ve C-Peptid düzeyi 9,85 ng/ml olarak

saptandı (Tablo 1). Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal değerlerdeydi, adrenal yetmezlik ve hipotiroidi dışlandı. Tüm bu bulgularla endojen hiperinsülinizm düşünüldü. Abdominal Bilgisayarlı Tomografi çekildi. Sol suparenal glandda 25x24 mm boyutta yaklaşık 25 HU dansitede hipodens nodüler lezyon izlendi. 1 mg dexametazon supresyon testi, aldosteron/renin oranı ve serum-idrar katekolaminleri planlandı. Bütün tetkikler normal aralıkta geldi, böbrek üstü bezindeki adenom nonfonksiyonel olarak düşünüldü. Tomografide pankreasta lezyon görülmemesi üzerine endoskopik ultrasonografi (EUS) planlandı. EUS'ta pankreas baş-uncinat bileşkesinde 22x14 mm çapında düzgün sınırlı Doppler kontrolünde oldukça vasküler olan hipoeoik solid lezyon izlendi. Lezyonun vasküler yapılarla ilişkili olmadığı izlendi. Lezyondan biyopsi alındı. Biyopsi sonucunun insülinoma ile uyumlu olduğu görüldü.

Tablo 1. Uzamış Açlık Testi

Dakika	0	60	120	180
Glukoz (mg/dl)	76	66	46	40
İnsülin (µU/ml)	27	31	53,2	39,9
C-Peptid (ng/ml)	9,86	9,86	9,86	9,85

Hastaya mevcut bulgularla insülinoma tanısı konarak cerrahi planlandı.

Diyabet tedavisinde glukoz düşürücü tedavilerin en korkulan komplikasyonu hipoglisemi olup, mevcut ilaç dozları ayarlanmasına rağmen hipoglisemi atakları devam ediyorsa nadir sebepler akla gelmelidir. İnsülinomalar bu sebeplerden biri olup oldukça nadir görülen, yıllık insidansı milyonda 1-4 arasında değişen pankreasın nöroendokrin tümörüdür. İnsülinoma diyabet birlikteliği ise çok daha nadir görülmekle birlikte bu birliktelik literatürde birkaç vaka sunumu ile sınırlıdır (8,9,10,11). Bazı vakalarda ise insülinoma diyabeti mevcut diyabet hastalığının fark edilmesini engellemekte, bu hastalar cerrahi olarak tümörün rezeksiyonundan sonra diyabet tanısı alabilmektedir (12,13). Bu vakamızda hasta hipoglisemi riski düşük oral antidiyabetikler kullanmasına rağmen hipoglisemi epizodları nedeniyle başvurdu. Hipoglisemi esnasında hiperinsülinizm dokümanite edildi ve tümör lokalizasyonu EUS ile saptandı. İnsülinoma tanısı alan hastaya cerrahi planlandı.

KAYNAKLAR

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-survival of patients: a 60- year study. *Mayo Clin Proc.* 1991;66:711-719
2. Proye CA, Lokey JS. Current concepts in functioning endocrine tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28: 1231-1238.
3. Foster DW, Rubenstein AH. Hypoglycemia, insulinoma, and other hormone-secreting tumors of the pancreas. *Principles of internal medicine.* Edited by Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD. New York. Mc GrawHill. 1980. pp. 1758-1762.
4. Dixon E, Pasieka JL. Functioning and nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol.* 2007 Jan;19(1):30-5.
5. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2990–3011
6. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1069–1073.
7. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes.* 2008;57:3169-3176.
8. Nagai T, Imamura M, Takai Y, Mori M. Insulinoma accompanied by Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;60:19-23
9. Ruby RJ, Armato JP, Pyke C, Peters AL. GLP-1 provoked severe hypoglycemia in an individual with type 2 diabetes and a benign insulinoma. *Diabetes Care.* 2014;37:e177-e178.
10. Cander S, Gül OÖ, Yıldırım N, Unal OK, Saraydaroglu O, Imamoğlu S. A rare cause of hypoglycemia in a type 2 diabetic patient: insulinoma. *J Diabetes Complications.* 2012;26:65-67.
11. Sapountzi P, Charnogursky G, Emanuele MA, Murphy D, Nabhan F, Emanuele NV. Case study: diagnosis of insulinoma using continuous glucose monitoring system in a patient with diabetes. *Clin Diabetes.* 2005;23:140-143.

12. Ahn J, Lee SE, Choi YS, Tan AH, Kim J, Chung YJ. Overtly manifested Diabetes Mellitus after resection of insulinoma. *Intern Med.* 2009;48:2105-2107.
13. Oikawa Y, Katsuki T, Kawasaki M, et al. Insulinoma may mask the existence of Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2012;29:e138-141.

Gebede Diyabetik Ketoasidoz

Başak Bolayır, İlhan Yetkin**

**Gazi Üniversitesi tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı/Ankara*

23 yıllık Tip 1 Diabetes Mellitus (T1 DM) öyküsü mevcut. Şu an 35 yaşında bayan 8 haftalık gebe olduğunu belirtiyor. Hastanın medikal öyküsünden yirmi üç yıldır T1 DM tanısı ile takipli olduğu, 5 yıldır insülin pompası kullandığı öğrenildi. Hasta bulantı, kusma, çok su içme halsizlik şikayetleri ile kliniğimize başvurdu.

Total bazal insülin ihtiyacı 23 Ü/gün olan hasta, öğünler öncesi sabah 7 Ü, öğle 6 Ü, akşam 7 Ü bolus (aspart insülin) kullanmaktaydı. Gebelik nedeniyle almakta olduğu multivitamin dışında başka ilaç kullanmıyordu. Hasta gebeliğini öğrendikten sonra Beslenme Uzmanı ile bir kez daha görüştüğü ve verilen TBT'ye uyduğunu belirtti. Fakat son bir hafta süresince olan bulantı-kusma nedeniyle öğünlerde alması gereken gıdaları tam olarak tüketemediğini belirtmekteydi. Gebeliğini öğrendikten sonra kan şekeri düzeninin bozulduğunu ve glukometre ile yapılan glisemi ölçümlerinin 30-320 mg/dl aralığında değiştiğini belirtmektedir.

Hastanın jinekolojik öyküsünden 13 yıl önce birinci gebeliğinin 30.haftada doğumla sonuçlandığı ve bebeğin komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. İkinci ve üçüncü gebeliklerin dirençli hiperemesis gravidarum nedeniyle ilk trimesterda sonlandırıldığı belirtildi. Son gebeliği ile ilgili olarak “Çocuk sahibi olmak istediğini ve bu gebeliğini taşımakta mümkünse kararlı olduğunu” belirtti.

Özgeçmiş: Özellik yok.

Soy geçmiş: Anne T2 DM, ve kolon kanseri

Fizik muayene: Hasta genel olarak bitkin görünümdeydi. Antropometrik değerlendirmede vücut ağırlığı 86 kg, boy 167 cm olarak ölçüldü ve vücut kitlesel indeksi 31,6 Kg/m² olarak hesaplandı. Vital değerlendirmelerde kan basıncı 90/60 mmHg, kalp tepe atımı 102 /dk, vücut sıcaklığı 36,6°C, solunum sayısı 24/dk olarak saptandı. Sistemik fizik muayene bulguları normal sınırlarda olan hastamızın sadece oral mukozasının kuru olduğu ve turgorunun hafif azaldığı saptandı.

Tablo 1: Laboratuvar değerdendirme

Hemogram	Biyokimya	İdrar tetkiki
Hb:11,75 g/dl	Na ⁺⁺ :135 mmol/L	Dansite:1028
Htc:37,8 %	K ⁺ : 3,2 mmol/ L	Protein:+++
Lökosit:7050/mm ³ (Nöt:5100)	Ca ⁺⁺ :8,1 mg/dl	Glukoz:+++
Platelet:291,2*10 ³ /mm ³	P:3,2 mg/dl	Keton: ++
	ALT:11 U/L, AST:17 U/L	Bilirubin: -
	HbA1C: %7,8	Nitrit: -
	BUN:22 mg/dl	Lökosit: -
	Kreatinin:0,98 mg/dl	Eritrosit: -
	Glukoz:398 mg/dl	
	Düzeltilmiş Sodyum: 139mmol/L	

Hastanın başvurusunda elde edilen bu veriler ışığında sırasıyla üzerinde duracağımız noktalar;

1. Ketonemi/Ketoasidoz, Hiperemesis gravidarum/ Tanı-Ayırıcı tanı
- 2.Presipitan faktörler açısından değerdendirme
3. DKA'un yönetimi ve monitorizasyon
- 4.Uzun dönem tedavi planı

Sonuçlara bakıldığında hastanın hiperglisemisi ve ketonürisi olduğu görüldü. Gebelikte ketoasidoz olmaksızın ketonüri sık görülmekle birlikte (özellikle açlık durumunda); klinik bulgular, hiperglisemi ve ketonüri varlığı nedeniyle ayırıcı tanıda hiperemesis gravidarum ve diyabetik ketoasidoz düşünöldü. Hastada ayırıcı tanı amacıyla bakılan arteriyel kan gazında pH: 7.29, pCO₂: 30 mmHg, HCO₃: 17 mmol/L saptandı. Mevcut değerdler ile respiratuvar olarak kompanze edilmiş metabolik asidoz saptandı. Anyon gap değeri 26 mEq/L olarak saptandı. Anyon gap metabolik asidoz olması sebebiyle, hastada diyabetik ketoasidoz düşünöldü. Hastanın daha önceki iki gebeliğinin hiperemesis gravidarum nedeniyle sonlandırılmış olası göz önünde bulundurularak, dirençli bulantı-kus-

maya bağı dehidratasyonun ve açlığın diyabetik ketoasidozu tetiklemiş olabileceği düşünüldü.

Hasta presipitan faktörler açısından değerlendirildi;

*İnsülin pompası -pompa seti ile ilgili problem açısından insülin pompa tedavisi sonlandırıldı, pompanın sağlıklı çalışıp çalışmadığı kontrol edildi.

*Hasta yeme alışkanlıkları ve bozuklukları (blumia, tıkanırcasına yeme bozukluğu) açısından sorgulandı (Hasta yakınları ile de görüldü).

* Enfeksiyon bulguları açısından değerlendirildi, fizik muayenede enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı; Ateş (Koltuk altı): 36.6 C, lökosit sayısı, sediment ve CRP normal saptandı. Hastadan kan ve idrar kültürleri alındı.

*Dirençli kusma nedeni açısından değerlendirildi. Hastanın epikrizleri incelendi, 2013 yılında özafagogastroduodenoskopi ve mide boşalma zamanı incelemesi yapıldığı görüldü. Hastanın mide boşalma yarılanma zamanının 214 dakika (normal:55±15dk) olup, belirgin uzadığı görüldü. Hastada altta yatan diyabetik gastroparezi ve gebelikle artan beta-HCG düzeylerinin dirençli bulantı-kusmaya neden olduğu düşünüldü.

Hasta monitorize edildi. Kardiyak monitorizasyon ile sürekli elektrokardiyografi takibi yapıldı. Hasta üriner kateter ve nazogastrik tüp(NG) açısından değerlendirildi. Bilincin açık olması ve koopere olması göz önünde bulundurularak üriner kateter ve NG planlanmadı. Yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirildi, hafif diyabetik ketoasidoz kliniği olduğundan serviste izlenmesi uygun görüldü. Kan glukoz ölçümü yarım saatte bir, elektrolit, idrar ve venöz kan gazının iki saatte bir takip edilmesi planlandı. Periferik damar yolu problemi olması nedeniyle, santral venöz kateter takıldı. İzotonik salin (%0,9) iki saatte 1 lt infüzyon sonrası, 200 ml/ saat salin ile sıvı infüzyonuna devam edildi. Hastanın tedavi başlangıcında $K^+ < 4$ mmol/L olması ve dirençli kusması olması nedeniyle saatte 20 mEq/saat olacak şekilde potasyum replasmanı verildi. 8 Ü regüler insülin bolus olarak verildikten sonra, 8 Ü/saat ile infüzyona devam edildi ve glukoz takibine göre saatte 50/70 mg/dl düşüş olacak şekilde titrasyon yapıldı. İlk 2 saat içerisinde genel durumda ve vital bulgularda düzelme görüldü. Hiperemizeye yönelik olarak i.v. metoklopramid tedavisi başlandı. Tedavinin 4.saatinde yapılan değerlendirmede pH:7,32, HCO_3^- : 20 mmol/L, PCO_2 :33 mmHg saptandı. Anyon gap 15 mEq/L saptandı, gerilediği görüldü.

Maternal stabilizasyonun sağlanmasının akabinde, gebelik değerlendirmesi için Kadın Hastalıkları ve Doğum (KHD) Kliniğinden konsültasyonu istendi. Değerlendirmede gebelik kesesinin izlendiği fakat kalp atımının görülmediği bildirildi.

Takibin 12.saatinde hastanın kliniğinin düzeldiği görüldü. Yapılan değerlendirilmede pH:7.34 HCO₃: 25 mmHg, PCO₂:34 mmHg, anyon gap 10 mEq/L saptandı. Genel durumu düzelen, bulantı-kusma şikayeti azalan hastada açlık ketozunun engellemesi amacıyla geciktirilmeden öncelikli olarak sıvı gıdalarla, oral alımın sağlanması planlandı. Pompa ayarları yapıldı, bazal infüzyon hızı ayarlandı (Tablo 2). Pompa takıldıktan yarım saat sonra insülin infüzyonu kesildi. Öğünlerin öncesinde öğün alımından emin olunarak, 6-8 Ü aspart insülin planlandı.

Tablo 2: İnsülin pompası kullanan hastada bazal insülin doz ayarı

Bazal infüzyon hızı (0,3 U/kg)	
00.00-04.00	0,65
04.00-09.00	0,85
09.00-17.00	1
17.00-22.00	0,95
22.00-24.00	0,9

Takipte vajinal kanaması gelişen hasta, KHD tarafından değerlendirildi. Fetal kesenin gerilemiş olduğu belirtilerek, gebeliğin sonlandırılması önerildi ve hastanın oluru alınarak küretaj uygulandı. Küretaj sonrası kan glukoz takibine göre, bazal insülin dozları titre edildi.

Gebelikte diyabetik ketoasidoz (DKA) perinatal dönemde artmış komplikasyon riski, morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Diyabetik gebelerde diyabetik ketoasidozun, bazı ülkelerde %1-3 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Çoğunlukla bilinen T1 DM tanısı olan gebelerde görülmekle birlikte, T2 DM ve nadiren gestasyonel diyabette (GDM) de görülebilir (1,2). Diyabetik gebelerde, ketoasidozun daha düşük kan glukoz değerleri ile birlikte görülebilmesi, gebe olmayan bireylere göre hızlı ilerleyebilmesi ve eşlik eden durumların ketoasidozu maskeleyebilmesi (ör: hiperemesis gravidarum) nedeniyle diyabetik ketoasidoz her zaman akılda bulundurulması gereken bir tanıdır. Sıklıkla 2. Ve 3. trimesterda görülmekle birlikte; yeni tanı T1 DM hastalarında ve araya giren tetikleyici faktörlerin etkisiyle birinci trimesterda da görülebilir.

Gebelikte ketoasidozun daha düşük kan glisemi düzeylerinde görülebilmesi, “öglisemik ketoasidoz” ile ilişkilidir. Gebelikte gelişen göreceli açlık durumu, maternal glukozun fetoplasental kullanımı, kısa süreli açlık sonrası bile görülebilen hipoglisemi ve keton artışı öglisemik ketoasidozun gelişmesine zemin hazırlar.

1) Gebelikte ketoasidoza yatkınlık nedenleri

a) Artmış açlık durumu

Gebelikte özellikle ikinci ve üçüncü trimesterda göreceli bir açlık durumu söz konusudur. Fetus ve plasentanın enerji kaynağı olarak büyük miktarda maternal glukojene ihtiyaç duyması, annede açlık kan glukozunda düşmeye neden olur (3). Bu göreceli açlık durumu serbest yağ asitlerinde ve keton oluşumunda artış ile birliktedir. Gebelerde keton oluşumunun daha erken gerçekleşmesinin teorik olarak fetüs üzerine avantajları olabilir. Erken keton oluşumu, glukozun seçici olarak fetüs için kullanımını sağlayabilir. Annede oluşan keton cisimcikleri plasentadan geçebilirler. Fetüs, anneden gelen ketonu lipid ve miyelin yapımında substrat olarak kullanabilmektedir (4).

b) İnsülin direnci

Gebelik, temel olarak insülin direncinin (İD) daha sık geliştiği veya İD varsa daha da ağırlaştığı bir durumdur. Altta yatan mekanizmalar bütünüyle çözülmemişse de, temel olarak gebelikte meydana gelen hormonal değişikliklerle ilişkilidir. Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte östrojen, progesteron, human plasental laktojen, TNF- α ve kortizol gibi insülin antagonistik hormonların düzeylerinde artış görülür. Ayrıca annenin yağ dokusunun hızla artışı da yağ dokusundan salgılanan adipokinlerde artışa neden olarak İD artışına katkı sağlar.

c) Emezis

Gebede artan human koryonik gonadotropin (HCG) düzeyleri ile birlikte gelişen bulantı-kusma açlık halinin derinleşmesine neden olur. Kusmanın neden olduğu dehidratasyon ve açlık insülin antagonistik stres hormonlarının artışına yol açar.⁵ Üzerinde durulması gereken bir diğer nokta ise; kilo kaybı, bulantı, kusma, güçsüzlük gibi semptomların ve asidoz, dehidratasyon ve ketonemi gibi bulguların her iki durumda da görülebileceğidir. Bu nedenle hiperemesis gravidarum nedeniyle değerlendirilen bir hastada ayırıcı tanıda DKA düşünülmelidir.

d) Azalmış tamponlama kapasitesi

Gebelerde progesteron etkisine bağlı olarak alveolar ventilasyon artmıştır ve buna bağlı olarak respiratuar alkaloz görülür. Alkalozun kompanzasyonu amacıyla böbreklerden bikarbonat atılımının artması, asit tamponlama kapasitesini azaltır (5).

2) Diyabetik ketoasidozu tetikleyen nedenler

Gebelikte DKA'ı tetikleyebilen çok sayıda etken vardır. Retrospektif bir çalışma gebelerde DKA'ı en sık kusmanın tetiklediğini göstermiştir.⁵ Kusma nedeniyle DKA gelişen vakaların %30'unda gebelik öncesi diyabetik gastroenteropati öyküsü saptanmıştır (5). Bu grup gebelikte DKA açısından yüksek risk taşımaktadır. Gastroparezinin gebelik için kontrendikasyon oluşturduğu görüşü genel olarak kabul görmekle birlikte, gastrik stimulator seçeneği ile gebeliğin devamının mümkün olabileceği de düşünülmektedir (6,7)

Erken doğum eylem nedeniyle kullanılan terapotik ajanlar DKA'ı tetikleyebilir. Tokolizis amacıyla kullanılan beta-sempatomimetikler glukojen yıkımını, lipolizi ve glukoneogenezisi arttırarak DKA oluşumunu kolaylaştırır. Özellikle akciğer maturasyonunu sağlamak amacıyla steroid tedavisiyle birlikte verildiğinde bu risk artabilir.

Gebelikte DKA'ı tetikleyebilecek diğer etkenler araya giren enfeksiyonlar, gıda alımında bozukluk, hasta uyumunda ve pompa kullanımında problemler şeklinde sıralanabilir.

3) Diyabetik ketoasidozun fetal etkileri

Diyabetik ketoasidozda fetal mortalite oranı %9 ile %36 arasında değişmektedir ve preterm eylem riski artmıştır (1). Bu nedenle gebede diyabetik ketoasidoz endokrinolojik ve obstetrik bir acildir. DKA ile gelişen maternal dehidratasyon ve asidoz utero-plasental perfüzyonun azalmasına ve fetusta hipoksi gelişmesine neden olur. Fetusta gelişen asidoza katkıda bulunduğu düşünülen diğer etkenler şunlardır; 1) Fetal hiperglisemi nedeniyle meydana gelen fetal osmotik diürece ve fetal intravasküler volüm depleksiyonuna neden olur; 2) maternal hemoglobinin oksijene affinitesi, azalmış 2,3-DPG düzeyleri nedeniyle artar ve fetusa oksijen geçişinde azalma meydana gelir; 3) Fetusta, anneden fazla miktarda geçen glukoz yüküne cevaben gelişen fetal kaynaklı hiperinsülinemi oksidatif metabolik yollarda indüksiyona neden olarak, oksijen ihtiyacında artışa neden olur.

DKA'da kardiyak hızdaki değişkenliğin azaldığı, akselerasyonların azaldığı ve kalp hızında tekrarlayan yavaşlamaların olduğu gösterilmiştir (1). Maternal elektrolit bozuklukları, özellikle hipokalemi, fetusta kardiyak aritmilere yol açabilir.

4) Diyabetik ketoasidoz prezentasyonu, tetkik ve değerlendirme

Gebelikte diyabetik ketoasidoza bağlı semptom ve bulgular gebe olmayan diyabet hastalarının bulguları ile benzerlik gösterir. Bulantı, kusma, çok su

içme, sık idrara çıkma ve karın ağrısı gibi tipik semptomların yanı sıra non-spesifik karın ağrısı ve kontraksiyonlar ile başvurabilirler. Diyabet tanısı olmayan ve hiperemesis gravidarum nedeniyle takip edilen hastalarda, benzer semptom ve bulguların diyabetik ketoasidoza ait olabileceği göz önünde bulundurulmalı, yeni tanı diyabet olabileceği düşünülmelidir.

DKA tanısı, hiperglisemi (genellikle $>250\text{mg/dl}$), asidoz (arteryel $\text{pH} < 7.30$), artmış anyon gap ($>12\text{mEq/L}$), ketonemi ve düşük serum bikarbonatı ($<15\text{mEq/L}$) ile konur. Diyabetik gebelerde 200 mg/dl 'nin altındaki glukoz değerleri ile de DKA görülebilir. DKA hastalarında ateş gibi spesifik enfeksiyon bulguları görülmeyebilir, bu nedenle kan, boğaz ve idrar kültürlerinin alınmasını önerilmektedir.

Maternal stabilizasyonun sağlanmasının hemen ardından fetal monitorizasyon için değerlendirme yapılmalıdır.

5)Gebelikte diyabetik ketoasidozun yönetimi ve monitorizasyon

Gebelikte meydana gelen DKA'da sıvı, insülin ve elektrolit replasmanı gebe olmayan bireylerdekinden farklı göstermemektedir. Sıvı replasmanı, insülin tedavisi, postasyum replasmanı, altta yatan presipitan faktörlerin düzeltilmesi, yakın fetal ve maternal takipten oluşmaktadır. Potasyum düzeylerinin fetal aritmilere neden olabilmesi nedeniyle, yakın elektrolit takibi ve fetal monitorizasyon önemlidir.

DKA sırasında fetal monitorizasyon gebelik yaşına göre değişmektedir. Gebelik < 24 hafta ise fetus viabilite açısından değerlendirilir, ≥ 24 hafta gebeliklerde ise maternal durum düzeline kadar sürekli fetal kardiyak monitorizasyon önerilmektedir. DKA tek başına doğum için bir endikasyon değildir. Gebeliğin devamına veya doğuma karar verirken gebelik yaşı, fetal durum, maternal durum, tedaviye alınan yanıt, komorbiditeler ve hastanın geçmiş obstetrik öyküsü göz önünde bulundurulmalıdır. Gebenin acil olarak doğuma alınması gerekiyorsa, öncelikle maternal stabilizasyon sağlanmalıdır. Maternal stabilizasyon sağlanmadan işleme alınması halinde yenidoğanda asidoz ve hipoksi gibi komplikasyonların riski artmaktadır.

6) Gebelikte diyabetik ketoasidozun önlenmesi

Pregestasyonel diyabeti olan bütün kadınlar, gebe kalmadan önce diyabet eğitimleri gözden geçirilmeli ve artmış DKA riski açısından bilgilendirilmelidir. Tıbbi beslenme tedavisi, tedavi uyumu, insülin pompası kullanımı, evde glukoz monitorizasyonu konusunda eğitim tekrarlanmalıdır. Presipitan faktörler, diyabetik DKA'nın bulgu ve belirtileri konusunda uyarılmalıdır.

Yazının konusunu diyabetik ketoasidoz oluşturmakla birlikte, pregestasyonel diyabeti olan gebelerde acil tanı ve müdahale gerektiren diğeri durumlar (ciddi hipoglisemi, fetal akciğeri gelişiminin sağlanması amacıyla verilen steroide bağıli iatrojenik hiperglisemi, laktik asidoz, peripartum dönemde insülin ihtiyacında değışmeye bağıli hipo-hiperglisemiler) her zaman akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sibai BM, Viteri OA. Clinical Expert Series Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy. *Obs Gynecol.* 2014;123:167–78.
2. Parker JA, Conway DL. Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34(3):533–543.
3. Chauhan SP, Perry KG, McLaughlin BN, Roberts WE, Sullivan CA, Morrison JC. Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 1996;16(3 Pt 1):173–175.
4. Scholte JBJ, Boer WE. A case of nondiabetic ketoacidosis in third term twin pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3021–3024.
5. Rodgers BD, Rodgers DE. Clinical variables associated with diabetic ketoacidosis during pregnancy. *J Reprod Med.* 1991;36(11):797–800.
6. Hawthorne G. Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(1):77–90.
7. Fuglsang, Jens, and Per G. Ovesen. “Pregnancy and delivery in a woman with type 1 diabetes, gastroparesis, and a gastric neurostimulator.” *Diabetes care* 38.5 (2015): e75-e75.

Hipertrigliseridemiye Bağlı Akut Pankreatit ve Diyabetik Ketoasidozun Eşlik Ettiği Bir Tip 2 DM Olgusu

Murat Yılmaz

REYAP Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Çorlu

21 yaşında erkek olgu acil servise bulantı, kusma, karın ağrısı yakınmalarıyla başvurmuş. Acil serviste yapılan tetkiklerinde kan şekeri 454 mg/dl, üre 21mg/dl kreatin 0.24mg/dl sodyum 126mEq/l K 4.35 mEq/l, bulunmuş. İdrar incelemesinde Glukoz +++++, Keton +++++, protein ++ bulunmuş. Venöz kan gazında ph 7.26, HCO₃ 10.2 mEq/l saptanmış. HbA1c düzeyi % 13.5 olarak bulunmuş. Beyaz küre düzeyi 12600/mm³ saptanmış. Hastaya diyabetik ketoasidoz tanısıyla insülin infüzyonu ve iv sıvı tedavisi başlanmış. Yaklaşık 10 saat sonra hastanın karın ağrısı, bulantı, kusma yakınmaları kaybolmuş. Hasta ağızdan beslenmeye başlanmış. Ağızdan beslenmeye başlandıktan sonra hastanın karın ağrısı tekrar başlamış. Bu sırada yapılan fizik bakıda karında yaygın hassasiyet, rigidite saptandı. Bu nedenle yapılan üst batın ultrasonografisinde hepatomegali dışında bir patoloji saptanmadı. Hastanın bu sırada istenen tetkiklerinde trigliserid düzeyi 2448 mg/dl, total kolesterol 463 mg/dl ve HDL- K 31 mg/dl olarak saptandı. CRP düzeyi 11.12 mg/dl (0.0-0.5 mg/dl, amilaz düzeyi 207 mg/dl(28-100 U/l), lipaz düzeyi 198 U/L (18-60 IU/L) saptandı. Serum kalsiyum düzeyi 8.2 mg/dl (8.8- 10.2 mg/dl) Hastada karın ağrısı, amilaz ve lipaz yüksekliği olması üzerine akut pankreatit düşünülerek üst batın tomografisi istendi, bu incelemede pankreas boyutları fizyolojik sınırlarda izlenmekle beraber, peripankreatik bölge yağlı dokuda dansite artışı, konturlarında silinme, perisplenik ve peripankreatik bölgede sıvı izlenmiştir bulgular akut ödematoz pankreatitle uyumludur olarak raporlandı. Hastaya hipertrigliseridemik akut pankreatit ve diyabetik ketoasidoz tanısı kondu. Hastanın ağızdan beslenmesi kesildi. İntravenöz insülin infüzyonu başlandı,sıvı tedavisine devam edildi. Saatlik kan şekeri ve idrar şekeri bakıldı. Antibiyotik

ve analjezik tedavisi başlandı. Tedavinin 12. saatinde hastanın karın ağrısı yakınması geçti. İnsülin infüzyonu ve intravenöz hidrasyon tedavisine 96 saat devam edildi. Hastanın kan şekeri düzeyi 150- 200 m/dl arasında seyretti, idrar şeker ve idrar asetonu kayboldu. Hastanın boyu 170 cm, 92 kilo ve BKİ 31.83 kg/m² idi. Kan basıncı 100/70 mmHg saptandı. Ablasında ve teyzelerinde şeker hastalığı varmış. C-Peptid düzeyi 1.06 pmol/ml (0.35-1.45), AntiGAD ve ICA negatif olarak saptandı. Gemfibrozil 2x1 başlandı. Subkutan bazal bolus insulin tedavisine geçildi. Hastanın genel durumunun iyi olması üzerine 8. günde taburcu edildi. 3 ay sonra HbA1c düzeyi % 5.7 Tg düzeyi 750 mg/dl saptandı. Üst batin tomografisinde pankreas bölgesinde pankreatitle ilgili bir görüntü saptanmadı. Bazal insulin ve metformin 2x1 gram tedavisi planlandı. 3 ay sonra HbA1c % 4.6, trigliserid düzeyi 425 mg/dl olarak bulundu bazal insulin tedavisi kesildi, metformin 2x1 olarak devam edildi.(Tablo 1)

Hipertrigliseridemi alkolizm ve safra kesesi taşı hastalığından sonraki üçüncü en önemli akut pankreatit nedenidir ve akut pankreatitli olguların yaklaşık % 5' inden sorumludur. Serum trigliserid düzeyi 500 mg/dl nin üzerine çıktığında akut pankreatit riski artmaya başlar ve 1000 mg/dl üzerindeyse akut pankreatit gelişme olasılığı belirgin olarak artar. DKA, hipertrigliseridemi ve akut pankreatit üçlemesi sık görülen bir tablo değildir. DKA ile birlikte olan hipertrigliseridemi ve akut pankreatit ya yeni tanı konulan olgularda başlangıç tablosu olarak yada kötü metabolik kontrollü diyabetin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir. Diyabetik ketoasidozda görülen mutlak yada göreceli ağır insülin eksikliği sonucu karaciğerden fazla miktarda VLDL üretilir, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin mobilize olur ve VLDL klirensini sağlayan lipoprotein lipaz enziminin aktivitesinin azalmasına neden olur. Ek olarak eğer hepatik insulin direnci varsa karaciğerden VLDL üretiminde de artış olmaktadır. Bunun sonucu olarak plazma trigliserid düzeyi yükselir (1).

Diabetik ketoasidoz akut pankreatit için bağımsız bir risk etkeni olarak kabul edilmektedir ve DKA'lu erişkinlerin yaklaşık %10-15'inde akut pankreatit görülebilir. Prospektif bir çalışmada 100 DKA'lu olgunun % 10-15 inin akut pankreatitle ilgili olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber DKA lu olgularda pankreas enzimleri asemptomatik olarak yükselebilir ve akut karın ağrısı olabilir. Akut pankreatit tanısını koymak için serum amilaz ve lipaz düzeylerinin normalin 3 katından daha fazla artması gerekir. Erişkin hastalarda akut pankreatit, hipertrigliseridemi ve diyabetik ketoasidoz olgusunun oluşmasında 4 mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. i-Diyabetik ketoasidozun neden olduğu hiperlipidemi akut pankreatite neden olmaktadır.ii- Akut pankreatitin komplikasyonu sonucu olarak hiperlipidemi ve DKA oluşabilir iii- Hiperlipidemi akut pankreatite neden olmakta bunun sonucu olarak DKA oluşmaktadır.

iv- Hipertrigliseridemik akut pankreatit DKA ile beraber bulunabilir (2).

Hipertrigliseridemiye bağı akut pankreatitin belirti bulguları bulantı,kusma ve karın ağrısı gibi diğer akut pankreatitlerle aynıdır. Kötü kontrollü diyabet, alkolizm, obezite, gebelik , tekrarlayan pankreatit öyküsü ve ailesel hiperlidemi öyküsü hipertrigliseridemiye bağı akut pankreatiti düşündürür. Pankreatitle komplike DKA pankreatitin klinik bulgularını maskeleyebilir. Fizik bakıda kol ve bacakların ekstansör yüzlerinde, uyluk –sırtta ksantomlar, lipemia retinalis ve hepatosplenomegali görülebilir. DKA da görülen akut pankreatit genel olarak orta şiddetde, kendini sınırlayan ödematoz bir pankreatittir. Bununla beraber ailesel hiperlipidemisi olan ve tekrarlayan akut pankreatit atakları olan olgularda ise yaşamı sınırlayan nekrotizan – hemorajik pankreatit görülebilir.

Hipertrigliseridemiye bağı akut pankreatit tedavisinde temel yol diğer akut pankreatitin nedenlerinde olduğu gibi semptomatik tedavi ve bununla beraber trigliserid düzeyini 500 mg/dl nin altına indirmektir. Akut pankreatitin semptomatik tedavisinde oral alımın kısıtlanması, intravenöz sıvı tedavisi, analjezik tedavisi ve antibiyotik tedavisi yer alır. Hipertrigliseridemiye bağı akut pankreatit tedavisinde ise bu semptomatik önlemlere ek olarak, insulin infüzyonu, plazmaferes ve heparin infüzyonu uygulanması tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.İnsülin endotelde lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak kandan trigliseridin hızlı olarak temizlenmesini sağlar. Hipokalorik sıvı verilmesi karaciğerden VLDL salgısını azaltarak trigliserid düzeyini düşürmeye yardımcı olur. Insulin infüzyonuna ek olarak intravenöz heparin infüzyonu da lipoprotein lipaz aktivitesini uyarak trigliseridin kandan hızla temizlenmesine neden olur. Etkin insulin infüzyonu tedavisiyle VLDL- trigliserit ve şilomikron düzeyleri 24-72 saat içinde normale gelir ve belirtiler geriler. Insulin infuzyonu 0.1-0.3 U/kg/s regular insulin olarak uygulanır.Kan şekeri düzeyi 150- 200 mg/dl arasında olduğunda ise % 5 dektroz infüzyonu başlanır. Saatlik kan şekeri izlemi yapılır. İnsulin infüzyonuna trigliserit düzeyi 500 mg/dl nin altına inene kadar devam edilir. Bu süreç bir kaç gün alır .Bununla beraber intravenöz heparin infuzyonu artık önerilmemektedir (3).

Hipertrigliseridemik akut pankreatit tedavisinde plazmaferes önemli bir yöntemdir, bununla beraber her klinikte bu olanak bulunmamaktadır. Plazmaferes pahalı bir tedavi yöntemidir ve ayrıca derin ven trombozu, kanama ve uygulama yerlerinde enfeksiyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Plazmaferes plazma trigliserid düzeyi 1000 mg/dl nin üzerindeyse ve lipaz düzeyi normalin 3 katından yüksekse, hipokalsemi, laktik asidoz ve organ yetmezliği belirti- bulguları varsa tercih edilir.

Hipertrigliseridemiye bağı akut pankreatitte rekürrensleri önlemek tedavinin

aslını oluşturur. Bu nedenle uygun tıbbi beslenme tedavisi-egzersizle birlikte kilo kaybının sağlanması, kan şekeri regülasyonu sağlanmalıdır. Trigliserid düzeyini düşürmek için ilk seçenek fibratlardır, Fibrat tedavisinin yetersiz kaldığı olgularda nikotinik asit, statinler ve omega 3 yağ asitleri eklenebilir (3).

Bu olgu yeni tanı Tip 2 Diyabetik bir olguda hipertrigliseridemiye bağlı bir akut pankreatit ve diyabetik ketoasidoz olgusu olarak değerlendirildi. Akut pankreatite yönelik semptomatik tedaviyle beraber, diyabetik ketoasidoz ve hipertrigliseridemi tedasi için insulin infüzyon tedavisi yapıldı. Bu tedavi sonucu hastanın trigliserid düzeyi 8.günde 646 mg/dl larak bulundu. Hastada idame tedavisi olarak uygun beslenme tedavisi ve egzersize ek olarak bazal- bolus insulin, metformin ve gemfibrozil planlandı. Tedavinin 3. ayında HbA1c %5.6, trigliserid düzeyi 251 mg/dl olarak bulundu, basal insulin, metformin ve gemfibrozil olarak devam edildi. Tedavinin 6. ayında HbA1c düzeyi %4.7, trigliserid düzeyi 203 mg/dl saptandı, basal insulin tedavisi kesildi, metformin ve gemfibrozil olarak devam edildi. 9 aylık izlem boyunca hasta yaklaşık 10 kilo verdi. Tedavinin 9. ayında HbA1c düzeyi % 5.5, trigliserid düzeyi 278 mg/dl olarak değerlendirildi tedaviye metformin, fenofibrat ve omega 3 yağ asiti olarak devam edildi.

Tablo1: Laboratuvar bulguları

	1.gün	8.gün	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay
Glukoz (mg/dl)	454	135	124	106	103	109
Total- K (mg/dl)	463	257	241	225	165	211
HDL-L(mg/dl)	31	15	28	27	38	36
LDL-K (mg/dl)			140	148	89	128
Trigliserid (mg/dl)	2448	646	365	251	203	278
Amilaz (IU/L)	207	123				
Lipaz (IU/l)	168	58				
C- Peptid (pmol/ml)	1.36					3.25
HbA1c (%)	13.2			5.6	4.7	5.5

KAYNAKLAR

1. Mathuram Thiagarajan U, Ponnuswamy A, Chung A. An enigmatic triad of acute pancreatitis, diabetic ketoacidosis and hypertriglyceridaemia: who is the culprit? *BMJ Case Rep.* 2019 Jul 10;12(7):e217272.
2. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol.* 2000 Oct;95(10):2795-800
3. Yuan S, Liao J, Cai R, Xiong Y, Zhan H, Zheng Z. Acute pancreatitis concomitant with diabetic ketoacidosis: a cohort from South China. *J Int Med Res.* 2020 Mar;48(3):300060520912128

Diyabetik Ketoasidoz ve Akut Pankreatit Birlikteliği ile Tanı Alan Tip 1 Diyabet Olgusu

Seher Tanrıkkulu, Nevin Dinççağ***

**SBÜ, Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD*

*** İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. İç Hastalıkları A.D. Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. B.D./İstanbul*

Son iki aydır istemsiz 10 kg kaybı olan, 21 yaşındaki erkek hasta doktora başvurusundan iki gün önce başlayan epigastrik bölgede lokalize, yayılım göstermeyen şiddetli karın ağrısı ve günde yedi kez olan kusma sebebi ile özel sağlık kuruluşuna başvurmuş. Dış merkeze başvurusundaki fizik muayene bulgularını bilmediğimiz hastanın yapılan tetkiklerinde WBC: 6050/ μ L, Hb: 15.7 g/dL, Hct: %35.8, PLT: 256.000/ μ L, CRP: 3.6 mg/L (0-10), ALT: 9 U/L (5-45), GGT: 22 U/L (5-85), amilaz: 92 U/L (25-110), troponin-T: 0.004 ng/mL (0-0.014) saptanmış. Batın USG incelemesinde herhangi bir patoloji saptanmayan hastaya pantoprazol 40 mg 2x1, ondansetron 8 mg amp 2x1, 1000 ml izotonik infüzyonu uygulanmış fakat kusma şikayetinin devam etmesi üzerine batın bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmiş. Batın BT’de midede ileri derecede distansiyon, hava-sıvı seviyeleri (mide çıkışında stenoz?), kalın bağırsak anslarında yoğun fekaloid oluşumları izlenmiş. Yine aynı özel merkezde üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve herhangi bir patoloji saptanmamış. Şikayetleri devam eden hastaya akut batın ön tanısı ile operasyon önerilmiş, hasta kendi isteği ile aynı gün İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Acil polikliniği’ne karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede hasta aktif, koopere, dehidrate; turgor-tonus azalmış, ateşi yok. Vücut ağırlığı 69 kg, boyu 180 cm, BKİ: 21 kg/m² olan hastada batın hassas ancak defans ve rebound yok. Arter basıncı 135/75 mmHg, nabız 88/dak, ritmik; diğer sistem bulguları normal bulundu. Yapılan tetkikleri tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastanın başvurusunda laboratuvar değerleri

WBC	14.600/ μ L	AST	17 U/L (5-42)
Hb	14.5 g/dL	ALP	101 U/L (35-105)
PLT	256.000/ μ L	GGT	15 U/L (5-85)
Glukoz	345mg/dL(70-100)	LDH	626 U/L (240-480)
BUN	9 mg/dL (0-20)	Alb	4.6 g/dL (3.2-5.5)
Kr	0.3 mg/dL (0.7-1.4)	Amilaz	288 U/L (25-110)
Na	134 mmol/L (135-146)	Lipaz	1097 U/L (0-60)
K	5.1 mmol/L (3.5-5.1)	T.KOL	710 mg/dL (130-200)
Ca	8.9 mg/dL (8.5-10.5)	Trigliserid	4188 mg/dL (<150)
ALT	15 U/L (5-45)	HbA1c	%15.9

Tam İdrar Tahlilinde: pH: 5.0, Dansite: 1016, Şeker: +++++, Keton: +++++, Protein: Negatif, Bilirubin: Negatif, Lökosit: Negatif, Amilaz: 1089 U/L (0-480) saptandı.

Kan gazı incelemesinde: pH: 6.99, PCO₂: 27.0 mmHg, PO₂: 35.7 mmHg, SO₂: %63.8, Na: 142.8 mmol/L, K: 4.23 mmol/L, Ca: 1.35 mmol/L, Glukoz: 349 mg/dL, Laktat: 31 mg/dL, HCO₃: 7.5 mmol/L, BE: -26.2 mmol/L

Mevcut anyon açığı yüksek asidoz, hiperglisemi ve ketonemi bulguları diyabetik ketoasidozu (DKA) işaret etmekteydi; ayrıca DKA'da beklenilenden daha yüksek düzeyde hipertrigliseridemi ve amilaz, lipaz değerleri saptanması nedeniyle klinik tablonun akut pankreatit ile uyumlu olduğu düşünüldü. Hastanın oral alımı kesildi; 1500ml %0.9 izotonik ile hidrasyon ve intravenöz bolus insülin (0.1 U/kg) yapıldı, takiben insülin infüzyonu (0.1 U/kg/st) başlandı. Kültürü yapılmak üzere kan ve idrar örnekleri alındı. Ketoasidoz düzelene (serum bikarbonat ≥ 15 mEq/L, venöz pH ≥ 7.3) kadar insülin infüzyonuna devam edilerek; 96 U/gün dozunda insülin ile normoglisemi sağlandı. Metabolik tablo düzeldiğinde, subkutan intensif insülin tedavisine geçiş planlandı. IV insülin kesilmeden 1-2 saat öncesinde hastayı ketoasidozdan çıkaran günlük dozun 2/3'ü (yarısı bazal, yarısı bolüs) başlandı.

Buna göre:

$$96 \times 2/3 = 64 \text{ Ü}; 32 \text{ Ü bazal} + 32 \text{ U bolüs}$$

Hastaya 32 ünite insülin glarjin, her öğün öncesi 11 ünite kristalize insülin subkutan başlanarak, glukoz profili takibine alındı.

Sigara, alkol, madde kullanımı olmayan hastanın babasında Tip 2 DM (baş-

langıç yaşı?) ve dedesinde DM, MI (45 yaşında) hikayesi mevcuttu. Hastada mevcut olan diyabet tipini araştırmak üzere laboratuvara glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GADA) ve adacık hücre antikoru (ICA) tetkiki için kan örneği gönderildi. İnsülin zıttı (kontragülatuvar) hormon düzeyi araştırıldı; pankreas rezervine ve komplikasyonlara yönelik planlanan tetkikler şöyleydi:

Açlık C-Peptid	: 0.329 ng/mL (1.1-4.4)
GADA	: 3.92 u/L (<1.0) (pozitif)
ICA	: >86 JDF u (>10) (pozitif)
TSH	: 1.08 mIU/L (0.27-4.2)
sT4	: 13.2 pmol/L (12-22)
sT3	: 3.1 pmol/L (3.1-6.8)
Anti-TPO	: 13.3 u/L (0-34)
iPTH	: 19 pg/mL (15-65)
Kortizol	: 18.9 µg/dL

Göz konsültasyonu: Diyabetik retinopati ve lipemia retinalis saptanmadı.

Mikroalbuminüri: 5.2 mg/g kreatinin düzeyinde olup normal sınırlarda idi.

Nöropati bulgusu saptanmadı.

Ailede diyabet yüküne rağmen obezite olmaması, tablonun hızlı başlangıçlı olması, otoantikörlerin pozitif oluşu ve pankreas rezervinin düşük saptanması nedeniyle vaka Tip 1 Diyabet olarak yorumlandı. Ancak başlangıç trigliserid düzeyi, DKA'da görülen değerlerden daha yüksek düzeydeydi. Etiyolojide familial hipertrigliserideminin yol açtığı akut pankreatit de olabileceğinden hareketle amilaz, lipaz ve trigliserid düzeyleri takip edildi; 1 hafta içinde değerlerin tamamen normalleştiği görüldü.

Tarih	Amilaz U/L (25-110)	Lipaz U/L (0-60)	Trigliserid g/dL (<150)
10.01.2017	288	1097	4188
11.01.2017			1114
12.01.2017	252	427	391
13.01.2017		96	
15.01.2017	47	51	155
16.01.2017	42	49	
17.01.2017	40	46	108

Takiplerinde CRP değerinin yükselmesi üzerine batın BT çekildi. Karaciğer parankim dansitesi hepatosteatoz lehine minimal azalmış, pankreas ödemli görünümde ve peripankreatik yağlı planlarda heterojen dansite değişikliği, serbest sıvı ve subsantimetrik lenf nodları saptandı. Pankreatik nekroz bulguları saptanmadığı için antibiyoterapi başlanmadı.

Kan şekeri takibi yapılan hastanın insülin ihtiyacı günler içinde azalarak kristalize insülin 3+4+3 U subkutan, insülin glarjin 10 U (toplam 20U, 0.28 U/kg/gün) olarak düzenlendi ve poliklinik takiplerine gelmek üzere taburcu edildi.

DKA, mutlak insülin eksikliği ve insülin zıttı hormonların artışı sonucu oluşan metabolik bir tıbbi acildir. Üç unsurdan oluşur: Hiperglisemi (glukoz >300 mg/dl), asidoz ($\text{pH} < 7.30$, $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/l}$) ve ketoz (idrar ve kanda artmış keton cisimleri). Mortalitesi gelişmiş ülkelerde %1-2, gelişmekte olan ülkelerde ise daha sık olan ve acil yaklaşım gerektiren bir tablodur (1).

DKA'da insülin eksikliği yağ dokusunda lipolize sebep olarak serbest yağ asitlerinin artmasına ve karaciğerde VLDL oluşumunun hızlanmasına neden olur. Buna ek olarak periferik dokularda lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalma VLDL'nin dolaşımdan uzaklaştırılmasını azaltarak hipertrigliseridemiye sebep olur. Bu nedenle DKA seyrinde ılımlı hipertrigliseridemi görülebilir fakat düzeyinde 2000 mg/dl gibi yüksek değerler nadiren görülür (2).

Hipertrigliseridemi akut pankreatitin en sık üçüncü nedenidir (%1-4). $\text{TG} > 1000 \text{ mg/dL}$ ise %5, $> 2000 \text{ mg/dL}$ ise %10-20 pankreatit gelişme riski söz konusudur. Plazmadaki şilomikron ve trigliseridlerin pankreatik kapillerlerde parçalanması sonucu oluşan serbest yağ asitleri tripsinojen aktivasyonuna ve serbest radikallerin oluşması ile kapiller hasarına yol açar. DKA vakalarının %16-20'sinde akut pankreatit kliniği görülmeden ılımlı düzeyde hiperamilazemi ve hiperlipazemi görülebilir. Dahası hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitin %50'sinde amilaz ve lipaz seviyeleri normal saptanabilir (3,4).

DKA tedavisi eğitim ve deneyim gerektirir. Tedavide ilk basamak intravenöz sıvı ve elektrolit dengesi sağlanması, beraberinde insülinin yerine konmasıdır. Tedavi geciktirilmeden kolaylaştırıcı faktörün araştırılması gerekir (1).

Tedavinin ana unsurları:

1. Sıvı kayıplarının yerine konulması
2. Hiperglisemi ve metabolik asidozun düzeltilmesi
3. Elektrolit kayıplarının replasmanı
4. Presipite eden nedenlerin tespiti ve tedavisi
5. Tedavi komplikasyonlarından kaçınılması:

- a. Hipokalemi
- b. Hipoglisemi
- c. Hipokalsemi
- d. Serebral ödem

6. İdame diyabet tedavisinin düzenlenmesi ve rekürrensın önlenmesidir.

Acil servise karın ağrısı ile başvuran bir hastanın ayrıntılı anamnezi alınmalı, fizik muayenesi dikkatlice yapılmalıdır. Elbette görüntüleme yöntemlerine de başvurulmalıdır. Ancak yapılacak ilk değerlendirme, basit bir tetkik olan tam idrar tahlilidir. Bu olgu vesilesiyle DKA tanısında öncelikle tanıyı akla getirmek, basit bir parmak ucu glukoz ve idrar analizinin tanıdaki önemini göstermek ve bir kez daha hatırlatmak istedik. Hastaya ilk başvurusunda tam idrar tetkiki yapılmış olsaydı glukozüri ve ketonüri anında görülerek doğru tanı gecikmeden konulabilecekti.

Aslında serum lipaz düzeyi, serum amilaz düzeyine kıyasla akut pankreatit tanısı için oldukça yol göstericidir ve normal düzeyinin üç katından fazla olması akut pankreatit için %100 duyarlı ve %99 özgündür. Ayrıca, hipertrigliseridemi olan hastalarda serum amilaz seviyesinin interferans sebebiyle düşük saptanabileceği unutulmamalıdır (5,6). Nitekim bizim hastamızda DKA nedeniyle gelişen hipertrigliserideminin tetiklediği pankreatit tablosu geliştiği görülmüştür. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatitlerde pankreasta oluşan inflamasyon insülin direncini artıracak, insülin ihtiyacına yol açacaktır. Bu durumda intravenöz insülin uygulanması direncin kırılmasını sağlayarak trigliserid düzeylerinin hızlıca gerilemesini sağlar (7,8).

Esasen insülin eksikliği tablosundaki bu hastamızda, akut başlangıçlı diyabetin varlığı sonucu gelişen hipertrigliserideminin akut pankreatit tablosu geliştirdiği söylenebilir. Klinik bulguların ve laboratuvar parametrelerinin, fenofibrat veya lipid aferezi uygulanmadan düzelmesi, yalnızca oral alımın kesilmesi ve DKA tedavisi ile tamamen normal sınırlara gerilemesi, hipertrigliseridemi ve pankreatitin diyabetik ketoasidoza bağlı olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 12: 116-122, 2017.

2. Holt R., Hanley N. Temel Endokrinoloji ve Diyabet, 12: 277-282, 2015.
3. Yadav D, Nair S, Norkus E, Pitchumoni C. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3123-8.
4. Fulop M, Eder H. Severe hypertriglyceridemia in diabetic ketosis. *Am J Med Sci.* 1990;300:361–365.
5. Karagianni C, Stabouli S, Roumeliotou K, Traeger-Synodinos J, Kavazarakis E, Gourgiotis D, Lambrou J, Kanavakis E. Severe hypertriglyceridaemia in diabetic ketoacidosis: clinical and genetic study. *Diabet Med.* 2004;21:380–382.
6. Suang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:984–991.
7. Huang DB, Raskin P. Diabetic hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis masquerading as biliary pancreatitis. *J Diabetes Complications.* 2002;16:180–182.
8. Wolfgram P, MacDonald M. Severe hyperglyceridemia causing acute pancreatitis in a child with new onset type 1 Diabetes Mellitus presenting in ketoacidosis. *J Pediatr Intensive Care.* 2013;2(2): 77-80.

Tip 1 Diyabetli Genç Kadın Hastada Sıra dışı Bir Komplikasyon: Diyabetik Ketoalkaloz

Ömercan Topaloğlu

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı/Zonguldak

Yirmi yaşında kadın hasta kusma, poliüri, polidipsi ve yorgunluk şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Hasta 6 yıldır tip 1 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilmektedir. Eşlik eden başka kronik hastalığı mevcut değildi. İntensif insülin tedavisi alan hasta öğün öncesi insülin aspart 3x6 ünite ve insülin glarjin 1x18 ünite kullanmaktaydı. Hasta son zamanlarda insülin tedavisini düzenli kullanmadığını belirtti.

Fizik muayenesinde, vücut sıcaklığı 36.7°C, nabız 107/dk, kan basıncı 95/65 mmHg, solunum hızı 20/dk olarak ölçüldü. Koopere ve oryante olan hastanın cildi terli ve sıcaktı. Kardiyak, pulmoner ve gastrointestinal sistem muayenelerinde anormal bir bulgu saptanmadı.

Laboratuvar incelemesinde hiperglisemi (kan glukozu:260 mg/dL), metabolik ve respiratuvar alkaloz (pH:7.52, HCO₃:29 mEq/L, pO₂:93 mmHg ve pCO₂:28 mmHg), normal karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hafif hiponatremi (ALT:13 U/L, AST:22 U/L, kreatinin:0.93 mg/dL, Na:133 mmol/L, Cl:110 mmol/L, K:3.65 mmol/L, Ca:9.1 mg/dL, P:1.5 mg/dL) saptandı. Tam idrar tetkikinde 4+ ketonüri saptandı. Hastaya diyabetik ketoalkaloz tanısı koyuldu.

Hastanın oral sıvı veya besin alımı kesildi, intravenöz izotonik ve insülin infüzyonu verildi. Serum elektrolit, kan gazı ve tam idrar analizleri, saatlik parmak ucu kan şekeri takibi düzenli olarak yapıldı. Oral alım kısıtlanmasına rağmen, ciddi inatçı kusma devam etti. İntravenöz izotonik infüzyon hızı artırıldı, kan şekeri takiplerine göre intravenöz insülin infüzyon hızı ayarlandı. Kusma ve alkaloz gerileyene kadar intravenöz insülin ve izotonik infüzyonlarına devam edildi. Hastanın başvurusunun 2. gününün sonunda hiperglisemi, ketonüri ve alkaloz düzeldi. Oral alım serbestleştirildi ve fraksiyone intensif insülin tedavisine geçildi.

Diyabetik ketoalkaloz çok bilinen bir fenomen olmamasına rağmen sıklığının giderek arttığı rapor edilmektedir (1). Diyabetik hastada mevcut olan kronik gastroparezi veya akut hipergliseminin etkisiyle ortaya çıkan akut gastroparezi, ciddi dehidrasyona ve aldosteron sekresyonunda artışa yol açar. Potasyum ve hidrojen-den zengin gastrik içeriğin kaybı ve kaliürez ve paradoksik asidüriye neden olan sekonder hiperaldosteronizm hipo/normokalemik metabolik alkalozu neden olur. Sonuçta, klinik tablo diyabetik ketoasidozdan diyabetik ketoalkaloza döner. Bizim olgumuzda dehidrasyonun uygun bir şekilde düzeltilmesi, klinik ve laboratuvar bulgularının sıkı monitörizasyonu ve oral alımın kesilmesi alkalozu ve kusmayı düzeltti. Ancak aşırı izotonik infüzyonu ile dehidrasyonun fazla düzeltilmesi hiperkloremik asidoza neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Önceki raporlarda da uzamış ve dirençli kusmanın bu tabloya yol açabileceği gösterilmiştir (2). Uygun intravenöz hidrasyon verilmesi sonucunda diyabetik ketoalkalozun düzelip, diyabetik ketoasidoz tablosunun ortaya çıkabileceği bazı yayınlarda ortaya koyulmuştur (3).

Sonuç olarak;

- Diyabetik ketoalkaloz giderek daha sık saptanmaktadır,
- Uygun intravenöz izotonik ile hidrasyon ve insülin tedavisi ile kontrol altına alınabilmektedir,
- Uzamış belirgin kusması olan ve/veya bilinen gastroparezisi olan diyabetik hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jaramillo J, Joseph M, Aldubayan M, Sinert R. New Test, Old Disease: A Case Series of Diabetic Ketoalkalosis [published online ahead of print, 2019 Nov 18]. J Emerg Med. 2019;S0736-4679(19)30834-0. doi:10.1016/j.jemermed.2019.10.002.
2. Melrose E, Morgan A, Harrower AD, Smith AW. Diabetic ketoalkalosis. Br Med J. 1976;2(6029):237. doi:10.1136/bmj.2.6029.237-c.
3. Nanavati S, Kumar V, Melki G, Singhal M. Diabetic ketoalkalosis: misnomer or undiagnosed variant of diabetic ketoacidosis. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr2018226092. Published 2018 Oct 2. doi:10.1136/bcr-2018-226092.

Metabolik Alkaloz ile Maskelenen Diyabetik Ketoasidoz: ‘Diyabetik Ketoalkaloz’

Bahri Evren

İnönü Üniv. Tıp Fakültesi İç Hast. ABD. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Malatya

Diabetes Mellitus (DM), önemli morbidite ve mortaliteye neden olan bu nedenle sağlık sistemini zorlayan bir hastalıktır. Endokrinolojik acillerden biri olan diyabetik ketoasidoz (DKA) da dahil olmak üzere birçok diyabet komplikasyonu kontrolsüz DM’den kaynaklanabilir. DKA, insülin tedavisine uyumdaki probleminden veya vücutta göreceli bir insülin eksikliği yaratarak glukozu artıran bir stres durumundan kaynaklanabilir. Bu stres durumu, kontrolsüz hiperglisemiye ilerleyen insülin karşıtı hormonlarda (büyüme hormonu, epinefrin, kortizol ve glukagon) bir artışa neden olur. İnsülin eksikliği nedeniyle, alternatif enerji kaynağı olarak, yağ asitlerinin parçalanmasına ve ketonların oluşumuna yol açar. DKA’da laboratuvar olarak, kan şekeri > 250 mg / dL, kan pH’ı <7.3, serum bikarbonat <18meq / L ve yüksek anyon açığı olan metabolik asidoz görülür. Tipik olarak bir asidemi ile kendini gösterir, ancak diüretikler, inatçı kusma ve hiperaldosteronizme bağlı olarak atipik prezentasyonda alkalemi olarak da ortaya çıkabilir (1). Bu tabloya ‘diyabetik ketoalkaloz’ denilmektedir. Diyabetik ketoalkaloz ilk olarak 1967’de Bleicher tarafından tanımlanmıştır (2). Bu bölümde altta yatan maskelenmiş DKA’yı ortaya çıkardığımız kan Ph’ı alkaloz ile uyumlu olan hastayı sunacağız.

24 yaşında kadın hasta, 11 yıldır tip 1 Diabetes Mellitus tanısı olup, günde üç kez öğün öncesi, insülin aspart 3x14 Ü, günde bir kez insülin detemir 1x20 Ü kullanıyor. Evdeki kan şekeri takiplerinde hipoglisemi ve hiperglisemileri olduğunu belirten hastanın 1 haftadır poliüri, polidipsi gibi hiperglisemi semptomları olup, son 24 saattir devam eden bulantı, kusma, karın ağrısı şikayetleri olmakta. Fizik muayenesinde, genel durumu iyi, şuuru açık, oryante, koopere, ateş: 36 °C, solunum sayısı: 22/dk, nabız: 105/dk, tansiyon arteriyel: 90/60mmHg, cilt turgor tonusu normal olan hastanın, sistem muayenesinde anormal bulgu izlenmedi.

Laboratuvar: Glukoz:247mg/dL, Kreatinin:0.65mg/Dl, Na:132mmol/L, K:3.50mmol/L, ALT:9U/L, WBC:14.23 10⁹/L, Hb:10.5g/dL, TİT: glu-

koz:4+ ve keton:3+, C-Peptid: < 0.1ng/mL, HgbA1c: % 12.6 Arteriyel kan gazı(AKG): pH:7.55, HCO₃:31.6mEq/L, pCO₂:35.9mmHg, pO₂:76.3mmHg, hastanın daha önceki hastaneye başvurularındaki laboratuvar verileri tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 1: Laboratuvar verileri

	Mart 2017	Ocak 2017	Ekim 2016	Temmuz 2009
Glukoz (mg/dl)	247	314	313	405
HgbA1c (%)	12.6	14.3	15.5	12.4
İdrar ketonu	+4	+4	+4	+4
Ph	7.55	7.53	7.47	7.47

Hasta diyabetik ketoalkaloz olarak değerlendirildi, tedavi yaklaşımı olarak DKA'dan farklı bir yaklaşım uygulanmadı. İntravenöz(IV) 1000 mL %0.9NaCl 1 saatte, IV regüler insülin infüzyonu uygulandı, kan şekeri(KŞ) monitörizasyonu yapıldı, arteriyel kan gazı(AKG), tam idrar tetkiki(TİT), serum elektrolit ve kreatinin takibi yapıldı.

Takip ve tedavi ile glisemik regülasyonu sağlandı, ketonürisi rezole oldu. Kusması azaldı. AKG takiplerinde metabolik alkaloz regrese oldu. AKG'de, pH:7.40, HCO₃:23.5mEq/L, pCO₂:38.5mmHg, pO₂:73mmHg, Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde, mide korpusunda mukoza hiperemik, ödemli ve erozyone, kardiyaya yakın 5 mm çapında ülser, endoskopik biyopsi sonucunda kronik süperfisyal gastrit saptandı, Pantoprazol 40 mg ve metoklopramid tablet uygulandı.

İnsülin eksikliği ve inhibe edilmemiş glukagon seviyeleri nedeniyle oluşan DKA, karaciğerde ketogeneze neden olur. Bu ayrıca periferel dokularda lipolize yol açarak serbest yağ asitlerinin üretimine ve asidik pH'ı birleştiren β-hidroksibutirat ve asetoasetik asit gibi keton cisimlerinin oluşumuna yol açar (3). Daha önce, DKA'da % 47,5 gibi yüksek oranda kombine asit-baz bozukluklarının yaygınlığını bildiren ve en yaygın olanı metabolik alkaloz olan yayınlar olmuştur (4). Diyabetik ketoalkaloz ilk olarak 1967'de Bleicher tarafından tanımlanmıştır². O zamandan beri 30'dan fazla diyabetik ketoalkaloz vakası olduğu bildirildi ve klinisyenlerin farkına varması gereken nadir bir patoloji olmaya devam ediyor (5).

DKA ile başvuran hastalarda, genellikle bol kusma ile başvurulur. Bu hastalarda inatçı kusma, sıvı hacmi daralması alkaloz gelişimine neden olur. Kusma, dolaylı olarak bikarbonat emilimini uyararak ve böbreklerin toplama kanallarında salgılanmayı azaltarak klorür tükenmesine neden olur. Ek olarak, böbreklerde potasyum atılımına neden olarak renin-aldosteron ekseninin aktivasyonunu ortaya çıkararak bikarbonat reabsorpsiyonuna neden olur (3,4). Bizim vakamızda sürekli seyreden disgliseminin yol açtığı gastroparezi, akut hiperglisemik durumun yarattığı akut gastroparezi, dirençli kusmaya sebep olmuştur, hastanın mevcut peptik ülseri bu durumu ağırlaştırmıştır.

Volüm yetersizliği ile ortaya çıkan hiperaldosteronizm, potasyum iyonları veya hidrojen iyonları için sodyum iyonlarının değişimini indükler. H^+ kaybı, dehidratasyona bağlı kontraksiyon alkalozu, hipovolemiye bağlı renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan asidüri, asidozu maskeleyen, diyabetik ketoalkaloz oluşumuna katkıda bulunmuştur. Svart ve arkadaşlarının vaka serilerinde, diyabetik ketoalkalozla ilişkili altı hasta gözlemlenildi; altı hastanın hepsinde yaygın olarak şiddetli bulantı ve kusma semptomları vardı (6). Ayrıca, kontrollü diyabete bağlı gastroparezi gibi otonomik nöropatisi olan hastaların genellikle tekrarlayan kusma ile ortaya çıktıklarına dair kanıtlar vardır (7).

Diyabetik ketoalkaloz tedavisi, DKA'nın geleneksel tedavisinden farklı değildir. Bu hastalar agresif IV sıvılar, elektrolit takviyesi (özellikle potasyum) ve saatlik IV insülin ile tedavi edilmelidir. IV sıvıların uygulanması, elektrolitlerin zamanında yenilenmesi ile en yüksek önceliğe sahiptir. Jerrard ve ark. Tarafından bildirilen durumda, IV salın solüsyonuna potasyum eklenmesi alkalotik durumun hızla tersine çevrilmesine yardımcı olur (8). Bizim vakamızda da sıvı açığının yerine konması ile alkaloz tablosu hızlıca düzeldi. Glisemik regülasyonun eşzamanlı sağlanması hastanın kliniğinin düzelmesini, arteriyel pH 'ın normalize olmasını sağladı.

Bu vaka, DKA'daki hastaların, çoklu metabolik düzensizlik, sistematik kan gazı analizi ve normal veya yüksek pH 'ın bir arada bulunmasına yol açan kusmadan kaynaklanan ciddi dehidratasyonla ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Vakamızın DKA'da hızlı tanı ve tıbbi tedavi ile şüphe indeksini iyileştirmeye yardımcı olacağını umuyoruz.

Diyabetik ketoalkaloz için sınırlı literatür nedeniyle, bildirilen risk faktörü veya ilişkili biyokimyasal değişken bulunmamaktadır. Klinisyenler bu fenomenin farkında olmadığı için diyabetik ketoalkaloz tanısının atlanması muhtemeldir. Bu nedenle, bu vaka klinisyenler arasında farkındalık sağlayacak ve ketoalkalozu daha büyük ölçüde akılda tutmamıza yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kumar V, Nanavati SM, Komal F, et al. Ketoalkalosis: Masked Presentation of Diabetic Ketoacidosis With Literature Review. *J Endocrinol Metab* 2017;7:194–6.
2. Bleicher S. Ketosis not always acidosis: "heartburn" can be relevant. *Diabetes* 1967;2:3–4.
3. Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1969-1970.
4. Elisaf MS, Tsatsoulis AA, Katopodis KP, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996;34(1):23-27.
5. Huggins EA, Chillag SA, Rizvi AA, et al. Diabetic ketoalkalosis in children and adults. *South Med J* 2014;107:6–10.
6. Watanabe Y, Noda K, Akazawa K, Fukuyama J. Two cases of type 1 diabetic women with diabetic ketoacidosis presenting as alkalaemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(2):e54-57.
7. Svart MV, Voss TS, Bayat M, Madsen LR, Andersen LT, Poulsen PL, Moller N. Rare presentations of ketoacidosis: diabetic ketoalkalosis and ketoacidosis secondary to fasting and muscular dystrophy. *Clin Diabetes*. 2015;33(1):37-39.
8. Jerrard D, Hanna J. Diabetic ketoacidosis with alkalemia. *Am J Emerg Med*. 2001;19(6):521-522.

Alfa Lipoik Asit Kullanımına Bağlı Olarak Geliştiği Düşünülen Otoimmün Hipoglisemi Olgusu

Nurdan Gül

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

65-yaşında kadın hasta, sersemlik hissi, terleme ve acıkma yakınmalarıyla Endokrinoloji polikliniğimize başvurdu. On iki yıldır hipertansiyon ve anksiyete bozukluğu nedeniyle antihipertansif ve antidepresan ilaçlar kullanan hastaya yaklaşık üç yıl önce başvurduğu hekim tarafından “gizli şekeri” olduğu söylenerek metformin tedavisi başlandığı öğrenildi. Tıbbi beslenme tedavisi ve metformin 1000 mg 2x1 kullanımı sonrasındaki 3 yıllık süre boyunca kan glukoz düzeylerinin genellikle kontrol altında olduğunu, ancak ara ara tokluk kan şekerinin 200 mg/dl’nin üzerine çıktığını ifade etmekteydi. Ayaklarında yanma şikayeti nedeniyle başvurduğu bir hekim tarafından pregabalin 75 mg 2x1 ve alfa-lipoik asit 600 mg 1x1 ve siyanokobalamin tedavisi başlanmasının ardından terleme, acıkma ve sersemlik hissi yakınmalarının başladığını ifade etti. Şikayetleri sırasında bakılan kan glukoz değerinin 43 mg/dl olması üzerine yatırılarak tetkik edildiği, takibi sırasında da kan şekerinin 40 mg/dl’ye kadar düştüğü yatış epikrizinden öğrenildi. Hastanın metformin tedavisinin kesilerek akarboz tedavisinin başlandığı, hipoglisemilerinin devam etmesi nedeniyle akarboz tedavisinin de kesildiği anlaşıldı. İnsülinoma şüphesiyle yapılan batın MR görüntülemesinde pankreasta herhangi bir lezyon saptanmaması üzerine endoskopik ultrasonografi yapılmak üzere sevk edildiği öğrenildi.

Hasta duloksetin 60 mg 1x1, valsartan+hidroklorotiyazid 160/12.5 mg 1x1, benidipin hidroklorid 4 mg 1x1, siyanokobalamin 1000 mg/ayda 1, kolekalsiferol 1300 IU/gün tedavisi almakta idi.

Fizik muayenesinde abdominal obezitesi mevcuttu. Vücut kitle indeksi 30.5 kg/m² idi. Akantozis nigrikansı mevcuttu. Tiroid Evre IB, sert kıvamda ele geliyordu. Kan basıncı 120/75 mmHg olarak ölçüldü.

Laboratuvar tetkiklerinde glukoz = 77mg/dl, insülin = 1000 μ U/ml (2.6-24.9), C-Peptid=20.47 ng/ml (1.1-4.4), kortizol= 25.97 μ g/dl, HbA1C %5.6 bulundu. Hipoglisemi nedeniyle yakın zamanda tetkik edildiğinde bakılan TSH = 0.87mIU/ml, sT4=1.07ng/dl (0.7-1.48), Anti-TPO = 34.57 IU/ml (0-5.61), Anti-Tg = 14.27 IU/ml (0-4.11) bulunmuştu.

Hipoglisemi insülin ya da insülin salgılatıcı ilaçlar kullanan diyabet hastalarında istenmeyen ve korkulan bir yan etkidir. Metformin gibi insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar kullanan hastalarda daha nadir olsa da görülebilir (1). Hastamızda metformin tedavisinin kesilmesine rağmen hipoglisemi ataklarının devam etmesi metformin dışında bir neden aramamız gerektiğini düşündürdü. Hastanın hipoglisemi etyolojisine yönelik istenen insülin ve eş zamanlı C-Peptid düzeyleri değerlendirildiğinde her ikisinin de yüksek olduğu ancak insülin düzeyinin C-Peptid düzeyine oranla göreceli olarak çok daha yüksek olduğu dikkati çekmekteydi. Hiperinsülinemik hipoglisemisi olması nedeniyle insülinoma, insülin otoimmün sendrom ya da faktisyöz olarak insülin ya da sulfonilüre gibi insülin salgılatıcı bir ilaç kullanımı ayırıcı tanılar arasında idi (2). Dışardan insülin kullanan bir hastada kanda insülin düzeyi yüksek olmasına rağmen C-Peptid düzeylerinin baskılanması beklendiği için faktisyöz insülin kullanımı olasılığı dışlandı.

Hastanın insülin değerlerinin C-Peptid düzeylerine oranla çok daha yüksek olması faktisyöz olarak sulfonilüre gibi bir sekretagog ilaç kullanımının da aleyhine idi. İnsülin düzeylerinde saptanmış olan C-Peptide oranla uyumsuz yükseklik ve eşlik eden otoimmün tiroid hastalığının varlığı, pankreasa yönelik görüntülemelerinde herhangi bir lezyonun olmaması hastamızda muhtemelen alfa lipoik asit kullanımına bağlı olarak gelişen otoimmün hipoglisemiye düşündürdü.

İstenen anti-insülin antikor = 167.41 U/ml (<0.4) bulundu. Bu bulguya dayanarak otoimmün yanıtı baskılamak amacıyla hastaya prednizolon 20 mg/gün başlandı. Hasta bir daha alfa lipoik asit kullanmaması açısından uyarıldı. Uzun süre aç kalmaması, sık sık, az miktarda ve düşük karbonhidrat içeren besinler tüketmesi önerildi. Hipoglisemileri steroid tedavisi ile azalarak kayboldu. Prednizolon dozu tedricen azaltılarak 5mg/gün'e inildi.

Tedavinin 4. ayında kontrol amacıyla bakılan anti-insülin antikor = 20.35 U/ml'ye düşmüştü. Diyabet etyolojisine yönelik olarak istenen Anti-GAD = 0.01 U/ml (<1), ICA = 4.6 (0-30) IU/ml olarak bulundu. İnsülin otoimmün sendroma yol açabilecek hematolojik hastalık varlığı açısından istenen protein elektroforezinde de özellik yoktu.

Hasta tedavisinin 13. ayında prednizolon 5 mg/gün almakta iken değerlendirildiğinde uzun süredir hipoglisemi ataklarının olmadığını ifade etti. Laboratuvar

incelemelerinde glukoz = 95 mg/dl, insülin = 36.46 μ U/ml, C-Peptid = 2.86 ng/ml, HbA1c = %5.9 olarak bulundu. İnsülin düzeylerinin C-Peptid düzeylerine göre hala göreceli olarak yüksek olması nedeniyle antikor varlığının devam ettiği düşünülerek bir süre daha glukokortikoid tedavisinin düşük dozda devamına karar verilerek kontrole çağrıldı.

İnsülin otoimmün sendrom daha önceden insüline maruz kalmamış hastalarda görülen nadir bir hiperinsülinemik hipoglisemi nedenidir. Hastalarda ek olarak anti-insülin antikorlarının varlığı ve pankreas adacıklarını ilgilendiren bir patolojinin olmaması insülin otoimmün sendrom tanısını destekler. Japonya'da hipoglisemi sebepleri arasında 3. sırada olan insülin otoimmün sendrom ilk kez 1970 yılında Yukimasa Hirata tarafından tanımlanmıştır ve Hirata hastalığı adıyla da bilinmektedir (3,4). Japonlar dışında diğer ırklarda çok daha nadir görülmesi nedeniyle farkındalığın az olması tanı konmasını geciktirmekte ve pek çok gereksiz ve pahalı incelemenin yapılmasına neden olmaktadır (3).

İnsülin otoimmün sendrom özellikle 40 yaş üzeri erişkinlerde görülmekte ve kadın ve erkek cinsiyeti eşit oranlarda etkilemektedir. Bu hastalarda hipoglisemi açlıkta veya postprandiyal dönemde görülebilmektedir. Özellikle metimazol gibi sülfidril grubu içeren bazı ilaçların kullanımı sonrasında ya da viral enfeksiyonları takiben gelişebilmektedir. Bunun yanı sıra eşlik eden otoimmün hastalığı veya MGUS ya da multiple miyelom gibi hematolojik hastalığı olan bireylerde görülebildiği bilinmektedir. Altta yatan sebebin tespit edilemediği ve hastalığın kendiliğinden geliştiği düşünülen vakalar da mevcuttur. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda HLA-DRB1*0406 ya da HLA-DRB1*0403 gibi doku gruplarını taşımanın hastalık için risk oluşturduğu saptanmıştır (3).

İnsülin otoimmün sendrom hastalarının bir kısmında hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen ilacın kesilmesi sonrası 3-6 ay içerisinde başka ek bir tedavi verilmeden klinik bulgular düzelebilmektedir. Hastalara uzun süre aç kalmamaları, sık olarak, az miktarda ve düşük karbonhidrat içeren besinler tüketmeleri önerilir. Glikojen depo hastalıklarında olduğu gibi çığ mısır nişastası tüketmeleri hipoglisemi ataklarını önleyebilir. Hastaların bir kısmı karbonhidrat emilimini geciktiren akarboz tedavisinden fayda görebilir. Otoimmün bir hastalık olması sebebiyle tedavide yüksek doz kortikosteroidlerin kullanılması gerekebilir. Bazı hastalarda cevap alınamadığında plazmaferez, rituksimab, azatiyoprin veya 6-merkaptopürin gibi tedaviler denenebilir (3,5). Önemi bilinmeyen monoklonal gamopati ya da multiple miyelom gibi hematolojik hastalıkların varlığında hipoglisemilerin spontan olarak remisyona girmesi beklenmez. Tedavinin altta yatan hastalığa yönelik olması gereklidir (3).

Alfa lipoik asit diyabetik nöropatisi olan hastalarda yaygın olarak kullanılmak-

tadır. Bunun yanısıra yaşlanmayı önleyici bir gıda takviyesi olarak kullanımı da giderek artmaktadır. NADH veya NADPH düzeyleri azaldığında alfa lipoik asit dihidrolipoik aside indirgenerek sülfidril grubu içeren bir komplekse dönüşmektedir. Alfa lipoik asit ile ilişkili insülin otoimmün sendromu vakaları bildirilmiştir (3).

Hastamızda olduğu gibi oral antidiyabetik kullanan hastalarda beraberinde alfa lipoik asit kullanımı da varsa hipoglisemi varlığında oral antidiyabetiklerin hipoglisemi yapıcı yan etkilerinin yanı sıra alfa lipoik asit kullanımı sonrası gelişebilen insülin otoimmün sendromu da akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014;2(3):E162-75.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):709-28.
3. Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. *Ann Transl Med* 2018;6(17):335.
4. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, et al. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diabet Soc* 1970;13:312-20.
5. Uchigata Y, Hirata Y. "Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease)," in *Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects*, G. S. Eisenbarth, Ed., pp. 343–367, Humana Press, Totowa, NJ, USA, 2011.

Diyabetik Ketoasidoz ile Başvuran iki COVID-19 Olgusu

Gülay Şimşek Bağır, Okan Sefa Bakıner**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Adana*

Olgu 1: 50 yaşında kadın hasta poliüri, polidipsi, halsizlik ve kilo kaybı nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın yaklaşık 10 gündür ara ara olan ateş, öksürük, balgam, myalji ve halsizlik şikayetleri mevcuttu. Özgeçmişinde yaklaşık 5 yıldır hipertansiyonu (HT) olduğu ve ilaç kullanmadığı, hipotiroidi nedeni ile L-Tiroksin 50 mcg kullandığı öğrenildi. Lomber disk hernisi ve sezaryen öyküsü olan hastanın 1 çocuğu vardı ve yaklaşık 1 yıldır menapozda idi. Soygeçmişinde anne ve babanın diyabet hastası olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede genel durumu orta bilinci açık, koopere idi. Boyu 1.60 cm, vücut ağırlığı 95.8 kg, beden kitle indeksi (BKİ) 37.4 kg/m² olarak bulundu. Kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 95/dakika, vücut ısı 37.5°, SpO₂ %98 idi. Tiroid grade 1 palpabl ve kardiyovasküler sistem muayenesi doğaldı. Solunum sistemi muayenesinde her iki akciğerde ralleri mevcuttu. Batın obez görünümde idi. Extremitte muayenesi doğaldı.

Yapılan tetkiklerde açlık plazma glukozu 453 mg/dL, HbA_{1c} %14, LDL kolesterol 170 mg/dL, trigliserid 395 mg/dL olarak bulundu. Serum sodyum düzeyi 134 mg/dL, potasyum düzeyi 3.4 mg/dL idi. Böbrek fonksiyon testleri, akciğer fonksiyon testleri ve tiroid hormonları normal sınırlarda saptandı. Venöz kan gazı analizinde; pH; 7.24 (7.35-7.45), HCO₃: 13.1 mmol/L (21-26) idi. İdrar ketonu 7.4 mmol/L (0.0-0.5) idi. Öksürük, balgam, ateş, myalji şikayetleri olması nedeniyle alınan burun-boğaz sürüntü örneğinde COVID-19 PCR (+) geldi. Glutamik asit dekarboksilaz antikorı <0.01 IU/mL ve serum C-Peptid düzeyi 3.52 mcg/L idi. İnflamatuvar belirteçlerde (ferritin: 191.7 ng/mL (15-160), ESR:23 mm/saat (0-20), CRP: 28,9 mg/L (<5), D-Dimer: 530 mcg/L (0-500)) artış saptandı. Toraks BT görüntülemeye; Sağ akciğer alt lob anteriorda parsiyel atelektazi bulguları, minimal amfizem bulguları, lingular segmentte parsiyel atelektazi bulgusu, sol akciğer alt lob orta zonda bir adet asiner tip dansite artışı ile etrafında buzlu cam dansitesi (enfeksiyöz proses ?) saptandı.

Olgu 2: 55 yaşında erkek hasta acil servise genel durum bozukluğu nedeni ile getirildi. Bir hafta önce öksürük, balgam, ateş ve ishali olan hastanın son 2 gündür bu şikayetleri azalmış ancak nefes darlığı ve hıçkırığı başlamıştı. Özgeçmişinde yaklaşık 5 yıldır Tip 2 Diabetes Mellitus ve HT hastası olduğu, membranoproliferatif glomerulonefrit nedeni ile siklofosamid kullanım öyküsü olduğu ve halen metilprednisolon 4 mg/gün kullandığı öğrenildi. Hasta yakını, hastanın kan şekeri regülasyonu için karışım insülin kullandığı ancak son günlerde yemek yemediği için insülin yapmadıklarını, HT nedeni ile ramipril kullandığını belirtti.

Fizik muayenede genel durumu kötü, şuuru konfuze idi. Hasta dehidrate görünümde idi. Boyu 1.70 cm, vücut ağırlığı 81.4 kg, beden kitle indeksi (BKİ) 28.1 kg/m^2 olarak bulundu. Kan basıncı 110/80 mmHg, nabız 126/dakika, vücut ısı 36.5°, SpO2 %82 idi. Tiroid nonpalpabl ve kardiyovasküler sistem muayenesinde kalp ritmik ve taşikardik idi. Solunum sistemi muayenesinde her iki akciğerde ralleri mevcuttu.

Yapılan tetkiklerde açlık plazma glukozu 710 mg/dL, HbA1c %12, LDL kolesterol 220 mg/dL, trigliserid 387 mg/dL olarak bulundu. Serum sodyum düzeyi 130 mg/dL, potasyum düzeyi 6.8 mg/dL, kreatinin 2,6 mg/dL idi. Karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid hormonları normal sınırlarda saptandı. Venöz kan gazı analizinde; pH: 6.9 (7.35-7.45), HCO₃: 8 mmol/L (21-26) idi. İdrar ketonu 7.0 mmol/L (0.0-0.5) idi. İnflamatuvar belirteçlerde (ferritin: 670 ng/mL (15-160), ESR:60 mm/saat (0-20), CRP: 77.4 mg/L (<5), D-Dimer: 730 mcg/L (0-500)) artış saptandı. Toraks BT görüntülemesinde; Her iki akciğerde alt zonlarda daha belirgin üst ve orta zonlarda hafif derecede birleşme eğiliminde olan yaygın buzlu cam dansitesi nedeni ile spesifik viral enfeksiyon açısından yüksek riskli görünüm saptandı.

Özellikle kötü kontrollü diyabetiklerde olmak üzere diyabetli hastalarda COVID-19 enfeksiyonu, ketoasidoz tablosunun ortaya çıkma olasılığını artırır. Ayrıca daha önce diyabeti olmayan hastalar, ilk olarak COVID-19 enfeksiyonu ile beraber diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosu ile de başvurabilir. Ketoasidozu olan hastalarda hastanede yatış süresi ve mortalitenin de artabileceği bildirilmektedir (1-3).

COVID 19 ilişkili DKA gelişiminde sorumlu mekanizmalar net değildir. Kötü kontrollü diyabeti olan hastalarda enfeksiyon tablosunun diyabetik ketoasidozu tetikleyebileceği bilinmektedir. Aynı zamanda SGLT2İ grubu ilaçların da DKA riskini artırabileceği öne sürülmektedir(2). Yine SARS-CoV-2 tarafından hedef hücre reseptörü olarak kullanılan fonksiyonel ACE2 reseptörleri, akciğer ve başka birçok organın yanı sıra pankreas endokrin adacıklarında da yoğun miktarda tesbit edilmiştir (4,5).

Virus kompleksinin ACE2 reseptörüne tutunması sonrasında, DKA gelişimine neden olabilecek iki farklı durumdan bahsedilmektedir. İlk olarak, pankreatik beta hücrelerinde virüs endositozunu takiben hızlı bir yıkım olabileceği ve sonuçta insülin salgısının hızla azalıp, ketoasidoz tablosunun tetiklenebileceği söylenmekte, ikinci teoride ise virusun hücre içine girişi sonrası beta hücrelerinde ACE2 reseptör düzeyinde azalmanın, insülin salgısında inhibitör etkisi olan angiotensin 2'nin ortamda artması ile sonuçlanabileceğinden bahsedilmektedir. Sonuç olarak akut enfeksiyon tablosu ve pankreatik beta hücre yıkımı kan şekeri regülasyonunu bozmaktadır(5,6).

Diyabetik ve insülin direnci olan hastalarda izlenen protrombotik süreç ve endotelial disfonksiyon da prognozu olumsuz etkilemektedir. Bu grup hastada kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı ve HT gibi durumların daha sık olması da klinik seyiri daha ağırlaştırmaktadır. Yine diyabeti olan bireylerde sürekli düşük dereceli adiposit inflamasyonu nedeni ile kanda inflamatuvar sitokinler artmış olup bu durum akut enfeksiyon sırasında sitokin fırtınasına zemin hazırlayabilmektedir.

Vaka 1: Hasta DKA ve COVID-19 enfeksiyonu tanıları ile Dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırıldı. İnsülin infüzyonu başlanarak, dikkatli bir şekilde intravenöz sıvı tedavisi ile hidrasyonu sağlandı. Serum potasyum düzeyleri yakın takip edilerek replasmanı yapıldı. Hastaya azitromisin ve plaquenil başlandı.

Vaka 2: Hastanın radyolojik bulgularının COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olması, hipoksisinin olması nedeni ile kuşku vaka olarak pandemi yoğun bakıma alındı. İnsülin infüzyonu başlanarak, dikkatli bir şekilde intravenöz sıvı tedavisi ile hidrasyonu sağlandı. Serum potasyum düzeyleri yakın takip edildi. Hastaya favipiravir, plaquenil, enoksaparin başlandı, oksijen desteği sağlandı.

COVID-19 ilişkili DKA tedavi ve takibinde bir takım farklılıklar mevcuttur. Ortamda artan anjiotensin 2'nin akciğerde vasküler permeabliteyi artırıp parankim hasarını kötüleştirebilmesi nedeni ile akut respiratuvar distress sendromu gelişimini önlemek amacı ile ani ve aşırı sıvı replasmanından kaçınılmalıdır. Yine angiotensin 2'nin serum aldosteron düzeylerini artırıp hipokalemi riskini daha da artırması nedeni ile bu hastalarda yakın serum potasyum takibi yapılmalıdır çünkü daha fazla potasyum replasmanı gerekebilir (7,8).

Vaka 1: Takipte O2 saturasyonu normal seyreden, nefes darlığı olmayan hasta servise alındı ve kan şekeri regülasyonu için intensif insülin tedavisine geçildi. Servis takibinde hastanın myalji, halsizlik ve öksürük şikayetleri azaldı ve kan şekeri kontrolü sağlanan hasta izolasyon önlemleri anlatılarak taburcu edildi. İkinci ayda ölçülen COVID-19 antikor testi pozitif idi (COVID-19 (SARS-CoV-2) IgG:4,7 .

Vaka 2: Hastanın burun-boğaz sürüntü örneğinde 2 kez COVID-19 PCR (-) geldi. Ancak takipte COVID-19 hızlı antikor testi pozitif olarak saptandı. Takipte akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonların azaldığı ve solunum sıkıntısının düzeldiği gözlenen hasta servise alındı ve kan şekeri regülasyonu için intensif insülin tedavisine geçildi. Tedavi sonrası DKA tablosu düzelen, oksijen desteği ihtiyacı kalmayıp, oda havasında oksijen saturasyonu normale gelen hasta izolasyon önlemleri anlatılarak taburcu edildi.

COVID-19 enfeksiyonu, kötü kontrollü diyabeti olan bireylerde DKA tablosuna yol açabileceği gibi daha önce diyabeti olmayanlarda da ilk olarak DKA tablosu ile kendini gösterebilir (9,10). Bizim olgularımızın da birinin önceden bilinen diyabeti varken diğerinde ilk başvuru DKA tablosu ile olmuştur. DKA tablosundaki hastalar mutlaka COVID-19 enfeksiyonu açısından değerlendirilmeli ve eğer COVID-19 enfeksiyonu saptanırsa, tedavide serum potasyum düzeylerinin yakın takibi, ani ve aşırı sıvı replasmanından kaçınılması gibi farklılıklara mutlaka dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Orioli L, et al. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol (Paris)* 2020;81(2-3):101-109. doi: 10.1016/j.ando.2020.05.001.
2. COVID-19 ve Diyabetik Ketoasidoz. Pandemi Diyabet İzlem ve Tedavi Kriterleri Uzlaş Raporu, Türkiye Diyabet Vakfı Yayınları, 2020.
3. Palermo NE, et al. Diabetic Ketoacidosis in COVID-19: Unique Concerns and Considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(8):dgaa360.doi: 10.1210/clinem/dgaa360.
4. Li J, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;10.1111/dom.14057. doi: 10.1111/dom.14057.
5. Chee YJ, et al. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;164:108166. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108166.
6. Chamorro-Pareja N, et al. Letter to the editor: Unexpected high mortality in COVID-19 and diabetic ketoacidosis. *Metabolism* 2020;110:154301. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154301.

7. Heaney AI, et al. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *Am J Emerg Med* 2020;S0735-6757(20)30488-5.doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.114.
8. Koufakis T, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Era of COVID-19 Pandemic: Is the Benefit to Risk Ratio Still Favorable? *J Diabetes Sci Technol* 2020;14(4):745-747. doi: 10.1177/1932296820932155.
9. Rayman G, et al. Guidance on the management of Diabetic Ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. *Diabet Med* 2020 ;37(7):1214-1216. doi: 10.1111/dme.14328.
10. Jin-Kui Yang, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica* 2010;47:193–199.

SGLT2 İnhibitörünün Neden Olduğu Öglisemik Diyabetik Ketoasidoz Olgusu

Murat Şahin, Kamile Gül***

**Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma BD*

***LİV Hospital/ Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, G.Antep*

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) ile takipli 40 yaşında erkek hasta 1 haftadır devam eden halsizlik, yorgunluk ve iştahsızlık şikayetlerinin olması ve son bir gündür şikayetlerinin şiddetlenmesi, bulantı ve kusmanın da eklenmesi üzerine acil servise başvuruyor. Acil serviste yapılan fizik muayenesinde genel durumu orta, nabız 109 atım/sn, ateş 36°C, tansiyon 144/93 mmHg ve solunum sayısı 16/dk saptanıyor. Hastanın boyu 172 cm, kilosu 108 kg, BMI 36.5 olarak saptanıyor. Bunun dışında solunum, batın ve kardiyovasküler sistem muayenesi normal. Hastanın anamnezinden yaklaşık 3 yıldır Tip 2 DM ile takip edildiği bunun dışında ek bir hastalığı olmadığı öğreniliyor. Hastadan acil serviste istenen laboratuvar değerlerinde kan şekeri 187 mg/dl, kreatinin 0.7 mg/dl (0.2-1.3), BUN 7 mg/dl (6-20), sodyum 133 mmol/l (132-146), potasyum 4.4 mmol/l (3.5-5.5), klor 100 mmol/l, Alanin aminotransferaz (ALT) 21 U/L (7-45), Aspartat aminotransferaz (AST) 15 U/L (13-40), kalsiyum 9.5 mg/dl (8.7-10.4) saptanıyor. Hastanın istenen idrar tetkikinde ise +3 keton izleniyor.

İdrarda keton saptanması artmış keton cisimi varlığını göstermektedir. Normalde dolaşımdaki yağ asitleri karaciğere taşınırlar ve burada değişik yollara girerek kullanılırlar. Bu yollardan birisi de ketojenik yoldur ve bu yolak sonucunda asetoasetik asit oluşur ve yollardan hangisinin aktif olacağı mevcut hormonal durum tarafından belirlenmektedir. Yüksek glukagon ve düşük insülin varlığında yağ asitlerinden meydana gelen asetil CoA'nın krebs döngüsüne girişi sınırlıdır ve bunun yerine asetil CoA bir keton cisimciği olan asetoasetik aside dönüştürülür. Açlık sırasında oluşan yüksek glukagon ve düşük insülin seviyeleri keton cisim üretimini artırır ve yaklaşık 12-14 saatlik açlık sonrasında hafif ketosis meydana gelir ve açlık süresi uzarsa keton üretimi daha da artar. Artmış ketozisin bir başka nedeni ise alkol kullanımıdır. Etanol hepatositlerde okside olur ve asetaldehide ve sonrasında

da asetik aside dönüştürülür. Asetik asit ise enerji kaynağı olarak kullanılabilir veya asetil CoA'ya dönüştürülebilir. Aktif alkol alımında değil ancak bir süre sonra kandaki etanol seviyesi azalmaya başladığında etanol çekilmesine bağlı meydana gelen kortizol ve katekolamin artışı yine keton cisimlerinde artışa yol açabilmektedir. Bunun dışında düşük karbonhidratlı diyetler, gebelikte aşırı kusma gibi başka nedenlerde ketozise yol açmaktadır. Ancak klinik pratikte ketozisin en sık sebebi diyabet hastalarında görülen ketoasidozdur.

Hastanın idrarında +3 keton izlenmesi üzerine istenen kan gazı analizinde pH 7.03, HCO_3^- 5.9 mEq/L ve PCO_2 10 mmHg olarak geldi. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde yakın dönemde alkol alımının olmadığı, uzun süre aç kalmadığı öğrenildi. Hastanın istenen laktat değeri 0.6 mmol/l (0.5-1.6) olarak geldi ve hesaplanan anyon gap değeri 26 olarak bulundu ve artmış anyon gap'li metabolik asidoz tespit edildi. Hastanın sorgulamasında yakın dönemde toksik düzeyde alkol alımı olmadığı, salisilat veya asetaminofen kullanımı olmadığı öğrenildi. Artmış anyon gap metabolik asidoz'un diğer nedenleri ekarte edildikten sonra başvuru sırasında kan şekeri değerleri diyabetik ketoasidoz kriterlerini karşılamadığı için hastaya öglisemik diyabetik ketoasidoz tanısı konularak hospitalize edildi.

Vücutta hidrojen dışında kuvvetli bir asit birikimi olduğunda bikarbonat konsantrasyonu düşer, klorid konsantrasyonu göreceli olarak benzer kalır ve asit anyonların miktarı artarak anyon gap'i yükseltir. Artmış anyon gap'li metabolik asidoz nedenleri arasında laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz, akut veya kronik böbrek yetmezliği, toksik alkol alımı salisilat zehirlenmesi, kronik asetaminofen kullanımı bulunmaktadır, nadir olarak bazı doğumsal metabolik hastalıklarda neden olabilmektedir. Hastamız bu sebepler açısından araştırıldığında laktat seviyeleri normal saptandı, alkol alımı olmadığı, salisilat ve asetaminofen kullanımının olmadığı ve böbrek değerlerinin normal olduğu izlendi. Bu nedenle diğer sebepler ekarte edildiği için hastaya ketoasidoz tanısı konuldu. Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin tanı kriterlerine göre diyabetik ketoasidoz tanısı için kan şekeri değerinin 250 mg/dl üzerinde olması, kan gazında pH değerinin 7.3 altında olması, bikarbonat değerinin 18 meq/l altında olması ve keton pozitifliği gereklidir[1]. Dolayısıyla bu tanı kriterlerine göre kan şekerinin daha düşük olduğu (<200 mg/dl) ketoasidoz durumları literatürde öglisemik diyabetik ketoasidoz olarak adlandırılmaktadır[2]. İngiliz Birleşik Diyabet Derneklerinin (JBDS) kılavuzunda diyabetik ketoasidoz kriterlerinde ise kan şekeri konusunda daha geniş sınırlar konulmuş ve kan şekeri değerlerinin 198 mg/dl üzerinde olması veya hastada halihazırda diyabet tanısının bulunması halinde kan şekeri değerlerinin daha düşük olması dahi ketoasidoz açısından kan şekeri kriterini karşılamaktadır [3].

İlaç anamnezi sorgulandığında tanı sırasında hastaya metformin ve insulin de-temir başlanmış, kan şekeri değerlerinin yüksek seyretmesi üzerine son dönemde tedavisine vildagliptin 50 mg 2*1, gliklazid MR 30 mg 1*1 ve dapagliflozin 10 mg tb 1*1 eklenmiş.. Hasta ilaçlarını düzensiz kullanıyormuş. Hasta öglisemik diyabetik ketoasidoz tanısı ile yoğun bakıma kabul edildikten sonra insulin infüzyonu ve sıvı replasmanı başlandı. Hastanın yatış sırasında bakılan A1c değeri %14.8 olarak geldi Hastanın kan şekeri değerleri 150-200 mg/dl arasında olacak şekilde insulin infüzyonuna devam edildi ve doz titre edildi. Hastaya potasyum replasmanı başlandı ve kan potasyum değeri 4-5 mEq/l arasında tutulacak şekilde replasmana devam edildi. Bir süre sonra kan gazı değerleri düzelen ve genel durumu iyileşen hastanın orali açıldı ve intensif insulin tedavisine geçildi. Kan şekeri regüle seyrederken bakılan C-Peptid değeri : 5.4 ng/ml tespit edildi. intensif insulin tedavisi ile kan şekeri regüle seyreden hasta metformin ile birlikte intensif insulin tedavisi ile taburcu edildi.

Öglisemik diyabetik ketoasidoz sebepleri arasında ciddi dehidratasyon, test alınmasından hemen önce insülin yapılması, gebelik, kronik karaciğer hastalığı, glukojen depo hastalıkları ve SodyumGlukoz Co-Transporter-2 (SGLT2) inhibitör grubu ilaçların kullanımı bulunmaktadır[4]. SGLT2 inhibitörleri böbrekten glukoz emilimini azaltarak karbonhidrat kaybına yol açmakta ve bu durum dolaşımdaki insülin değerlerini düşürerek artmış lipolize yol açmaktadır. SGLT2 inhibitörleri kullanımının ketoasidoz yapmasa bile hastalarda keton cisimlerini arttırdığı gösterilmiştir[5] bu durum SGLT2 inhibitörleri kullananlarda açlıkta görülene benzer bir metabolik değişim olduğunu işaret etmektedir. SGLT2 ekspresyonunun sadece böbreklerde olmadığı aynı zamanda pankreasta alfa hücrelerinde de ekprese oldukları dolayısıyla direkt etkiyle de glukagon artışına yol açıp ketoasidoza yatkınlık oluşturabileceği de bazı çalışmalarda öne sürülmüştür[6]. Öne sürülen bir diğer mekanizma ise SGLT2 inhibitörlerinin aynı zamanda keton cisimlerinin de böbrekten reabsorpsiyonuna neden olmasıdır[7]. Tüm bunların ortak sonucu olarak SGLT2 inhibitörleri keton cisimlerinde artışa yol açarak ve aynı zamanda böbrekten glukozüriyi arttırarak öglisemik diyabetik ketoasidoz riskini arttırmaktadır. SGLT2 inhibitörlerinin yaygın olarak kullanılması bu tablo ile daha sık karşılaşılabileceğimizin de bir göstergesidir. Bulantı kusam şikayeti ile acil servise başvuran diyabetik hastalarda kan şekeri normal bile olsa, özellikle SGLT2 inhibitörleri kullanıyorsa diyabetik ketoasidoz olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29:2739–48.
2. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. *Curr Diabetes Rev*. 2016.
3. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JAE, Courtney CH, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med*. 2011.
4. French EK, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: Review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019;365.
5. Thapa SS, Lal A, Omer A, Trivedi N. Elevated β -hydroxybutyric acid with no ketoacidosis in type 2 diabetic patients using sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *J Formos Med Assoc*. 2019;118:1473–4. doi:10.1016/j.jfma.2019.04.021.
6. Saponaro C, Pattou F, Bonner C. SGLT2 inhibition and glucagon secretion in humans. *Diabetes Metab*. 2018;44:383–5. doi:10.1016/j.diabet.2018.06.005.
7. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2849–52.

Şiddetli Ağrılı Diyabetik Nöropati: Kombinasyon Tedavisi

Ayşegül Atmaca

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı/ Samsun*

Son bir yıldır kliniğimizde Tip 2 DM nedeniyle takip edilen 58 yaşında kadın hasta bacaklarında şiddetli ağrı ile başvurdu. On yıldır Tip 2 DM tanısı olan hasta çeşitli merkezlerde takip edildiğini belirtti. Beş yıl öncesine kadar kullandığı ilaçları net olarak hatırlayamayan hasta 5 yıldır metformin 2x1000 mg ve düzensiz bir şekilde insülin glarjin (10-16 U/gün, bazı günler atlayarak) kullandığını ifade etti. Önceki başvurularında beslenme ve egzersiz konusunda eğitim verilmesine rağmen düzenli diyet ve egzersiz yapmadığını belirtti. Evde parmak ucundan yaptığı takiplerde kan şekerinin 95-300 mg/dL arasında çıktığını söyledi. Hastaya DM tanısı ile birlikte 10 yıl önce hipertansiyon ve dislipidemi tanısı da konmuş. Hipertansiyon için perindopril 1x5 mg ve atorvastatin 1x20 mg almaktaydı.

İki yıldır ayaklarında uyuşukluk yakınması olan hasta son 3-4 aydır ayaklardan dizlere kadar yanma ve batma şeklinde şiddetli ağrı ve allodini tanımlıyordu. Yakınmaları özellikle geceleri artıyor, yürüyünce azalıyor. Son günlerde yoğun iç sıkıntısı, ağlama isteği ve uykuya dalmada güçlük tarifliyordu. Ağrı için 2 aydır düzenli olarak gabapentin 2x600 mg kullanıyordu ancak fayda görmediğini belirtti.

Özgeçmişinde 10 yıldır Tip 2 DM, hipertansiyon ve dislipidemi dışında özellik yoktu. Alkol ve sigara kullanmıyordu. Metformin 2x1000 mg, düzensiz insülin glarjin, perindopril 1x5 mg, atorvastatin 1x20 mg ve gabapentin 2x600 mg dışında kullandığı ilaç yoktu. Aile öyküsünde önemli sistemik hastalık yoktu.

Fizik muayene bulguları:

Boy: 163 cm Kilo: 80 kg Beden kütle indeksi: 30 kg/m²

Kan basıncı: 130/70 mmHg (yatarak), 120/70 mmHg (ayakta)

Nabız: 75/dk ritmik Solunum sayısı: 16/dk düzenli

Bilateral ayaklar kuru, plantar hiperkeratozu mevcut

Nörolojik muayene bulguları:

Ayak başparmaklarında vibrasyon yok

Pinprick ve termal algılama azalmış

Aşıl refleksi hipoaktif

LANSS ağrı skoru: 20

Laboratuvar bulgularında APG: 324 mg/dL ve HbA1c: %11.5 idi. Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid stimulan hormon (TSH) ve vitamin B12 düzeyleri normaldi. Hospitalize edilerek önce kan şekeri regülasyonu sağlanmaya çalışıldı. Bazal-bolus insülin tedavisi başlandı. Hastanın yatışı sırasında kan şekeri regülasyonu sağlanarak, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz eğitimi verildi.

Kan şekeri regülasyonu sonrası gözdibi değerlendirmesi normal ve mikroalbüminürisi 27.7 mg/gün idi. Dermatoloji Bölümü tarafından ayak kuruluğu ve hiperkeratoz için Kerasal pomad önerildi. Depresif yakınmaları nedeniyle Psikiyatri Bölümüne danışıldı, anksiyeteli depresif uyum bozukluğu tanısı konularak essitalopram 1x10 mg ve trazodone 1x50 mg başlandı. Kan şekeri regülasyonu sonrası 3-4 gün ağrılarında düzelme oldu ancak sonrasında ağrılar yine arttı. Diğer mikrovasküler komplikasyonların olmaması, şiddetli ağrıların kan şekeri regülasyonu ve gabapentine yanıt vermemesi nedeniyle Nöroloji Bölümü ile konsülte edildi. Çekilen elektromiyografide (EMG) bilateral median sinirde duysal yavaşlama (bilateral bilek kanalı sendromu) dışında patoloji saptanmadı.

Hasta gabapentini düzenli kullanmış olmasına rağmen fayda görmediği için gabapentin kesilerek ağırlı nöropatisi için pregabalin 2x75 mg başlandı. Bir hafta sonra doz 2x150 mg'a çıkıldı. Bir ay sonra kontrole geldiğinde yakınmaları azalmamıştı, LANSS skoru 21 idi. İki hafta önce Nöroloji Bölümü tarafından öğlene 75 mg ek doz pregabalin eklendiğini belirtti. Laboratuvarda açlık plazma glukozu 103 mg/dL, tokluk plazma glukozu 109 mg/dL idi. Hasta Psikiyatri Bölümü ile konsülte edilerek, kullanmakta olduğu essitalopram ve trazodonun kesilip, ağırlı nöropati açısından da faydası olabileceği düşünülmüş duloksetin 1x30 mg başlandı. Bir hafta sonra doz 60 mg'a çıkarıldı. Bir ay sonra pregabalin 150+75+150 mg ve duloksetin 1x60 mg alırken kontrole geldiğinde ağrıları azalmıştı, sadece ayak parmak uçlarında ağrı tarifliyordu. LANSS skoru 12'ye düşmüştü. Açlık plazma glukozu: 126 mg/dL, HbA1c: %8,2 idi. Mevcut tedaviye devam etmesi önerilerek üç ay sonra kontrole çağırıldı.

Ülkemizde yapılan TURNEP çalışmasında diyabetik polinöropati prevalansı Nöropati Özürlülük Skoru ile %40,4, elektrofizyolojik çalışma ile %62,2 bulunmuştur (1). Ağrılı nöropati prevalansı ise LANSS skalasına göre %16'dır (1). Ağrılı diyabetik nöropatide tanı genellikle klinik bulgulara göre konur ve tedavi başlanır. Şiddetli ağrılı periferik nöropati yakınmalarıyla başvuran 10 yıllık diyabeti olan bu hastada yakınmalar diyabetik nöropati açısından çok tipik olup tedavi olarak dış merkezde gabapentin başlanmıştır. Ancak kan şekeri regülasyonu sağlanmasına rağmen yakınmaların geçmemesi, diğer mikrovasküler komplikasyonların olmaması ve gabapentine yanıt vermemesi diğer etyolojilerin de dışlanması gerektirmiştir. Hastada hipotiroidizm, vitamin B12 eksikliği, kronik böbrek yetmezliği, alkol kullanımı ve ilaç öyküsü dışlanmıştır. Depresyonun da benzer yakınmalara yol açabileceği düşünülerek antidepresan tedavisi başlanmıştır.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA), Tip 2 DM'li hastalarda tarama ve takip için tanı anında ve yılda bir şu testleri önermektedir (2). Pinprick, termal eşik, vibrasyon algılama, basınç (10 gr monofilaman), ayak bileği refleksi ve ayak muayenesi. EMG, erken evrede ince lif tutulumunu göstermediği ve ağrılı nöropatide myelinsiz C lifleri öncelikli etkilendiği için rutin olarak önerilmez. EMG; atipik prezentasyonu olan, hızlı ilerleyen ve tedaviye yanıtsız vakalarda istenebilir (2). Bu hastada diğer etyolojiler dışlandıktan, depresyon tedavisi başlandıktan ve kan şekeri regülasyonu sağlandıktan sonra yakınmaları düzelmediği için EMG istendi ve median sinir tutulumu (kalın lif) saptandı. Ağrılı semptomların varlığı, pinprick ve termal algının bozuk olması ince lif tutulumunu; vibrasyonun bozuk olması, reflekslerin hipoaktif olması ve median sinirde duyusal yavaşlama olması kalın lif tutulumunu göstermekteydi. Böylece hastaya diyabete bağlı distal simetrik sensoriyel polinöropati tanısı kondu.

İyi glisemik kontrolün nöropati gelişimini önleyici etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (3,4). İyi glisemik kontrol ağrılı nöropati semptomlarının giderilmesi için de ADA tarafından tedavide ilk basamak olarak önerilmektedir (2). Hastada başlangıçta %11.5 olan HbA1c düzeyi, bazal-bolus insülin tedavisi ile iki ayın sonunda %8.2'ye inmiştir. Ağrılı diyabetik nöropatinin medikal tedavisinde Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından ilk önerilen ajan pregabalin 300-600 mg/gün'dür (Düzyey A)(5). Gabapentin, Na valproate, venlafaksin, duloksetin, amitriptilin gibi ajanlar ise ikinci sırada önerilmektedir (Düzyey B) (5). Farklı ilaçların kombinasyonları monoterapiden daha etkin olabilir. Özellikle monoterapiye yanıt vermeyen hastalarda antidepresan ile antikönvülzanlar veya antikönvülzan ile opioidlerin kombinasyonu ağrı skorlarında anlamlı düşmeye yol açabilir.

Bu hastada gabapentine yanıt alınamadığı için pregabaline geçilmiş, doz artımına rağmen yakınmalarında azalma olmamış, daha sonra aldığı antidepresanlar kesilerek yine bir antidepresan olan ancak ağrılı nöropatide de kullanım endikasyonu olan duloksetine geçilmiştir. Başlangıçta 20 olan LANSS skoru, tedavinin ikinci ayında (kombinasyon tedavisinin birinci ayında) 12'ye düşmüş ve hastanın yakınmalarında belirgin derecede azalma olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M; TURNEP Study Group. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:51-55.
2. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-962.
3. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent Diabetes Mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;30:977-986.
4. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340-344.
5. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1758-1765.

Komplikasyonlu Bir Diyabetik Nefropati Klasiği

Feyza Bora, Gültekin Süleymanlar**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Antalya

Otuz iki yaşında erkek hasta nefes darlığı şikayetiyle acil servise başvurdu. Hasta 26 yıldır Diabetes Mellitus (DM) Tip 1, 15 yıldır hipertansiyon (HT) ve 8 yıldır kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısıyla izleniyordu. Sigara içim öyküsü olan hasta, çocukluk ve delikanlılık dönemlerinde kan şekerini regule etmekte hep sıkıntı yaşıyormuş. Oynak kan şekeri düzeyleri olan hastaya bir dönem insülin pompası da takılmış ama hasta pompadan ek fayda görmediğini belirttiği için kullanamamış. Yeni tanı aldığı anda kasabada oturduğu için düzenli kontrollere gitmesinde sıkıntı varmış. 15 yaşında –diyabet tanısından 9 yıl sonra- hasta şehre taşınmış ve düzenli kontrole gitmeye başlamış. Kontrollerinde protein kaçağı olduğu ve göz muayenesinde diyabetik retinopati olduğu söylenmiş. Hastaya proteinüri olması nedeniyle enalapril (anjiyotensin dönüştürücü enzim –ADEİ) başlanmış. Düzenli kontroller sonrası kan şekerinin göreceli daha iyi gittiğini söyleyen hastanın açlık kan şekeri genelde 200 mg/dl, tokluk kan şekeri 250-300 mg/dl civarında gidiyormuş. Kolesterol değerleri de yüksekmiş. 16 yaşında sigara içmeye başlamış. 21 yaşında hastanın kan basıncı, enalapril kullanmasına rağmen yüksek çıkmaya başlamış. Kan basıncı 150/90 mm/Hg oluyormuş. Hastaya başlanan ADEİ, tiyazidli forma geçilmiş. 24 yaşında, daha önceden normal düzeylerde giden kreatinin değerleri artmaya başlamış. Hasta kreatinin değerleri artınca nefrolojiye yönlendirilmiş. O dönemler de kan basıncı 160/90 mm/Hg olması üzerine hastaya nondihidropirin grubu kalsiyum kanal blokörü (diltiazem) eklenmiş. Hasta 28 yaşından beri polikliniğimizde takiplidir. 4 yıl önce bize başvurusunda ayaklarda yanma, karıncalanma tarif eden hastanın yapılan nörolojik muayenesinde distal simetrik nöropati tespit edildi ve tedavisine başlandı. Göz bölümünce tekrar değerlendirilen hastaya gerekli girişimler yapıldı. 4 yıl önceki başvurusunda:

1,55 m boyu ve 54 kg olan hastanın kan basıncı: 165/85 mm/Hg

Kreatinin: 1,8 mg/dl Glomerüler filtrasyon hızı (GFH): 49 ml/dk

Albumin: 3,4 g/dl LDL:190 mg/dl

24 saatlik idrarda proteinüri: 4,2 g/gün Albuminüri: 2,4 gr/gün HbA1c: % 9,5 idi. Yapılan Renal Doppler Ultrasonografisinde sağ böbrek: 125 mm, sol böbrek: 125 mm parankimleri doğal olarak geldi. Renal arterlerde renal arter stenozunu düşündüren bulgular saptanmadı.

Hastaya o dönem asetilsalisilik asit, statin başlandı. Proteinürinin makroalbumin düzeyinde olması nedeniyle ADEI dozu ve diltiazem dozu artırıldı. Antihipertansif değişikliği sonrası kan basıncı 145/85 mm/Hg düzeylerinde izledi. Kan şekerlerini bir türlü regule edemedik. Diyet uyumu da iyi olmayan hasta ısrarlara rağmen sigara içmeye de devam etmekteydi.

2 yıl önceki başvurusunda:

Kreatinin: 2,1 mg/dl Glomerüler filtrasyon hızı (GFH): 43 ml/dk

Albumin: 3,2 g/dL LDL: 150 mg/dl

24 saatlik idrarda proteinüri: 5,2 g/gün Albuminüri: 3,9 gr/gün HbA1c: % 9 idi. Belirgin intermittan kladikasyo tariflemeyen hastanın sol ayak baş parmak tabanında geçmeyen yarası mevcuttu. Plastik cerrahi bölümüne danışılan hastaya cerrahi düşünülmeyip pansumanla gidilmesi önerildi. Düzenli pansumanlarını yaptırmayan hastanın yarasının sınırları biraz daha büyüdü ve diyabetik ayak nedeniyle hastaneye yatırıldı. Cerrahi debridman yapıldı. Antibiyotik başlandı. O dönemde hastaya ortostatik hipotansiyon tanısı koyuldu. Yatar pozisyonunda 160/90 mm/Hg olan kan basıncı ayağa kalkınca 125/85 mm/Hg oluyordu. Hastada diyabetin otonomik nöropati komplikasyonu da ortaya çıkmıştı. Bu nedenle hastanın ADEI dozu azaltıldı.

8 ay önceki tetkiklerinde ise:

Kreatinin: 3 mg/dl, GFH: 26 ml/dk, serum albumin: 2,8 gr/dl

24 saatlik idrarda; proteinüri 8,4 gr/gün, albuminüri 5,2 gr/gün

HbA1c: %10 idi. Diyetine ve tuz kısıtlamasına uymayan hastanın pretibial ödem daha da artmaya başlayınca tedavisine diüretik –furosemid- eklendi.

Hastanın acile başvurusunda:

Kan basıncı: 170/85 mm/Hg

Akciğer bazallerde solunum sesleri azalmış

Pretibial ödem: ++/++ idi

Kreatinin: 4 mg/dl Glomerüler filtrasyon hızı (GFH): 18 ml/dk

Albumin: 2,7 g/dL

Spot idrarda proteinüri: 10 mg/mg idi.

Nefes darlığı ve akciğer bazallerde solunum sesleri azalmış olması nedeniyle hipervolemi tanısıyla hastaya yatış verildi.

Bu olgu sunumunda 26 yıllık DM, 15 yıllık HT öyküsü olan ve proteinürik kronik böbrek hastalığı (KBH) ile presente 32 yaşındaki bir erkek hastanın değerlendirmesi yapılmıştır. Hastanın GFH hızında düşüklük olması ve hipervolemik olması nedeniyle tedavisine volüm durumunu kontrol etmek için furosemid eklendi. Hipoalbuminemik ve GFH düşük olması nedeniyle furosemid dozu yüksek tutuldu. Furosemid infüzyonuna çok iyi yanıt verdi. İdrar çıkışları arttı, ödemleri ve plevral efüzyonu geriledi. Kan şekeri yeterli insülin dozlarıyla ayarlanmaya çalışıldı. Hasta önerilerle Düşük Klirens polikliniğimizde takip edilmek üzere taburcu edildi.

Diyabetik nefropati (DN) patogenezinde, glomerüler hiperfiltrasyon, hiperglisemi ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumu (1,2), prorenin (3,4), sitokinler (azalmış aktive protein C (5), artmış transforme büyüme faktörü beta (TGF-beta) (6-10), azalmış renal kemik morfogenezik protein-7 (BMP-7) (11), nefrin ekspresyonu (12), podosite özel insülin sinyalinini bozulması (13) sayılabilir.

Hiperglisemi, mezenjial genişleme ve mezenjial hasarı, matriks üretimini artırarak veya matriks proteinlerinin glikalizasyonunu bozarak indükleyebilir (1,14). Doku proteinlerinin glikasyonu mikrovasküler komplikasyonlara sebep olur. Kronik hiperglisemide, glukoz serbest aminoasitlere bağlanarak başta geriye dönüşümlü glikasyon ürünleri yapar ama hiperglisemi daha da uzun sürerse geriye dönüşümsüz AGE oluşur (15). Diyabetik nefropati risk faktörleri arasında; genetik yatkınlık–anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) geni (16-18), X kromozomundaki anjiyotensin-II Tip 2 reseptör geni (19), aldoz redüktaz geni (20), yaş, kan basıncı, GFH, glisemik kontrol, ırk, obezite, sigara sayılabilir.

Diyabetik böbrek hastalığı patolojik açıdan karakteristik yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle tanımlanır. Yapısal değişikliklerde glomerüler bazal membran kalınlaşması, mezenjial genişleme ve glomeruler sklerozis vardır. Nodüler görünüm olan Kimmelstiel-Wilson lezyonu sıklıkla glomerüler arteriyollerdeki hiyalin birikim ile ilişkilidir (21,22).

Tablo 1. 2014 deki diyabetik nefropati son sınıflaması şöyledir (23).

Evre	Üriner albümin (mg/g Cr) veya Üriner protein (g/g Cr)	GFH (eGFH) (ml/dk/1,73 m2)
Evre 1 (prenefropati)	Normoalbuminüri (<30)	≥30
Evre 2 (yeni başlayan nefropati)	Mikroalbuminüri (30-300)	≥30
Evre 3 (aşıkâr nefropati)	Makroalbuminüri (>:300) veya devamlı proteinüri (≥0,5)	≥30
Evre 4 (böbrek yetmezliği)	Herhangi bir albuminüri/ proteinüri	<30
Evre 5 (diyaliz tedavisi)	Devamlı diyaliz tedavisinde herhangi bir durum	

Glomerüler hiperfiltrasyondan sorumlu mekanizmanın renin anjiyotensin sistemi (RAS) mediyatörleri, nitrik oksit ve siklooksijenaz yolları olduğu düşünülüyor (24). Tip 1 Diyabetlilerde glomerüler hiperfiltrasyon genellikle glomerüler hipertrofi ile ilişkilidir ve böbrek boyutları artar (25). Tip 2 Diyabette bulgular biraz farklıdır. Etkilenen hastaların hiperfiltrasyon derecesi Tip 1 Diyabetiklere göre daha düşüktür. Bu durumun açıklaması, Tip 2 Diyabet hastalarının daha yaşlı olması ve arteriosklerotik damar hastalığı olma olasılıklarının da fazla olması olabilir.

Tip 2 Diyabetik hastalarda proteinüri %5-40 oranında görülür (26,27). Mikroalbuminüri renal mikrovasküler hastalığın erken göstergesi olup kardiyovasküler hastalığın ve erken ölümün güçlü göstergesidir. Tip 1 DM’de diyabetik nefropati araştırılmasına tanıdan 5 yıl sonra başlanması önerilirken (28) Tip 2 DM’de kesin kan şekeri yüksekliğinin ne zaman başladığı bilinmediği için tanıyla beraber olması önerilir.

Diyabetik nefropatide tedavi diğer tüm hastalıklar gibi mevcut durumu geriye dönüştürebilmeye çalışma, geriye dönüşümsüz lezyonlar varsa ilerlemesini önlemektir. DN mikroalbumin aşamasında ise RAS blokajı ve kan şekeri regülasyonu ile geriye dönebilir. Aşıkâr nefropatide ise eşlik eden HT ve yüksek olan albüminüri miktarı, hastanın tedaviye yanıtıyla da ilişkili olarak değişik oranlarda GFH’ında (4,5 ml/dk/yıl) azalmayla gider (29-31). Bizim hastamızda nefrotik düzeyde proteinüri hastanın GFH’nı ortalamaların daha da üstünde bir hızda azaltmıştır.

DN tedavisinin ilk basamağı kan şekerinin sıkı kontrolüdür. Kan şekeri kontrolü, glomerüler hipertrofiyi ve hiperfiltrasyonu kısmen düzeltir. Albümin atılımını geciktirir. GFH düşüş hızını azaltır. İkinci basamağı da proteinürinin azaltılmasıdır. Proteinürinin azalmasıyla ilerleyici nefropatinin yavaşlaması arasında kuvvetli ilişki vardır. Tedavisiz hastalarda proteinüri zamanla artar. Proteinüriyi, olanın %60'ının altına düşürmeye çalışılmalı, yapılabilirse 500-1000 mg/güne azaltmak hedeflere ulaşmak açısından uygun olacaktır (32-34).

Bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEI) veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) ile intraglomerüler basıncı azaltarak glomerüler hasarın ilerlemesi azaltılabilir (35). Tip 2 Diyabetik ve aşikâr proteinürisi olan hastalarda böbrek koruma açısından ARB kullanımı hakkında daha çok veri olsa da ADEI'lerinin de benzer faydaları gösterilmiştir (30). ADE inhibityonunun hemodinamik etkileri, çok hızlı bir şekilde meydana gelir ve daha sonra da stabil olduğundan, protein atılımındaki ilerleyici azalma RAS blokajının glomerül üzerindeki permeselektiviteki olumlu etkisi sayesinde de olabilir. Glomerüler filtrasyon hızında (GFH) büyük bir düşüş olmadan protein atılımında azalmayla sonuçlanan tedavi intraglomerüler basınçta arzu edilen bir düşüşü yansıtır ve böbrek fonksiyonları üzerine olumlu sonuçlara neden olur. Glomerüler kapiller basınçtaki azalma, serum kreatinin değerinde yükselme ve GFH'deki azalmayla sonuçlanır. Serum kreatinin değerindeki artış tipik olarak doz titrasyonun erken zamanlarında gerçekleşir. Bu nedenle bu grup ilaçları başladıktan 3-5 gün sonra kreatinin değerine bakılmasında fayda vardır. Özellikle yaşlı, yaygın damar problemi olan hastalar, GFH düşük olan hastalarda bu konuya daha dikkat göstermek gerekmektedir. Kreatininin değerindeki % 30 artış kabul edilebilir ve tedavi kesmeyi gerektirmez. Potasyum izleminde 5,5 mEq/L'nin altındaki seviyelerde de ilacın kullanımına devam edilebilir. Serum kreatininin değerinde geç akut artış, diüretiklerin eklenmesi veya RAS blokörü dozunun artırılması veya başka bir böbrek hasarı yapacak durum (steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar gibi) eklendiğinde olabilir. Renal perfüzyonun çok bozulduğu koroner bypass ameliyatları veya şiddetli ishal durumlarında da RAS blokajının kullanılması böbrekte geriye dönüşümlü olmayan hasarlar verebilir. Bu nedenle renal hipoperfüzyon oluşabilecek durumlarında bu ilaçların geçici bir süre kesilmesi uygun olabilir. ADEI ve ARB ilaçlarının kombinasyonu, hiperkalemi ve kreatinin değerinde yükselme yapabileceği için önerilmemektedir.

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri, tek başına proteinüriyi azaltırlar (36) ve Tip 1 ile Tip 2 Diyabetli hastalarda bir ADE inhibitörü veya ARB ile kombinasyon halinde kullanıldığı zaman da proteinüriye ilave olumlu bir etkiye sahiptirler (37-43). Bu ikili kombinasyonda da hiperkalemi açısından dikkatli olunması gerekir.

Diltiazem ve verapamil (non dihipropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri), diyabetik hastalarda protein atılımının azaltılmasında bir ADE inhibitörü veya ARB kadar etkin olmasa da proteinüriyi azaltıcı etkileri vardır (44-47). Ek olarak verapamilin antiproteinürik etkisi ADEI ile aditif olabilir (45).

Protein atılımını azaltmada diltiazem ve verapamil etkinliğinin tersine, dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (örneğin amlodipin, nifedipin, nitrendipin gibi) protein atılımı üzerine olumsuz veya nötr etkisi olduğu yönünde çeşitli çalışmalar vardır (45, 48-54). Beta blokerlerin etkisi de çeşitlilik göstermekle beraber ADEI kadar olmasa da azalttığı gösterilmiştir (46, 47, 55, 56). Kardiyak ritm konusunda beta blokerler ve non dihipropiridin grubu kalsiyum kanal blokörlerin ikisinin de bradikardi yapma olasılıkları olması nedeniyle beraber kullanılması uygun olmaz.

Tuz tüketimini azaltma, diğer böbrek hastalıklarında olduğu gibi DN'de de önemlidir. Yüksek tuz tüketimi, RAS'ı inhibe eder. Yüksek tuz tüketiminin diyabetik olmayan böbrek hastalığı olan hastalarda anjiyotensin inhibitörlerinin antiproteinürik etkilerini baskıladığı gösterilmiştir (57-59). Tuz kısıtlaması ve/veya diüretikler bu hastalarda renin-anjiyotensin blokajının antiproteinürik etkisini artırır. Hastaların uyum konusunda katkısını arttırmak için günlük tuz tüketimini ≤ 100 mEq/gün ile kısıtlamak daha akılcı olacaktır. Türk toplumunda olduğu gibi düşük sodyumlu diyetle uyumda sıkıntı varsa, bir diüretigin eklenmesi yüksek sodyum alımının antiproteinürik etkisindeki olumsuz yönü düzeltebilir.

Agresif lipit düşürme tüm diyabetik hastaların tıbbi yönetiminin önemli bir parçasıdır çünkü diyabet, koroner kalp hastalığı olarak kabul edilir. Statin kullanımıyla LDL hedefi <100 mg/dl olmalıdır. Aterojenik olan trigliserit için ise fenofibrat kullanılabilir. Fenofibratın ayrıca olası fayda mekanizmaları arasında inflamasyonun baskılanması ve mezanjiyal hücrelerde tip I kollajen üretiminin azaltılması sayılabilir. Bu etkiler, PPAR- α (peroksisom proliferatörü tarafından aktive edilen reseptör) artan aktivitesi ile ilişkili olabilir (60,61).

DN'de hipertansiyon ve kan şekeri hedefi hastanın yaşına ve komorbid hastalıklarına göre kişileştirilmelidir. Genç hastalarda hedefler TA:130/80 mmHg in altına hatta proteinürik vakalarda 125/75 mmHg'dır. Altta yatan kardiyovasküler hastalığı (geçirilmiş miyokard enfarktüsü, anjinası) olan hastalarda, diyastolik kan basıncı çok düşürülmemelidir çünkü düşük kan basıncı koroner olaylar için risklidir. Diyastolik kan basıncı 70-75 mmHg üstünde tutulmalıdır. HbA1c hedefi % 7 olmalıdır, bu hedefe yine yaşlılarda hipoglisemik ataklara neden olmadan dikkatli bir şekilde ulaşılmaya çalışılmalıdır. Farmakolojik tedavi açısından kan basıncı için ADEI veya ARB nin yanına diüretik eklenmesiyle hala

istenen kan basıncı sağlamazsa; hasta beta bloker kullanmıyorsa nondihidrop-ridin grubu bir ilaç, beta bloker kullanıyorsa uzun etkili dihidropridin kalsiyum kanal blokörü eklenebilir (62).

Egzersiz artırılması ve sigaranın kesilmesi de DN tedavisi içinde çok önemli basamaklardır. Diyabetik hastalarda protein kısıtlamasının rolü çok kesin olmasa da 1 gr/kg/gün civarında olması önerilir (62). Diyabet tedavisinde insülin bileşikleri ve oral antidiyabetiklerin Kronik Böbrek Hastalığında (KBH) kullanım dozları, KDOQI 2012'nin önerileriyle Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir (63).

Tablo 2. KBH'da Diyabet tedavisinde İnsülin Bileşikleri ve Oral ilaçların Doz Ayarlaması (63).

Tedavi Grubu ve Ajanları	KBH Evre 3, 4 ve HD Olmayan Evre 5
İnsülin	
Glarjin	Önerilen Doz Ayarlaması yok*
Detemir	Önerilen Doz Ayarlaması yok*
Nötral Protamin Hagedom (NPH)	Önerilen Doz Ayarlaması yok*
Regular	Önerilen Doz Ayarlaması yok*
Aspart	Önerilen Doz Ayarlaması yok*
Lispro	Önerilen Doz Ayarlaması yok*
Glulisin	Önerilen Doz Ayarlaması yok*
Birinci Jenerasyon Sülfanilüreler	
Asetohegzamid	Kullanmaktan kaçın
Klorpropamid	GFR 50-80 mL/min 1,73 m ² , dozu %50 azaltın, GFR<50 mL/dk/1,73 m ² : kullanmaktan kaçın.
Tolazamid	Kullanmaktan kaçın
Tobutamid	Kullanmaktan kaçın
İkinci Jenerasyon Sülfanilüreler	
Glipizid	Doz Ayarlanmasına gerek yok
Glimeprid	Günlük 1 mg olarak konservatif başla
Gliburid	Kullanmaktan kaçın
Gliklazid	Doz Ayarlanmasına gerek yok

*: dozu hastanın yanıtına göre ayarlayın

Tablo 3. KBH’da Diyabet tedavisinde Oral ilaçların Doz Ayarlaması (63).

Tedavi Grubu ve Ajanları	KBH Evre 3, 4 ve HD Olmayan Evre 5
Meglitinidler	
Repagilinin	GFR <30 mL/dk/1,73 m ² ise yemeklerle beraber konservatif olarak 0,5 mg ile başla.
Nateglinid	GFR <30 mL/dk/1,73 m ² ise yemeklerle beraber konservatif olarak 60 mg ile başla.
Biguanitler	
Metformin	ABD’nde erkeklerde serum kreatinin $\geq 1,5$ mg/dL kadınlarda $\geq 1,4$ mg/dL olduğunda kullanma önerilmekte. İngiliz Ulusal Kodeksi ve Japon Nefroloji Derneğinin önerisi eGFR < 30 mL/dk/1,73 m ² olduğunda kesmeyi öneriyor.
Tiazolidinedionlar	
Pioglitazon	Doz Ayarlanmasına gerek yok
Roziglitazon	Doz Ayarlanmasına gerek yok
Alfa-Glükozidaz İnhibitörleri	
Akarboz	GFR < 30 mL/dk/1,73 m ² ise kullanma.
Miglitol	GFR < 25 mL/dk/1,73 m ² ise kullanma.
DPP-4 İnhibitörü	
Sitagliptin	GFR > 50 mL/dk/1,73 m ² ise 100 mg günlük. GFR 30-50 mL/dk/1,73 m ² ise 50 mg günlük. GFR < 30 mL/dk/1,73 m ² ise 25 mg günlük.
Saxagliptin	GFR > 50 mL/dk/1,73 m ² ise 5 mg günlük. GFR ≤ 50 mL/dk/1,73 m ² ise 2,5 mg günlük.
Linagliptin	Doz Ayarlanmasına gerek yok
Vildagliptin	GFR > 50 mL/dk/1,73 m ² ise 50 mg günlük iki kez. GFR ≤ 50 mL/dk/1,73 m ² ise 50 mg günlük.
İnkretin mimetikler	
Exentide	GFR<30 mL/dk/1,73 m ² ise kullanma.
Liraglutid	GFR<30 mL/dk/1,73 m ² ise kullanma.

Bu bilgiler ışında diyabetik nefropatili hasta nefroloji dışında başka bir poliklinikte izlenebilir fakat Evre 4-5 kronik böbrek yetmezliğini (GFH 30 ml/dk ve altı) veya böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma olması veya hastada diyabetik nefropatiden başka bir hastalığın şüphesi olması durumunda hastaların nefrologa yönlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Harris RD, Steffes MW, Bilous RW, et al. Global glomerular sclerosis and glomerular arte olar hyalinosis in insulin dependent diabetes. *Kidney Int* 1991; 40:107.
2. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, et al. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest* 1995; 96:1802.
3. Wilson DM, Luetscher JA. Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1990; 323:1101.
4. Daneman D, Crompton CH, Balfe JW, et al. Plasma prorenin as an early marker of nephropathy in diabetic (IDDM) adolescents. *Kidney Int* 1994; 46:1154.
5. Isermann B, Vinnikov IA, Madhusudhan T, et al. Activated protein C protects against diabetic nephropathy by inhibiting endothelial and podocyte apoptosis. *Nat Med* 2007; 13:1349.
6. Janssen B, Hohenadel D, Brinkkoetter P, et al. Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy: association with a leucine repeat of the carnosinase gene CNBP1. *Diabetes* 2005; 54:2320.
7. Isaka Y, Akagi Y, Kaneda Y, et al. Gene therapy by transforming growth factor beta receptor-IgG Fc chimera blocked glomerular hypertrophy in diabetic nephropathy (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:639A.
8. Sharma K, Eltayeb BO, McGowan TA, et al. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:818.
9. Benigni A, Zoja C, Corna D, et al. Add-on anti-TGF-beta antibody to ACE inhibitor arrests progressive diabetic nephropathy in the rat. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1816.

10. Dai C, Yang J, Bastacky S, et al. Intravenous administration of hepatocyte growth factor gene ameliorates diabetic nephropathy in mice. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2637.
11. Wang S, de Caestecker M, Kopp J, et al. Renal bone morphogenetic protein-7 protects against diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2504.
12. Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S, et al. Selective impairment of gene expression and assembly of nephrin in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65:2193.
13. Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function. *Cell Metab* 2010; 12:329.
14. Mishra R, Emancipator SN, Kern T, Simonson MS. High glucose evokes an intrinsic proapoptotic signaling pathway in mesangial cells. *Kidney Int* 2005; 67:82.
15. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325:836.
16. Jeffers BW, Estacio RO, Raynolds MV, Schrier RW. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent Diabetes Mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997; 52:473.
17. Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y, et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent Diabetes Mellitus. *Kidney Int* 1996; 50:657.
18. Kuramoto N, Iizuka T, Ito H, et al. Effect of ACE gene on diabetic nephropathy in NIDDM patients with insulin resistance. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:276.
19. Pettersson-Fernholm K, Fröjdö S, Fagerudd J, et al. The AT2 gene may have a gender-specific effect on kidney function and pulse pressure in type I diabetic patients. *Kidney Int* 2006; 69:1880.
20. Shah VO, Scavini M, Nikolic J, et al. Z-2 microsatellite allele is linked to increased expression of the aldose reductase gene in diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2886.
21. Fioretto P, Steffes MW, Brown DM, Mauer SM. An overview of renal pathology in insulin-dependent Diabetes Mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:549.
22. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:556.

23. Haneda M1, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, Kimura K, Suzuki Y, Wada T, Ogawa S, Inaba M, Kanno Y, Shigematsu T, Masakane I, Tsuchiya K, Honda K, Ichikawa K, Shide K. A new classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Feb;19(1):1-5
24. Cherney D, Scholey J, Miller J. Insights into the regulation of renal hemodynamic function in Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:280–90.
25. Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC, et al. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324:1626.
26. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225–32.
27. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2000;160:1093–100.
28. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S79–83.
29. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004;328:1105–8.
30. Marshall SM. Clinical features and management of diabetic nephropathy. In: Pickup J, Williams G, editors. *Text book of diabetes*. 3rd ed., Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2003. p. 53.01–22.
31. Ruggerenti P, Bettinaglio P, Pinares F, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and renoprotection in diabetic and nondiabetic nephropathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1511–25.
32. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:S1.
33. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14 Suppl 4:13.

34. Lewis JB, Berl T, Bain RP, et al. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:809.
35. Steffes MW. Affecting the decline of renal function in Diabetes Mellitus. *Kidney Int* 2001; 60:378.
36. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, et al. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabet Med* 2004; 21:471.
37. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314:884.
38. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41:64.
39. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:45.
40. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, et al. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005; 28:2106.
41. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68:2829.
42. Van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006; 24:2285.
43. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2641.
44. Bakris GL. Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1990; 112:707.
45. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41:912.

46. Böhlen L, de Courten M, Weidmann P. Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994; 7:84S.
47. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50:1641.
48. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851.
49. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 Diabetes Mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:281.
50. Guasch A, Parham M, Zayas CF, et al. Contrasting effects of calcium channel blockade versus converting enzyme inhibition on proteinuria in African Americans with non-insulin-dependent Diabetes Mellitus and nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:793.
51. Ferder L, Daccordi H, Martello M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors versus calcium antagonists in the treatment of diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 1992; 19:II237.
52. Velussi M, Brocco E, Frigato F, et al. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45:216.
53. Yasuda G, Ando D, Hirawa N, et al. Effects of losartan and amlodipine on urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28:1862.
54. Katayama K, Nomura S, Ishikawa H, et al. Comparison between valsartan and valsartan plus cilnidipine in type II diabetics with normo- and microalbuminuria. *Kidney Int* 2006; 70:151.
55. Björck S, Mulec H, Johnsen SA, et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992; 304:339.
56. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, et al. Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1994; 43:1108.

57. Bakris GL, Smith A. Effects of sodium intake on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long-acting calcium antagonists. *Ann Intern Med* 1996; 125:201.
58. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:663.
59. Esnault VL, Ekhlas A, Delcroix C, et al. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:474.
60. Park CW, Zhang Y, Zhang X, et al. PPARalpha agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mice. *Kidney Int* 2006; 69:1511.
61. Okopień B, Krysiak R, Herman ZS. Effects of short-term fenofibrate treatment on circulating markers of inflammation and hemostasis in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1770.
62. Bakris GL, Glasscock RJ, Nathan DM, Forman JP. Treatment of diabetic nephropathy. Up to date.sep.2016.
63. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012

Tip 1 Diyabetik Hastada Brittle Diyabet Nedeni: Gastroparezi

Ayten Oğuz

LIV Hospital Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Gaziantep

40 yaşında kadın hasta acil servise bulantı, kusma, karın ağrısı ve uykuya eğilim ile başvuruyor. Hastanın son 1 gündür bulantı, kusma şikayeti başlamış ve yemek yiyemediğinden insülin yapmamış. Özgeçmişinde, 10 yıldır Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1 DM) tanısı olduğu, çok sık hipoglisemi ve hiperglisemi yaşadığı, daha önce diyabetik ketoasidoz (DKA) nedeniyle 20'nin üzerinde hospitalizasyon öyküsü olduğu öğreniliyor. Ayrıca diyabet tanısı aldığından beri bazal (gece glargine 10ü) ve bolus (preprandiyalaspart 6ü) s.c insülin tedavisi alıyor. Fizik muayenesinde, genel durumu kötü, dehidrate ve kaşektik görünümdeydi. Şuuru açık ancak uykuya eğilimi vardı. Vital bulgularında, ateş 36.5 °C, nabız 105/dk, solunum sayısı 22/dk ve kan basıncı 90/60 mmHg idi. Boyu 165cm, kilosu 45kg ve vücut kitle indeksi 16.5kg/m² saptandı. Baş ve boyun incelemede, dil-dudak kuru görünümde, aseton kokusu mevcuttu. Batında epigastrik bölgede hassasiyet mevcuttu, defans ve rebound yoktu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemede, açlık plazma glukozu (APG) 335mg/dL, HbA1c %7.8, açlık C-Peptid seviyesi <0.1ng/mL, üre 42mg/dL, kreatinin 1,1mg/dL, sodyum 134meq/L, potasyum 4,5meq/L, kan gazında; pH:7,92, HCO₃:8meq/L, idrarda +3 keton saptandı ve diyabetik ketoasidoz (DKA) tanısı ile hospitalize edildi. Hastaya intravenöz saline, 4ü/saat insülin ve 50mmol bikarbonat infüzyonu başlandı. Ayrıca hastaya 30meq/L potasyum replasmanı başlanarak, izlemde potasyum seviyeleri 4-5meq/L olacak şekilde replasman dozu titre edildi. Hastanın kan glukoz düzeyi saatte ortalama 50mg/dL düşecek şekilde insülin tedavisi düzenlendi. Kan glukoz düzeyi 250mg/dl nin altına düştüğünde infüzyon hızı yarı doza düşülerek 50cc/saat %5 dekstroz infüzyonu eklendi. Hastanın 24 saat sonra kan gazında pH7.35, HCO₃ 19meq/L ve an-yon gap 10meq/L saptandı. Bunun üzerine hastanın oralı açılarak s.c insülin tedavisine geçildi.

Diyabetik ketoasidoz, insülin eksikliğine bağlı ciddi bir metabolik durumdur ve genellikle T1 DM'li hastalarda görülür (1). Diyabetik ketoasidoz, kontrolsüz hiperglisemi, metabolikasidoz ve total vücut keton konsantrasyonunda artışla karakterize bir durumdur (2). En yaygın tetikleyici faktörler, insülin tedavisine

uyumsuzluk, enfeksiyon ve yeni tanı diyabettir (3). Hastamızın DKA nedeni, oral alım bozukluğuna bağlı insülin tedavisini aksatmasıydı. Diyabetik ketoasidozun tedavisi, tipik olarak mevcut olan sıvı ve elektrolit anormalliklerinin (hipovolemi, metabolikasidoz ve hipopotasemi) düzeltilmesi ve insülin tedavisinin uygulanmasından oluşur (4). Bizde hastamızda öncelikle sıvı replasmanı (salin infüzyon) başladık ve potasyum seviyelerini 4-5meq/L arasında olacak şekilde yerine koyduk. PH <7.0 olması nedeniyle i.v bikarbonat infüzyonu verdik ve insülin infüzyonu uyguladık. Ketoasidozun düzelmesi, serum anyon gap (<12meq/L) ve kan beta-hidroksibutirat seviyelerinin normalleşmesi ile karakterizedir. Ancak DKA düzelmesinin takibinde idrar keton ölçümünün kullanılması önerilmemektedir⁴. Bizde olgumuzda metabolikasidozun düzelmesi, anyon gap'in 10meq/L olması üzerine, DKA'nın düzeldiğini düşündük ve subkütan insülin tedavisine geçtik.

Hastanın yatışının 5. gün takiplerinde bazal (glargin 10 ünite) ve bolus (aspart sabah 3, öğle 3, akşam 4 ünite) tedaviye rağmen hipoglisemi ve hiperglisemisi devam etti. Hastanın öyküsünde de tekrarlayan DKA ve ciddi glisemik değişkenlik mevcuttu. Brittle diyabet etiyolojisi açısından öyküsü derinleştirildiğinde, yemeklerden sonra şişkinlik, bulantı, kusma ve zaman zaman ishal ataklarının olduğu öğrenildi. T1 DM olan hastamızdan çölyak hastalığının dışlanması için otoantikörler (antiendomisyum ve transglutaminaz antikor) bakıldı ve negatif saptandı. Ayrıca üst endoskopi ve duodenal biopsi de gastrit ve bulbit olduğu görüldü. Hastanın eşlik edebilecek ve mevcut tablodan sorumlu olabilecek diğer otoimmün hastalıklar açısından taraması yapıldı. Serum bazal kortizol seviyeleri ve tiroid fonksiyon testleri normal saptandı. Psikososyal faktörler açısından değerlendirildi. Hastada psikopatoloji saptanmadı. İnsülin enjeksiyon uygulama yerleri lipoatrofi/hipertrofi açısından değerlendirildi. İnsülin enjeksiyon teknikleri ile ilgili yeniden bilgi verildi. Tıbbi beslenme tedavisi düzenlendi ve karbonhidrat sayımı eğitimi (1. seviye) verildi. Buna göre 250 gramı karbonhidrat (sabah, 50gr; öğle 60gr; akşam 65gr ve ara öğünlerde 3 kez 25 gr) olacak şekilde 2000 kcal beslenme çizelgesi hazırlandı. Buna göre total insülin dozu 20ü olan hastanın bazal insülini 12 ünite, prandiyal insülin dozları ise karbonhidrat oranına göre (sırasıyla, 2-3-3ünite) düzenlendi ve taburcu edildi.

Brittle diyabet, yüksek glukoz değişkenliğinin en şiddetli fenotipini temsil eder. Öngörülemeyen hipoglisemi ve/veya tekrarlayan DKA atakları ile karakterize, uzun süreli hastaneye yatış gerektiren, yaşam kalitesini bozan, kan glukoz seviyelerinin ağır glisemik instabilitesi olarak tanımlanmaktadır (5). Brittle diyabet ağırlıklı olarak T1 DM veya pankreatik hastalıklar (örn; postpankreatektomi) gibi mutlak insülin eksikliği (tespit edilemez yada çok düşük C-Peptid seviyeleri) bulunan durumlarda ortaya çıkar. Brittle diyabetin iki klinik formu vardır.

Bunlar tekrarlayan ciddi hipogliseminin ön planda olduğu hipoglisemik tip ve tekrarlayan DKA'nın ön planda olduğu hiperglisemik tiptir (6). Bizde DKA nedeniyle 20'nin üzerinde hospitalizasyon öyküsü ve ciddi glisemik değişkenliği olması nedeniyle hastamızda Brittle diyabetin tekrarlayan DKA ile karakterize hiperglisemi formunu düşündük. Tekrarlayan DKA'nın baskın olduğu hiperglisemi, sıklıkla insülin dozunun atlanması ya da düşük dozda uygulanması, davranışsal/psikolojik problemler, eğitim faktörleri (örn; hastalıkla ilgili günlük uygulanması gereken kurallarla ilgili bilgi eksikliği), enfeksiyonlar veya tıbbi hastalıklardan kaynaklanmaktadır (7). Brittle diyabetin ve yüksek glukoz değişkenliğinin en yaygın biyolojik nedeni, gerekli miktarda s.c insülin emilimiyle yemeklerin ya da atıştırmalıkların fizyolojik olmayan eşleşmesidir (8). Özellikle gecikmiş gastrik boşalmanın yanı sıra anormal/düzensiz gıda emilimi, böbrek yetmezliği, adrenal yetmezlik, stres ile ilişkili diğer durumlar nedeni ile preprandiyal olarak verilmesi gereken insülinin kötü eşleşmesi, lipohipertrofi alanlarından düzensiz insülin emilimi genelde hipo ve hiperglisemiden sorumludur (5). Bizde hastamızı davranışsal psikopatolojiler, adrenal yetmezlik ve çölyak hastalığı açısından değerlendirdik. Herhangi bir patoloji saptamadık. Diyabet öz yönetimi kurallarını anlatarak ve tıbbi beslenme tedavisi (TBT)'ni düzenleyerek eğitim verdik. Kan glukoz profiline göre insülin tedavisini düzenledik ve taburcu ettik.

Hasta 15 gün sonra acil servise tekrar bulantı, kusma, karın ağrısı ve genel durum bozukluğu şikayeti ile başvurdu. Laboratuvar incelemede APG 410mg/dL, pH 7.20, HCO₃ 12meq/L ve idrarda keton +3 saptandı ve DKA tanısıyla tekrar hospitalize edildi. Hastanın taburculuktan sonra ev ölçümlelerinde hipo ve hiperglisemilerinin devam ettiği, 2 kez 40mg/dL'nin altında hipoglisemisi olduğu ve 1 gündür de karın ağrısı, bulantı ve kusma nedeniyle oral alımında bozulma olduğu öğrenildi. Hastaya iv saline ve insülin infüzyonu verildi. Ayrıca bulantı ve kusması nedeniyle metoklopramid tedavisi başlandı. Takiplerinde asidozu düzelen hastanın orali açıldı ve s.c insülin tedavisine tekrar geçildi. 10 yıldır T1 DM'i olan hastanın gastrointestinal sistem bulguları ve yüksek glisemik değişkenliğinin devam etmesi nedeniyle diyabetik otonom nöropatiye bağlı gastroparezi olabileceği düşünüldü. Hastanın gastrik boşalma zamanı değerlendirildi. Normal mide boşalma yarılanma süresi olan 90 dk içerisinde yaklaşık %30 mide boşalması olduğu görüldü ve hastanın mide boşalma yarılanma süresi 148 dk olarak saptandı. Hastanın tıbbi beslenme tedavisi yeniden düzenlendi ve gastrointestina lperistaltizmi artırmak için domperidon ve itopridhidroklorid başlandı. Hastamızda glisemik değişkenliği azaltabilmek ve diyabet regülasyonunu sağlayabilmek için insülin pompa tedavisine geçtik. Hastayı ev kan şekeri ölçümleri önerilerek 1 hafta sonra poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu ettik. Hastanın poliklinik başvurusunda açlık

kapillerglukoz ölçümleri 70-130mg/dl ve postprandiyalkapiller ölçümleri 125-160mg/dl arasında değişmekteydi. Hasta bulantı ve kusma şikayetinin olmadığını, ayrıca hipoglisemi de yaşamadığını, oral alımının düzeldiğini ifade etti. Hastamız son 2 yıldır herhangi bir diyabetik acil yaşamadan kliniğimizce takip edilmektedir.

Diyabetik otonom nöropati, kardiyovasküler, genitoüriner ve nöroendokrin sistemlerin yanı sıra üst ve alt gastrointestinal (GI) sistemi etkileyebilir (9). Diyabet hastalarında GI fonksiyon anormalliklerinin, en azından bir kısmının, enterik sinir sisteminin otonom nöropatisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Diyabet süresi uzun T1 DM'li hastalarda üst GI semptomlar daha yaygın görülür (10). Gastroparezi, mekanik bir tıkanıklık yokluğunda, başlıca belirtileri mide bulantısı, kusma, erken tokluk, şişkinlik ve/veya üst karın ağrısı belirtileri ile karakterize gecikmiş gastrik boşalma sendromudur (9). Tanı, endoskopi veya görüntüleme ile midede veya ince bağırsakta tıkaçıcı bir yapısal lezyon yokluğunda, sintigrafide gecikmiş mide boşalması kanıtı ile konur. Gastroparezinin primer tedavisi, glisemik kontrol, diyet modifikasyonu ve semptomatik hastalarda antiemetik ve prokinetik ajanların uygulanmasını içerir (12). Diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyon riskini azaltmak için glisemik kontrol önerilmekle birlikte, uzun süreli glisemik kontrolün gastrik boşalma oranları ve gastroparezi semptomları üzerindeki etkinliği hakkında sınırlı ve çelişkili veriler vardır. Bununla birlikte, akut hipergliseminin diyabetli hastalarda gastrik boşalmayı yavaşlattığı gösterilmiştir. Ek olarak, hiperglisemi prokinetik ilaçların etkinliğini de azaltır (10). Yağlı, asidik, baharatlı yiyecekler ve sindirilemeyen fiberler (örn; taze sebze ve meyveler) mide boşalmasını geciktirirler. Alkol ve sigara da antral kontraktileteyi azaltarak mide boşalmasını geciktirir (11). Bu nedenle gastroparezisi olan hastalarda optimal glisemik kontrol ve diyet modifikasyonu yapılmalıdır. Diyet değişikliğine rağmen gastroparezi semptomları devam eden hastalar için farmakolojik tedavi (prokinetik ajanlar) gereklidir. Bizde GI yakınmaları olan hastamızın sintigrafisinde gastrik boşalmada gecikme saptadık. Ciddi şikayetleri olan hastamızın beslenme tedavisini düzenledik (düşük yağ ve fiber) ve prokinetik ajan başladık. Bunun sonucuda hastanın GI şikayetlerinde azalma olduğunu gördük.

Brittle diyabeti olan hastalarda, özellikle devamlı glukoz ölçümü yapan sensörlerle birlikte kullanılan, devamlı subkütan insülin infüzyonu (insülin pompası), şiddetli hipoglisemi sıklığını ve süresini düşürerek, glisemik değişkenliği azaltabilecek önemli bir tedavi şeklidir. İnsülin pompa tedavisi A1c hedeflerine ulaşamayan yada A1C hedefine ulaşmış ancak şiddetli hipoglisemi ve glisemik değişkenliği olan T1 DM'lilerde önerilmektedir (13). Biz de hipoglisemi farkındasızlığı, gastroparezisi ve ciddi glisemik değişkenliği olan hastamızın diyabet

kontrolünü sağlamak için insülin pompa tedavisine geçtik. Bu tedaviyle hastada glisemik değişkenlikte azalma ve glisemik kontrolde iyileşme saptadık.

Sonuç olarak, diyabetik gastroparezi T1 DM'lilerde yüksek glisemik değişkenliğe ve tekrarlayan DKA'ya neden olabilir. Özellikle Gİ yakınmalarla gelen hastalarda akla gelmelidir. Bu hastalarda, optimal glisemik kontrol (insülin pompası tedavisi), diyet modifikasyonu ve prokinetik ajanlar etkili tedavi yöntemleridir.

KAYNAKLAR

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335–43
2. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic ketoacidosis. *Med Clin North Am*. 1995;79(1):9–37
3. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):222–32
4. Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020
5. Vantyghem MC, Press M. Management strategies for brittle diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006;67:287.
6. Weinstock RS. Approach to the adult with brittle diabetes or high glucose variability. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020
7. Randall L, Begovic J, Hudson M, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* 2011; 34:1891
8. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of Insulin Analogs on Frequency of Non-Severe Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes Proneto Severe Hypoglycemia: Much Higher Rates Detected by Continuous Glucose Monitoring than by Self-Monitoring of Blood Glucose-The HypoAna Trial. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20:247

9. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:18
10. Frieling T. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020
11. Homko CJ, Duffy F, Friedenberg FK, et al. Effect of dietary fat and food consistency on gastroparesis symptoms in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:501
12. Camilleri M. Treatment of gastroparesis. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020
13. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T. Diabetes Technology—Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3922–3937

Diyabetin Nadir Bir Komplikasyonu: Diyabetik Kas Infarktı

İbrahim Şahin

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Malatya

Diyabetik kas infarktı (DKİ) kötü kontrollü Diabetes Mellitus hastalarında görülen, nadir, ağrılı ve potansiyel ciddi bir komplikasyondur ve sıklıkla apse, neoplazi veya miyozit gibi yanlış tanımlar alır. Diyabetik kas infarktı (DKİ) diyabetli hastalarda diyabetik mikroanjiyopati zemininde gelişen akut ciddi kas ağrısının nadir bir sebebidir (1). İskemik bir olay tarafından tetiklenebilir ve hipoksi-reperfüzyon hasarı ve kompartman sendromu aracılığıyla yaygın kas nekrozuna yol açar (2). Kas infarktı, ilk olarak 1965'te Angervall ve Stener tarafından tanımlanmıştır (3). Bununla birlikte, literatürde diyabetik kas infarktı olan çok az olgu yayınlanmıştır (2,4-6). Hastamız, Türkiye'den yayınlanan ilk olgudur. Muhtemelen, tanı koyma güçlüğü ve diğer etiolojileri dışlama zorluğundan dolayı tanısı atlanmaktadır. Bundan dolayı DKİ insidansı literatürde rapor edilenden çok daha fazla olduğunu düşünüyoruz.

Bu olgu sunumunda, DKİ düşünülen hastalarda klinik değerlendirmeyi, tanısal tuzakları ve bu komplikasyonun patogenezi tartışmayı amaçladık.

Diyabetik nefropatiye bağlı gelişen son dönem böbrek yetmezliği tanısıyla 3,5 yıldır haftada 3 defa hemodiyaliz tedavisi gören, 15 yıllık Tip 1 DM'li 36 yaşında kadın hasta, sol uyluk ağrısı şikayeti ile kliniğimize başvurdu.

İlk fizik muayenede, sol uyluk ağrılı ve ödemli idi. Kas harabiyeti ve diyabetik amiyotrofi bulgusu mevcut değildi. Kan basıncı 130/70 mmHg ve vücut sıcaklığı 37 °C olarak ölçüldü. İleofemoral ven ultrasonografisi normaldi ve etiyojide venöz tromboz dışlandı. Başvuruda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 170 mm/saat olarak saptandı. Ayrıntılı laboratuvar incelemesinde lökositoz ve lenfositoz saptanmadı (beyaz küre sayısı $9400 \times 10^3/\text{mL}$); serum kreatinin 6.26 mg/dL, kan üre nitrojeni 64 mg/dL, K 5.6 mmol/L, Na 135 mmol/L, Ca 8.7 mg/dL, P 5.6 mg/dL, CaxP 48.7, ALP 265 U/L, albümin 3.5 g/dL, PTH

10.6 pg/mL, kreatinin kinaz 65 IU/L N (10-70), C-reaktif protein (CRP) 52.4 mg/dL. idi. Seri alınan kan kültürleri, kriyoglobülinler, antinükleer antikorlar ve romatoid faktörler negatif saptandı. Sol uyluktan alınan aspirasyon biyopsisi malignite bulgusu olmayan kronik inflamasyon ile uyumlu bulundu. Biyopsi materyalinden, tüberküloz kültürleri ve asid-fast boyaması negatif saptandı.

Manyetik rezonans görüntülemede (MRI), T1 ve T2 ağırlıklı imajlarda, femur distal 2/3 seviyede medial kaslarda ve vastus lateraliste sinyal aktivitesinde diffüz ve heterojen artış izlendi. T1 ağırlıklı imajlarda bu bölgede, kemik tutulumunun olmadığı heterojen kontrastlanma gözlemlendi (figür 1). “Fat saturated” MR sekansı uygulandı. STIR olarak adlandırılan bu sekansın normal ve anormal dokular arasında çok güçlü bir kontrast sağlama avantajı mevcuttur. STIR sekansı vastus kaslarındaki heterojen sinyal intensitesini ortaya çıkardı (figür 2). Canlı kasın varlığı ve artmış vaskülaritesi Tc taraması ile gösterildi. Tüm bu bulgular ve klinik prezentasyon DKİ’yi desteklemektedir. Ampirik antibiyotikler, anti-inflamatuar ilaçlar ve yatak istirahati uygulandı, ancak iyileşme olmadı. Kitlenin cerrahi debridmanı yapıldı. Vastus medialis ve lateralisin bazı bölümleri nekrotikti ve eksize edildi. Histolojik muayenede hematoksilen ve eozin ile boyamada, yaygın nekrotik iskelet kas fibrilleri ve fibrovasküler bağ dokuda rejenere olan miyofiberler saptandı (figür 3). Operasyondan sonra, hastanın semptomları tedricen iyileşti. Anti-inflamatuar ilaç ihtiyacı kalmadı ve küçük yardımlarla yürüyebiliyordu.

Diyabetik kas infarktı, atipik ciddi kas ağrısı olan tüm kötü kontrollü diyabetik hastalarda şüphelenilmesi gereken bir komplikasyonudur (1). Diyabetik kas infarktı diyabetin diğer komplikasyonları ile sıklıkla birlikte bulunur (7). İlk olarak, “tumoriform” fokal müsküler dejenerasyon olarak tanımlandı. Bu klinik durum, ekstremitenin özellikle de uyluğun, travmatik şişmesi ile ortaya çıkar. Ağrı genellikle tedricen artar, ancak bazen ani ortaya çıkan ağrı şeklinde olabilir. Şişlik hafif dokunmayla hassastır. Birkaç hafta içinde geriler, ancak sıklıkla tekrar ortaya çıkar. Beyaz küre sayıları ve CK seviyeleri normaldir veya hafifçe yüksektir. Ayrıca, ESR karakteristik olarak çok yüksektir. En iyi görüntüleme yöntemi T2 ağırlıklı MRI taramaları olmasına rağmen (8), genellikle kesin tanı için biyopsi gerekmektedir. Hastanın yönetiminde, yatak istirahati, analjezi, sıkı metabolik kontrol ve fizyoterapi yer almalıdır. Ağırlaşan vakalarda, steroidler, intravenöz gamaglobülin ve cerrahi debridman göz önünde bulundurulmalıdır (9).

Patogeneizde çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Önceki yayınlar, kas infarktının sebepleri açısından, diyabetik mikroanjiyopati, ateromatozis, aortik plaklardan ateromatöz materyalin embolizasyonu üzerinde odaklanmıştır (3,10). Ancak diyabetik mikrovasküler hastalığın varlığında, bozulmuş kollateral dolaşımdan dolayı tromboembolik olayın infarkta yol açabileceği öne sürülmüştür [11]. Bu-

nunla birlikte, sonraki yayınlarda vakaların yalnızca küçük bir kısmında vasküler oklüzyon olduğu gösterildi. Yukarıda bahsedilen teori, ilk iskemik olayın tek başına infarkta yol açmadığı, fakat kas ödem oluşumuna ve bunun da fasyal kompartman içerisindeki basıncı arttırıp iskemiye yol açarak infarkta neden olduğu şeklinde modifiye edildi. İskemi, potent inflamatuvar cevap, hiperemi ve serbest radikal oluşumuyla sonuçlanan reperfüzyona sebep olur; bu bulgular hem direk olarak hem de kas ödeminden kaynaklanan kompartman sendromunun progresyonu aracılığıyla kas hasarına yol açar. Dolayısıyla, nihayetinde yaygın kas nekrozu ile sonuçlanan kısır bir döngü ortaya çıkar (2,4).

Histopatolojik inceleme bulguları, zonal nekroz, hemoraji odakları ve yağlı infiltrasyonla seyreden kas infarktı alanları ile karakterizedir. Küçük arteriyollerde hyalinozis ve lümen kalınlaşması mevcuttur (4,8,12). Küçük hemorajik nekroz alanları çeşitli dejenerasyon ve rejenerasyon evrelerinde olan kas lifleri ile çevrilidir. Orta boyutlu arterlerde aterosklerotik kalsifikasyonlar görülebilir. Patolojik bulgular, daha ciddi kas lifi atrofisi ve daha belirgin yağ infiltrasyonu ve intersitsiyel fibrozis gösterebilir (3,4,13).

DKİ'nin ayırıcı tanısında yumuşak doku abseleri, hematoma, derin ven trombozu, osteomyelit, piyomiyozit, nekrotizan fasitis ve diğer miyozit sebepleri [dermatomiyozit, fokal miyozit, nodüler miyozit, kas tümörleri (sarkoma, lenfoma) ve proliferatif miyozit] akla gelmelidir (14, 15). Diyabetik kas infarktının tanısı klinik ve radyografik tanıdır; bazen histopatolojik tanı gerektirmektedir. Fokal miyozit, proliferatif miyozit ve nodüler miyozit klinik muayene ve MR görüntüleme ile ayırt edilememektedir, karakteristik histolojik özellikleri saptamak amacıyla kas biyopsisi gereklidir. Nekrotizan fasitis göz önünde bulunması gereken ana ayırıcı tanıdır ve yalnızca MR görüntüleme bulgularına dayanarak diyabetik kas infarktından ayırt edilemeyebilir (13). Nekrotizan fasitisli hastaların ateş, selülit ve artmış periferik beyaz küre sayısı olma eğilimi daha fazladır. Ciddi ağrı diyabetik kas infarktı açısından oldukça karakteristiktir ve nekrotizan fasitis ve piyomiyozitte görülmeyebilir (3,16,17). Ek olarak, sepsisi olmayan bir hastada diyabetik kas infarktı bilateral olduğunda veya birçok farklı bölgede olduğu zaman, bu antite nekrotizan fasitisten daha kolay ayırt edilebilir. Nekrotizan fasitis bir cerrahi acil olduğundan dolayı, şüphesinin yüksek olduğu her hastaya acil cerrahi girişim yapılmalıdır.

Bizim vakamızın klinik ve laboratuvar bulguları, önceden yayınlanan vakaların bulgularına oldukça benzemektedir. Hastamızın uzun süredir var olan Tip 1 Diyabeti hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği mevcuttu. Hasta, uyluk kaslarını etkileyen ağrılı şişlik ile başvurdu. MR görüntüleme bulguları da önceden yayınlanan vakalara oldukça benzerdi.

Sonuç olarak, diyabetik kas infarktı karakteristik olarak, sıklıkla nöropati, retinopati ve özellikle nefropati gibi diyabetin diğer komplikasyonlarının bulunduğu, kötü kontrollü insülin-bağımlı Diabetes Mellitus hastalarında görülmektedir. Ağrılı şiş bir ekstremitte ile başvuran uzun süreli diyabeti olan hastalarda şüphelenilmelidir. MRI en iyi görüntüleme yöntemidir; bununla birlikte, aspirasyon biyopsisi ya da açık kas biyopsisi kesin tanıyı koymak için genellikle gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Umpierrez GE, Stiles RG, Kleinbart J et al. Diabetic muscle infarction. *Am J Med* 1996; 101: 245–250.
2. Silberstein L, Britton KE, Marsh FP et al. An unexpected cause of muscle pain in diabetes. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 310–312.
3. Angervall L, Stener B. Tumoriform focal muscle degeneration in two diabetic patients. *Diabetologia* 1965; 1: 39–42.
4. Chester CS, Banker BQ. Focal infarction of muscle in diabetics. *Diabetes Care* 1986; 9: 623–630.
5. Boluda B, Mesa J, Obiols G, Simo R.. Focal muscle infarction in a diabetic. *Diabetes Metab* 1989; 15: 269–270.
6. Barton KL, Palmer BF. Bilateral infarction of the vastus lateralis muscle in a diabetic patient: a case report and review of the literature. *J Diabetes Complications* 1993; 7:221–223.
7. Bingham C, Hilton DA, Nicholls AJ. Diabetic muscle infarction: an unusual cause of leg swelling in a diabetic on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2377–2379.
8. Jelinec JS, Murphey MD, Aboulafia AJ et al. *Radiology* 1999; 211: 241–247.
9. Bjornskov EK, Carry MR, Katz FH et al. Diabetic muscle infarction: a new perspective on pathogenesis and management. *Neuromuscul Disord* 1995; 5: 39–45.
10. Banker BQ, Chester CS. Infarction of thigh muscle in the diabetic patient. *Neurology* 1973; 23: 667–677.

11. Becker BN, Otley CC, MacNeill DB et al. Microangiopathic ischemic myopathy of semimembranosus muscle with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 586–587.
12. Rocca PV, Alloway JA, Hashel DJ. Diabetic muscle infarction. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 22: 280–287.
13. Ratliff JL, Matthews J, Blalock JC, Kasin JV. Infarction of the quadriceps muscle: a complication of diabetic vasculopathy. *South Med J* 1986; 79: 1595b.
14. Schmid MR, Kossmann T, Duewell S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imaging. *Ajr Amj Roentgenol* 1998; 170: 615–620.
15. Moskovic E, Fisher C, Westbury G, Parsons C. Focal myositis, a benign inflammatory pseudotumor: CT appearances. *Br J Radiol* 1991; 64: 489–493.
16. Barohn RJ, Kissel JT. Case-of-the-month: painful thigh mass in a young woman diabetic muscle infarction. *Muscle Nerve* 1992; 15: 850–852.
17. Reich S, Wiener SN, Chester CS, Ruff R. Clinical and radiological features of spontaneous muscle infarction in the diabetic. *Clin Nucl Med* 1985; 10: 876–879.

Diabetes Mellitusta Nadir Bir Başvuru Şikayeti: Diplopi

Feride Pınar Altay, Özlem Turhan İyidir**

** Başkent Üniversitesi, Endokrinoloji BD, Ankara*

43 yaşında erkek hasta Endokrinoloji poliklinik başvurusundan üç gün önce yeni başlayan çift görme şikayeti ile acil servise başvuruyor. Hastanın yapılan nörolojik muayenesinde sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı dışında patolojik bulgu saptanmıyor. Hastanın beyin bilgisayarlı tomografi(BT) tetkiki normal bulunuyor. Beyin manyetik rezonans görüntüleme(MRG)'de ise sadece minimal serebral atrofi görüntüleniyor. Difüzyon MRG tetkikinde akut enfarkt bulgusu saptanmıyor. Hastanın belirti ve bulguları 6. Kraniyal sinir felci ile uyumlu bulunuyor.

Diplopi (çift görme) acil servise başvuru nedenlerinden biridir. Hastada ciddi endişe yaratan bu şikayet farklı nedenlere bağlı ortaya çıkabilir. Diplopi binoküler ve monoküler diplopi olmak üzere ikiye ayrılır. Hastanın iki gözünden birisini kapattığında diplopinin düzelmesi binoküler diplopi olarak adlandırılır ve nörolojik hastalıklarla ilişkilidir. Hastanın bir gözünü kapattığı halde diplopinin devam etmesi monoküler diplopi olarak adlandırılır ve oftalmolojik bir bozukluğu gösterir. Binoküler diplopi nedenleri arasında 3., 4. ve 6. kraniyal sinir felçleri, kas hastalıkları, sinir-kas kavşağı hastalıkları ve beyin kaynaklı nedenler yer alır. Kraniyal sinirleri etkileyen tümörler, enfeksiyonlar, diyabet ve travma sonucunda çift görme oluşabilir. Göz kaslarını tutan tiroid hastalıkları, myastenia gravis ve kas hastalıkları nedeniyle de diplopi ortaya çıkabilir. Çift görmenin horizontal, vertikal, oblik ya da torsiyonel olması ve herhangi bir bakış yönünde kötüleşmesi tanı hakkında önemli ipuçları verir (1).

Hastanın acil servis başvurusunda kapiller kan glukozu ölçümü 320 mg/dl saptanıyor. Önceden bilinen diyabeti olmayan hastanın özgeçmişinde 3 ay önce yapılan koroner anjiyografi ve stent öyküsü dışında ek hastalık olmadığı öğreniliyor. Hasta aterosklerotik kalp hastalığı nedeniyle asetilsalisilik asit 100 mg/gün, klopidogrel 75 mg/gün, atorvastatin 10 mg/gün ve nebivolol 5 mg/gün kullanılıyor. Hastanın abla ve annesinde Tip 2 Diyabet olduğu öğreniliyor. Hasta sistem sorgusunda 6 ayda istemsiz 5 kg verdiğini belirtiyor. Fizik muayenesinde

beden kitle indeksi: 27.5 kg/m², kan basıncı: 140/100 mmhg, sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı saptanıyor. Laboratuvar tetkiklerinde açlık plazma glukozu: 294 mg/dl, HbA_{1c}: %8,9, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal bulunuyor. Bu belirti ve bulgularla hastaya Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı konuluyor.

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL (≥ 8 saat açlıkta) veya rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL ve eşlik eden semptomlar olması veya 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT)'de 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL veya HbA_{1c} ≥ 6.5 olması ile diyabet tanısı konulmaktadır. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir (2, 3).

Diplopi Diabetes Mellitusta nadir görülen bir durum olmasına rağmen, hastalar için büyük bir endişe sebebidir ve genellikle tanı ve tedavi açısından ciddi bir problem gibi görünmektedir. Diğer nedenler dışlandığında, diyabetik hastalarda kraniyal sinir ile ilişkili semptomların varlığında diyabetik mononöropati düşünülmelidir.

Diyabetik mononöropati, çok yaygın olmayan nöropati biçimlerinden biridir. Diyabetik hastalarda kraniyal nöropatiler oldukça nadirdir ve uzun süreli diyabeti olan yaşlı bireylerde daha sık ortaya çıkar (4, 5).

Oküler nöropatiler genellikle diplopiye neden olur ve bu durum bireylerin günlük ve mesleki faaliyetlerini önemli ölçüde bozabilir. Diabetes Mellituslu hastalarda izole 3.(n.oculomotorius), 4.(n.trochlearis) veya 6.(n.abducens) sinir felci veya kombine oküler sinir felçleri (mononöropati multipleks) nedeniyle diplopi gelişebilir(6-8). Yüz mononöropatisi, 7.(n facialis) kraniyal sinir felci diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan hastalara göre daha sık görülür. Bu gözlem, bozukluğun bazı hastalarda diyabete bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Diyabetli hastalarda kraniyal sinir felci insidansında 10 kat artış vardır. Kraniyal sinir felci diyabetik olmayan popülasyonda % 0.1 insidansa sahip iken, diyabeti olan popülasyonda % 1 lik bir insidansı vardır (5).

Altıncı kraniyal sinir felci, altıncı kraniyal sinirin (n.abducens) disfonksiyonunu ifade eder. Bu aynı zamanda lateral rektus felci olarak da bilinir. Altıncı kraniyal sinir felci literatürde bazı serilerde en yaygın görülen kraniyal sinir felci olarak da bildirilmiştir (7,9,10).

Bir çalışma periferik nöropatinin diyabetik mononöropatili tüm hastalarda olmadığını, sadece % 22'sinde mevcut olduğunu göstermiştir (11). Bu nedenle, diyabetik hastalarda diyabetik mononöropati aranmalı ve diyabetik periferik nöropatinin yokluğunda bile düşünülmelidir.

Diyabetik okülomotor sinir felci olan hastalarda, okülomotor sinirde fokal iskemik enfarktüs alanları gösterilmiştir. Her ne kadar diyabetin etyolojideki kesin rolü bilinmese de bu bulgular diyabetin neden olduğu sinir iskemisini desteklemektedir (12).

Diyabetik hastalarda sinir felcinin neden olduğu diplopinin özel bir tedavisi belirlenmemiştir; Optimal glisemik kontrolü sürdürmenin yanı sıra hipertansiyon ve hiperlipidemi dahil iskemi için diğer güçlü risk faktörlerini en aza indirmek iyileşmeye yardımcı olabilir. Çoğu durumda sinir fonksiyonunun, genellikle birkaç ay içinde kendini düzelttiği iyi bilinmektedir. Hastanın ardışık kontrollerle gözlemlenmesi önerilir. Hastada yeni başlayan nörolojik semptomlar veya bulgular ortaya çıkarsa veya diplopi şikayeti artar ise nörolojik değerlendirme ve görüntüleme yapılması önerilir.

Hastaya diyabet ve tıbbi beslenme eğitimi verilip, metformin ve insülin tedavisi başlandı. Hastanın 1 hafta sonraki kontrolünde; evde glukoz ölçümlerinde kapiller açlık glukoz ölçümlerinin 100 ile 120 mg/dl değerleri arasında seyrettiği ve evde tansiyon takiplerinde kan basıncının 140/90 mmHg'ın altında seyrettiği görüldü. Hastanın 1 ay sonraki kontrolünde çift görme şikayetinin azaldığı ve 3 ay sonraki kontrolünde çift görme şikayetinin düzeldiği öğrenildi. Üç ay sonraki kontrolünde açlık plazma glukozu: 128 mg/dl, HbA1c: %5.9 saptandı.

Diplopi ile başvurup diyabet tanısı alan olgumuzu sizlere sunduk. Diplopinin Diabetes Mellitus hastalarında nadir bir başvuru şikayeti olması nedeni ile ayırıcı tanıda düşünülmesi tanı ve tedavi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Miller N, Newman N, Biousse V, Kerrison J. Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. 6th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 83-150.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu -2019; S15
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43:S14-S31

4. Boulton AJM, Arezzo JC, Lamik RA, Sosenko JM, Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27:1458–1486
5. Watanabe K, Hagura R, Akanuma Y, Takasu T, Kajinuma H, Kuzuya N, Irie M Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10:19–27
6. Richards BW, Jones FR, Younge BR (1992) Causes and prognosis in 4278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear and abducens cranial nerves. *Am J Ophthalmol* 113:489–496
7. Rush JA, Younge BR (1981) Paralysis of cranial nerves III, IV, and VI: cause and prognosis in 1000 cases. *Arch Ophthalmol* 99:76–79
8. Jacobson DM, McCanna TD, Layde PM (1994) Risk factors for ischemic ocular motor nerve palsies. *Arch Ophthalmol* 112:961–966
9. Lazzaroni F, Laffi GL, Galuppi V, Scorolli L (1993) Paralysis of oculomotor nerves in Diabetes Mellitus. A retrospective study of 44 cases. *Rev Neurol Paris* 149:571–573
10. Tiffin PA, MacEwen CJ, Craig EA, Clayton G (1996) Acquired palsy of the oculomotor, trochlear and abducens nerves. *Eye* 10:377–384
11. Greco D, Gambina F and Maggio F. Ophthalmoplegia in Diabetes Mellitus: A retrospective study. *Acta Diabetol* 2009; 46: 23–26. 19. Singh NP, Garg S
12. Smith BE, Dyck PJ, Subclinical histopathological changes in the oculomotor nerve in Diabetes Mellitus. *Ann Neurol* 1992; 32:376–385

Ailesel Kombine Hiperlipidemiyi Taklit Eden Kötü Kontrollü Tip 2 Diyabet

Eren Gürkan

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Hatay

62 yaşında erkek hasta bir aydır süren sağ periorbital baş ağrısı tarifliyordu. Takiben gelişen sağ oftalmopleji nedeniyle göz hastalıkları ve nöroloji polikliniklerinde değerlendirilmişti. Merkezi sinir sistemi görüntülemelerinde özellik tespit edilmemiş ve nörolojik tanısı: İskemik nedenli 6. kraniyal sinir paralizisi. Olası etiyolojik neden diyabet (DM). Random glukoz: 367 mg/dl, HbA1c: %12,3 olması nedeniyle endokrin polikliniğimizde değerlendirilen hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı yatırıldı.

Kraniyal sinir paralizisi öncesinde baş ağrısının varlığı ve sonrasında paralizinin gelişmesi idiyopatik veya iskemik etiyolojiler (DM, temporal arterit vb.) için tipiktir. En yaygın kraniyal mononöropatiler, ekstraoküler kasları besleyen sinirlerde, özellikle kraniyal sinirler III (okülomotor), VI (abduzens) ve IV'te (troklear) meydana gelir (1).

10 yıl önce geçirilmiş serebrovasküler olaya (SVO) bağlı sağ hemiparezisi mevcut ve yardımla yürüyordu. Sağ göz hareketleri dışa ve yukarı kısıtlı, çift görmeden şikayetçiydi. Diğer sistem muayeneleri normal. Kan basıncı: 145/90 mmHg, beden kitle indeksi (BKİ): 33 kg/m². Ailevi hiperlipidemiye düşündürülen belirti ve bulguları (örneğin; tendon veya erüptif ksantomları) yok. 10 yıllık hipertansiyon (HT), 5 yıllık DM ve hiperlipidemi (HL) anamnezi var. HT için Perindopril + İndapamid, DM nedeniyle Sitagliptin 100 1x1 kullanıyordu. HL tanısı aldığında mixed hiperlipidemisi olduğu ifade edilmiş fakat önerilen tedaviyi kullanmamış. Tedavi almadığı dönemde en yüksek serum trigliserid değeri 800 mg/dl olmuş. Lipid düşürücü ilaç ve tedavi almamış. Pankreatit anamnezi yok. Soygeçmişinde DM (+).

Sabah açlık biyokimyası: (Lipemik örnek) Glukoz: 344 mg/dl, Kreatinin: 1.18 mg/dl, ALT: 78 IU/L, AST: 26 IU/L, Total Kolesterol (T-Kol.): 697 mg/dl,

LDL-Kol.: 219 mg/dl, HDL-Kol.: 35 mg/dl, Trigliserid (TG): 5115 mg/dl, Amilaz ve lipaz normal, Kolestaz enzimleri normal, Tiroid fonksiyon testleri normal, CRP: (-), idrar tetkikinde belirgin glukozüri dışında özellik yok. 1 mg deksametazon testi baskılı.

Hastamızda DM, HT, hiperkolesterolemi, obezite, sedanter yaşam gibi önle-
nebilir kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörleri mevcuttu. Bu faktörler
kardiyovasküler mortalitenin yarısından daha fazlasının nedeni olarak gösteril-
mektedir (2). Diğer bir deyişle bu majör risk faktörlerinin olmayışı belirgin KVH
risk azalması ile ilişkili bulunmuştur (3). Glisemik açıdan kötü kontrollü DM
mevcuttu. Serum lipid sonuçları ailesel kombine hiperlipidemiye düşündürüyordu.
Fakat ailesel hiperlipidemi ve KVH öyküsü yoktu. Hipertrigliseridemi belirti ve
bulguları (ksantom, ksantolesma vb) tespit edilmedi. Hiperlipidemi teşhis yaşı,
hastalığın seyri ve ilişkili komplikasyonların olmaması nedeniyle ailesel hiper-
lipidemi düşünülmedi. DM'li olgularda glukotoksisite ile birleşen lipotoksisite,
beta hücrelerinin insülin salgılama fonksiyonuna ve hayatta kalımına zarar ver-
mektedir (4). Ayrıca lipotoksisite beta hücrelerinin çok sınırlı proliferasyon ve
rejenerasyon kapasitesini de bozarak insülinopeniyi artırmaktadır(5).

Kliniği stabil hastaya 0.5 ünite/kg bazal bolus insülin rejimi başlandı. Metfor-
min dozu takip altında 2 gr/güne kadar artırıldı. Kontrolsüz HT için amlodi-
pin eklendi. Anti-agregan olarak asetil salisilik asit (ASA) 100 mg/gün verildi.
SVO anamnezi ve diğer KVH risk faktörlerinin varlığı nedeniyle tıbbi beslen-
me tedavisi, fibrat, omega-3 ve statin tedavisi birlikte planlandı. Fenofibrat 400
mg/gün mikronize kapsül + Omega-3 500 mg kapsül 3x1 + Atorvastatin 10
mg 1x1 verildi. Klinik takibine göre gereğinde lipid aferezi yapılması planlandı.

Kötü kontrollü DM (AKŞ>300 mg/dl, HbA1c %≥12) nedeniyle insülin baş-
landı. Steatohepatit nedeniyle metformin kontrollü artırıldı. Kombine hiper-
lipidemi tedavisi için fibrat ve statin eklendi. Yapılan randomize kontrollü ça-
lışmalarda, fibratlar TG düzeylerini başlangıç düzeylerine oranla yüzde 70'e
kadar düşürmüştür (6). Olgumuzda kombine hiperlipidemi varlığı nedeniyle
statinlerle eşzamanlı kullanılacak fibrat olarak fenofibrat seçildi. Fenofibrat,
gemfibrozile nazaran statinlerle birlikte kullanıldığında daha düşük kas toksisi-
tesi riskine sahiptir(7). Fibratlarla birlikte statin kullanırken etkin olan en düşük
dozda kullanımla en düşük risk gözlenmiştir(8). Bu nedenle 10 mg/gün statin
başlandı. Yağ, karbonhidrat veya alkol alımının aşırı olduğu bir yemekten sonra
meydana gelebilecek TG konsantrasyonlarındaki yükselmeleri en aza indirmek
için, TG düzeyi olarak <500 mg/dL hedeflendi. Amaç pankreatit gelişimini
engellemektir.

3. gün Açlık kan şekeri (AKŞ): 217 mg/dl, en yüksek tokluk kan şekeri (TKŞ): 282 mg/dl, T-Kol.: 482 mg/dl, LDL-Kol.: 219 mg/dl, HDL-Kol.: 38 mg/dl, Trigliserid: 2680 mg/dl. Nörolojik açıdan stabil. İnsülin dozları ayarlandı ve mevcut tedavilerine değışmeden devam edildi.

7. gün AKŞ: 123 mg/dl TKŞ: 160-256 mg/dl aralığında, kreatinin:1.12 mg/dl, ALT:57 IU/L, AST:107 IU/L, T-Kol: 449 mg/dl, LDL-Kol.: 209 mg/dl, HDL-Kol.: 41 mg/dl,Trigliserid: 655 mg/dl. Kliniğı stabil ve glisemik açıdan kabul edilebilir AKŞ ve TKŞ değeri olan hasta mevcut tedavi ile taburcu edildi.

AKŞ hedef değere ulaştığı görülen hastaya, KVH gözönünde tutularak insülin titrasyon rejimi öğretildi(9). Lipid düşürücü farmakolojik ajanların maksimal etkinlik başlama süreleri değışkendir. Omega-3 tedavisine yanıt iki haftada görülürken, fibratlara yanıt ilk iki haftada başlar ve altı ila sekiz hafta arasında maksimum etkileri ortaya çıkar(10,11).

21.gün poliklinik kontrolü muayenesinde; sağ göz dışa ve yukarı bakışı rahat fakat diplopi şikayeti sürüyordu. Yatışı sırasında insülin titrasyonu öğretilen hastanın total günlük insülin ihtiyacı 0.25 ünite/kg'a gerilemişti. Metformin 2 gr/gün ve tolerasyon sorunu yok. Mevcut lipid düşürücü tedaviye devam ediyordu. Kas ağrısı ve yorgunluğu yok.

Sabah açlık biyokimyası: AKŞ: 88, Kreatinin: 1.4 mg/dl, ALT: 47 IU/L, AST: 54 IU/L, T.Kol.: 201 mg/dl, LDL-Kol.: 121 mg/dl, HDL-Kol.: 32 mg/dl, Trigliserid: 330 mg/dl, amilaz ve lipaz normal. Bu sonuçlar sonrasında 1 ay sonra poliklinik kontrolüne çağrıldı.

Kronik hiperglisemi (glukotoksisite) ve yükselmiş serbest yağ asidi düzeyleri (lipotoksisite) β-hücrelerinin fonksiyonlarını bozabildiğı gibi proliferasyon ve rejenerasyonuna da engel olabilmektedir(12). Kötü kontrollü DM'li olgularda, glisemik ve ona eşlik eden HL'nin ivedilikle regülasyonu hedeflenmelidir. Yoğun insülin tedavisi bu durumlarda birçok açıdan elimizi kolaylaştıran bir seçenektir.

KAYNAKLAR

1. Brown MR, Dyck PJ, McClearn GE, Sima AA, Powell HC, Porte D Jr. Central and peripheral nervous system complications. Diabetes. 1982;31(Suppl 1 Pt 2):65.

2. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KM, Mehta NK. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Ann Intern Med*. 2015;163(4):245.
3. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999; 282:2012.
4. Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarrouki B, Hagman D, Fontés G. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2010;1801(3):289–298.
5. Sharma RB, Alonso LC. Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: not just survival and function, but proliferation as well? *Curr Diab Rep*. 2014;14(6):492.
6. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020;41(1):99.
7. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95(1):120.
8. Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 1998;81(4A):60B.
9. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S61.
10. Rosenson RS. Fenofibrate: treatment of hyperlipidemia and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(10):1319
11. Adkins JC, Faulds D. Micronised fenofibrate: a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs*. 1997;54(4):615
12. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med*. 2009;26(12):1185-1192.

Tip 2 Diyabetli Hastada Saptanan Nadir Cilt Hastalığı: Morfea (Lokalize Skleroderma)

Barış Karagün*, Tamer Tetiker*, Dilek Güngör**

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Adana

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji BD, Adana

Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı olan 48 yaşında erkek hasta kan şekeri regülasyonu amacıyla endokrinoloji kliniğimizde takibe alındı. Hasta vildagliptin+metformin ve gliklazid kombinasyonu kullanmaktaydı. Özgeçmişinde diyabet dışında hipertansiyon mevcuttu. Soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Gliklazid kesilerek intensiv insülin tedavisi başlandı. Kan şekeri regülasyonu sağlanması sonrası bolus insülinler kesilip tedaviye bazal insülin ve vildagliptin+metformin kombinasyonu ile devam edildi. Hasta uzun süredir olan sırtında kızarıklık ve deride kabarıklık şikayeti mevcuttu. Genel fizik muayenesi doğal olan hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde sırtta 20 cm çaplı alanda yama şeklinde kızarıklık, palpasyonla sert endure plaklar izlendi (resim 1). Dermatoloji konsültasyonu istendi. Hastanın başvuru laboratuvar sonuçları tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar değerlendirmesi

Test	Sonuç (normal referans aralığı)
Alt	17 U/L (7-35)
Kreatinin	0.73 mg/dl (0.7-1.2)
hbA1c	%10.7
C-Peptid	2.86 ng/ml
Açlık kan glukozu	237 mg/dl (70-100)
Sodyum	135 mmol/L (136-144)
Potasyum	4.8 mmol/l (3.6-5.1)
Hb	14.8 g/dl (12-16)

WBC	8300uL (4.070-12300)
TSH	1.27 mIU/L (0.38-5.3)
Serbest T4	0.86 ng/dl (0.6-1.12)
LDL	84 mg/dl (0-160)
HDL	29 mg/dl (37-57)
Trigliserit	165 mg/dl (0-200)
ANA	Negatif
Anti-SCL 70	<5 U/ml (<18 negatif)
Anti sentromer antikor(ASA)	0,06 U/ml (< 20 negatif)

Diabetes Mellitus, cilt de dahil olmak üzere birçok organı etkileyen kronik bir hastalıktır. DM'li hastaların %30-70'inde yaşamları boyunca diyabete bağlı cilt komplikasyonları gözlenmektedir. Diyabet uzun süreli hiperglisemi ve ileri glikasyon son ürünlerinin artışı olmak üzere birçok mekanizma ile cildi etkiler. Uzun süreli hiperglisemi protein biyosentezini, keratinosit profilyasyonunu ve migrasyonunu inhibe ederek endotel hücre apoptozunu indükleyerek nitrik oksid sentezini azaltıp, fagositozu ve kemotaksisi bozarak güçlü bir şekilde cilt hemostazini etkiler (1-3).

Diabetes Mellituslu hastalarda deri bulguları sık gözlenmektedir. Bu deri bulguları hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (4). Diyabete eşlik eden deri bulguları (diyabetik dermatopati, nekrobiyozis lipoidika, diyabetik bül, akantozis nigrikans, akkiz perforan dermatoz, rubeozis diabetikorum, liken planus, vitiligo, granuloma annulare, erüptif ksantoma), enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal), diyabetik komplikasyonlara bağlı (diyabetik gangren ve ülser) ve diyabet tedavisinin sonucu olarak gelişen deri bulguları (sulfanilure ile ilişkili deri bulguları, insüline bağlı lipoatrofi, lipohipertrofi, alerjik reaksiyonlar) olmak üzere 4 gruba ayrılır (5,6).

Morfea (lokalize skleroderma) olarak da bilinen, deri ve deri altı dokuda fibrozis ile karakterli, patogenezi bilinmeyen nadir bir deri hastalığıdır. Sistemik sklerozdan, Raynoud fenomeni ve iç organ tutulumu gibi sistemik tutulum bulguları olmayışı ile ayrılmaktadır. Aşırı kollajen birikimine bağlı olarak deri ve derialtı dokusunun kalınlaşması ve endurasyonu mevcuttur. Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamasada genetik faktörlerler, vasküler disfonksiyon, otoimmünite gibi birçok etken bu durumda suçlanmıştır. Ayrıca birçok çevresel faktör (radyasyon, enfeksiyonlar, cilt travmaları) hastalık gelişiminde sorumludur. Hastalık her yaş grubunda saptansa da sıklıkla erişkinleri etkiler. Kadınlarda daha sık görülüp kadın/erkek oranı 2.6 dir (7,8).

Hastayı değerlendiren dermatolojinin cilt biyopsisi önerisi ile biyopsisi yapıldı.

Biyopsi sonucu epidermiste hafif orta kreatoz, bazal tabakada pigmentasyon, kıl foliküllerinde kayıp ve atrofi, dermal kolajende artış olup mevcut tablo morfea ile uyumludur olarak geldi. Hastanın yapılan tetkiklerinde eşlik eden otoimmün ve romatolojik hastalık mevcut değildi. Hasta kliniğimiz ve dermatoloji kliniğince takip altındadır.

Birçok subtipi olan morfeanın etkilenme yüzeysel veya derin tutulum şeklinde olabilmektedir. Hastalığın başlangıcı bir ya da daha çok, oval, yuvarlak genellikle eritemli halo ile çevrili endüre plaklarla karakterizedir. Bu endüre plaklar aylar ya da yıllar içerisinde beyaz renkli atofi bırakarak geriler. Karakteristik klinik bulguların varlığı genellikle morfea tanısı için yeterlidir. Tanıda şüphe varlığında ise biyopsi tanı koydurucudur. Birçok hastada antinükleer antikor (ANA) seviyeleri yüksek saptanır(9,10).

Dişabet ile ilişkili cilt hastalıkları (akantozis nigrikans, vitiligo, skin tag, karotenodermia, liken planus, enfeksiyonlar) tüm dişabetli hastaların %30'unda rastlanmak ile birlikte bazen sadece bu cilt lezyonları dişabet için öngördürücü ve tanı koydurucu olabilmektedir. Bu vakada da Tip 2 Dişabete eşlik eden morfea nadir görülen bir klinik olarak karşımıza çıkmıştır.

Resim 1. Sırttaki lezyon



KAYNAKLAR

1. Grabell D, Hsieh C, Andrew R, et al. The role of skin trauma in the distribution of morphea lesions: a cross-sectional survey of the Morphea in Adults and Children cohort IV. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:493.
2. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, et al. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol* 2009; 145:545.
3. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol* 1997; 24:73.
4. Dharamsi JW, Victor S, Aguwa N, et al. Morphea in adults and children cohort III: nested case-control study--the clinical significance of autoantibodies in morphea. *JAMA Dermatol* 2013; 149:1159.
5. İlt r N. Bağ Dokusu Hastalıkları (Connective Tissue Diseases). *Dermatoloji*. Yalçın Tüzün, Mehmet Ali G rel, Server Serdarog lu, Varol L tf  Ak-sungur, edit r. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008;1: 1046-54.
6. Laxer RM, Zullan F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:606-13
7. Meurer M, Stumvoll M, Szeimies R-M. Hautver nderungen bei Diabetes Mellitus. *Der Hautarzt* 2004;55(5):428-35
8. Blakytyn R, Jude EB. Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2009;8:95–104
9. Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Skin signs in Diabetes Mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1203–11
10. Hattem SV, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleveland Clinic Journal of medicine* 2008; 75(11): 772-87

Diyabetik Hastalarda Her Proteinüri Diyabetik Nefropati Göstergesi Değildir

Feyza Bora, Gültekin Süleymanlar**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Antalya

Altmış yedi yaşında erkek hasta bacaklarında şişlik nedeniyle nefroloji polikliniğine başvurdu. 5 yıldır Diabetes Mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) tanıları mevcuttu. Diyabet tedavisi için insülin ve hipertansiyon tedavisi için losartan (anjiyotensinojen II reseptör blokörü) kullanan hasta, bacaklarında 1,5 aydan beri oluşan şişlik nedeniyle gittiği doktor tarafından nefrotik düzeyde proteinürisi olması nedeniyle polikliniğimize yönlendirilmiş. Polikliniğimize geldiği ana kadar öyküsünde, 40 paket/yıl sigara içim öyküsü olan hastanın göğüs hastalıkları polikliniğince istenen akciğer tomografisinde akciğerlerde ağırlıklı olarak periferik yerleşimli, bazallerde daha şiddetli interlobuler septa kalınlaşmaları ve buzlu cam atenüasyon artışları, sınırlı bal peteği paterni (usu- al interstisyel pnömoni) tespit edilerek göğüs hastalıklarınca takibine alınmış. Karotislerinde anlamlı darlığa yol açamayan plakları olan hastanın yapılan Ekokardiyografisinde sol ventrikül diyastolik disfonksiyon dışında patoloji tespit edilmemiş. Düzenli yapılan göz muayenesinde hipertansif retinopati ve diyabetik retinopati saptanmamış. İlk başvurusunda:

Hastanın kan basıncı: 135/75 mmHg

Pretibial ödem: ++ / ++ idi

Kreatinin: 0,73 mg/dl, GFH: 95,9 ml/dk

Albümin: 1,95 mg/dl

LDL: 554 mg/dl

TSH: 2,2 µ U/ ml

24 saatlik idrarda: 7584 mg/gün proteinüri, 5082 mg/gün albuminüri

C3-C4: Normal

ANA: Negatif

ANCA: Negatif

Batın Ultrasonografisinde Böbrekler Sağ: 122mm Sol: 116 mm parankimleri normal olarak geldi. Diğer intraabdominal organlarda patoloji mevcut değildi.

Hastanın 10 ay önceki laboratuvar değerlerinde:

Kreatinin: 0,7 mg/dl GFH: 97 ml/dk

Albümin: 3,8 mg/dl

LDL: 160 mg/dl

Spot idrarda total protein/ kreatinini:130 mg/mg idi.

Olguda 5 yıllık DM, 5 yıllık HT öyküsü olan ve düzenli kontrollerine giden, yeni gelişen proteinüriyle ile presente 67 yaşındaki bir erkek hastanın değerlendirilmesi yapıldı. Hastanın hikayesinde nefrotik sendrom yapacak bir ilaç veya durum mevcut değildi. Kan basıncı regülasyonu için düzenli nefroloji polikliniğine kontrole gelen hastaya, yeni gelişen nefrotik düzeyde proteinürisi olması ve bu durumun diyabetik nefropatiden bağımsız bir glomerülo nefritten kaynaklanabileceği düşünülerek böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu “membranöz glomerülo nefrit” olarak geldi. Antifosfolipaz A₂ reseptörü de pozitif gelen hastaya sekonder membranöz glomerülo nefriti ekarte etmek için malignite tetkiklerinden eksik kalan kolonoskopi ve endoskopi de yapıldı. Bunlarda da patoloji saptanmayan hasta primer membranöz glomerülo nefrit kabul edilip proteinüriyi azaltması için anjiyotensinogen II reseptör blokörünün dozu artırıldı ve primer hastalığa yönelik modifiye ponticelli (6 aylık tedavi, aylık olarak steroid ve siklofosamid dönüşümlü) protokolü başlandı. Albümin değeri 2 mg/dl’nin altında olması nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparin ve LDL kolesterol yüksekliği olması nedeniyle statin eklendi.

DM’da yeni gelişen proteinüri ve/veya hematüri genellikle diyabetik nefropati dışındaki bir glomerüler hastalık kaynaklıdır. Bunlar; membranöz nefropati, minimal değişiklik hastalığı, IgA nefropatisi, fokal segmental glomerüloskleroz, Henoch-Schönlein purpurası (IgA vaskülit), proliferatif glomerülo nefrit, kollapsing glomerülopati ve pauci-immün kresantik glomerülo nefrit olabilir (1-19).

Nondiyabetik glomerüler hastalık varlığını düşündüren en önemli klinik ipuçları şunlardır;

1. Tip 1 Diyabetin belgelenmiş başlangıcından itibaren beş yıldan daha az proteinüri başlangıcı. Aşıkâr diyabetik nefropati genellikle en az 10 ila 15 yıllık bir süre sonra başlar (20,21). Tip 2 Diyabetli hastalarda da bu dönemin muhtemelen benzer olduğu düşünülmektedir. Ancak Tip 2 Diyabetli hastaların başlangıç zamanını genellikle tespit etmek zor olduğu için Tip 2 DM hastalarda böyle bir süre vermek mümkün değildir.

2. Akut başlangıçlı böbrek hastalıkları. Diyabetik nefropati, yıllar içinde protein atılımı ve serum kreatininindeki artış ile karakterize yavaş ilerleyen bir hastalıktır.

3. Aktif idrar sediment varlığı. Eritrositlerin (özellikle akantositlerin) ve hücresel silendirlerin olması durumudur.

4. Tip 1 DM hastalarında diyabetik retinopati veya nöropati yokluğu. Tip 2 DM'li hastalarda retinopati olmadan da diyabetik nefropati olabilir (4).

5. Başka bir sistemik hastalığı düşündüren bulguların varlığı (22)

6. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) ve anjiyotensin II reseptör blokerleri uygulanmasından iki ile üç ay içinde glomerüler filtrasyon hızında ($> \% 30$) önemli azalma (22)

7. Daha önceden belli bir düzeyde seyreden proteinürünün RAS blokajı yapan ilaçların kesilmemesine rağmen aniden çok fazla artması halidir.

Bu gibi durumlarda hasta diğer renal hastalıkların araştırılması açısından bir nefrologa yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Matsumura N, Hanatani M, Nishino T, et al. [The clinico-pathological significance of hematuria in diabetics]. Nihon Jinzo Gakkai Shi 1994; 36:1036.
2. O'Neill WM Jr, Wallin JD, Walker PD. Hematuria and red cell casts in typical diabetic nephropathy. Am J Med 1983; 74:389.
3. Gambarà V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. J Am Soc Nephrol 1993; 3:1458.

4. Parving HH, Gall MA, Skøtt P, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41:758.
5. Christensen PK, Larsen S, Horn T, et al. Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Kidney Int* 2000; 58:1719.
6. Kasinath BS, Mujais SK, Spargo BH, Katz AI. Nondiabetic renal disease in patients with Diabetes Mellitus. *Am J Med* 1983; 75:613.
7. Furuta T, Seino J, Saito T, et al. Insulin deposits in membranous nephropathy associated with Diabetes Mellitus. *Clin Nephrol* 1992; 37:65.
8. Gans RO, Ueda Y, Ito S, et al. The occurrence of IgA-nephropathy in patients with Diabetes Mellitus may not be coincidental: a report of five cases. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:255.
9. Padilla B, Weiss M, Kant KS. Henoch-Schönlein purpura in a patient with diabetic nephropathy: case report and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:191.
10. Matsumae T, Fukusaki M, Sakata N, et al. Thin glomerular basement membrane in diabetic patients with urinary abnormalities. *Clin Nephrol* 1994; 42:221.
11. Mak SK, Gwi E, Chan KW, et al. Clinical predictors of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent Diabetes Mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2588.
12. Olsen S. Identification of non-diabetic glomerular disease in renal biopsies from diabetics-a dilemma. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1846.
13. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 Diabetes Mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:713.
14. Hill PA, Barit D, Toussaint N. ARF in 2 patients with long-standing type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:429.
15. Pham TT, Sim JJ, Kujubu DA, et al. Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol* 2007; 27:322.
16. Nasr SH, D'Agati VD, Said SM, et al. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis superimposed on diabetic glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1282.

17. Heine GH, Sester U, Girndt M, Köhler H. Acanthocytes in the urine: useful tool to differentiate diabetic nephropathy from glomerulonephritis? *Diabetes Care* 2004; 27:190.
18. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1718.
19. Salvatore SP, Reddi AS, Chandran CB, et al. Collapsing glomerulopathy superimposed on diabetic nephropathy: insights into etiology of an under-recognized, severe pattern of glomerular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:392.
20. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990; 39:1116.
21. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:156.
22. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:S12.

Kontrolü Zor Diyabetiklerde Yaklaşım

Kubilay Karşıdağ

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

KHA, 1983 doğumlu kadın hasta.

ÖZGEÇMİŞ: Özellik yok

SOYGEÇMİŞ: Annede bozulmuş glukoz toleransı dışında özellik yok

ALİŞKANLIKLARI: Bazı günler günde 1 paketi aşabilen sigara, haftada 2 gün 2-3 duble rakı.

SOSYAL DURUMU: Endüstri mühendisi, bekar.

Tek çocuk, baba tıp doktoru (öğretim üyesi, cerrah), anne hukuk fakültesinde öğretim üyesi.

ŞİKAYETİ: Kontrol altına alınamayan hiperglisemi

HİKAYESİ: KH Hanım 1991 yılında, 8 yaşında Tip 1 Diyabet nedeniyle servisimizde yatırılıp sık aralıklı insulin uygulanarak tedavisi düzenlenmişti. Daha sonra kontrollere hiç gelmeyen hasta, 13 Mart 2007 yılında değişken hiperglisemi nedeniyle babası ile birlikte muayeneye geldi.

Başvurduğunda orta+kısa etkili (%30) karışım preparat günde 2 defa eşit dozda, toplam 0.82 IU/kg/gün insulin kullanmaktaydı. Glisemi regülasyonunun kötü olması ve hafif LDL yüksekliği dışında belirgin bir laboratuvar bulgusu yoktu (Tablo 1), gözdibi muayenesinde bir sorun saptanmadı.

Hastaya klasik sabah tek doz glargin (0.37 IU/kg/gün) ve günde 3 defa kısa etkili insulin (0.45 IU/kg/gün) tedavisi başlandı. İki haftalık aralarla kontrollere gelmesi ve yaptığı ölçümleri getirmesi istendi. Tüm sonuçlar kötü, istenen değerlerin çok uzağında idi. Araya girebilecek tüm enfeksiyonlar, maligniteler,

kontinsuler sistem aktivasyonuna neden olabilecek, insulin gereksinimini arttıracak hastalıklar yönünden tarandı. Hiçbir sorun yoktu.

Glargin enjeksiyon sayısı ikiye çıkarıldı, kısa etkili insulinler kesilip yerine kısa etkili analoglar başlandı, karbonhidrat sayımını bildiğini ifade ediyordu ama bu konuda uzmanlaşmış bir diyet uzmanından tekrar eğitim verildi.

9 Haziran 2008: Açlık değerleri hala yüksek. Gece yine hipoları oluyor. Karbonhidrat sayımını iyi biliyor ve uyguladığını ifade ediyor. Glargin dozu sabah 18 Ü – akşam 10 Ü olarak değiştirildi, gece hipoglisemilerine ve sonrasında da sabah hiperglisemilerine neden olmaması için akşam dozu azaltıldı. Antiinsulin antikor titresi % 9.4 olarak bulundu. Glisemi regülasyonu hala kötü idi ve buna sebep olabilecek organik bir neden saptanamamıştı.

KH Hanım, akademik açıdan başarılı bir insandı, iyi bir eğitim görmüş ve prestijli bir işte çalışıyordu. Vizitlerde pasif- agresif bir yaklaşımı vardı. Katılımı yoktu, saygılı ama uzak idi. İletişimin derinleşmesine izin vermiyor, etkileşime girmekten özellikle kaçınıyordu. Ailesi ile de mesafeyi korumaya çalışıyordu. Psikiyatrik destek istendi. Tedavi seansları yanısıra medikal tedaviye de başlandı. Fluoksetin 2x20 mg ve Diazepam 1x2.5 mg başlandı.

22 Eylül 2008: Duloksetin HCl 1x30 mg, Fluoksetin 1x20 mg alıyor (zamanla kesilecek şekilde planlanmıştı), Diazepam 2.5 mg gereği halinde verilecek şekilde psikiyatrik tedavisi düzenlenmişti.

TARİH	13.03.2007	9.6.2008	22.9.2008	28.2.2009	22.9.2009	17.03.2010	17.09.2012
Boy (m)	1,62						
Ağırlık (kg)	53	53,5	54,1	53,8	56,7	53,5	
BKİ (kg/m2)	21,50						
AKŞ (mg/dl)	308	274	221	337	179	183	
TKŞ (mg/dl)							
C-Peptid (ng/ml)	<0.01						
BUN (mg/dl)	14						
Kreatinin (mg/dl)	0,61						0,52
ALT (SGPT)	13		14			13	
GGT	21		25			18	
Kolesterol (mg/dl)	212			194	205	199	
Trigliserid (mg/dl)	93			105	187	83	
HDL (mg/dl)	60			53	58	62	
LDL (mg/dl)	133			120	110	121	
HbA1c (%)	9,9	9,2	9,2	11,02	7,6	7,82	
TSH	1,22						1,86
Mikroalb(mg/g kreat)	12			14			18,39
Hb (gr/dl)	14,8			14,1	14,7	14,5	
Hct (%)	41,1			42,3	43,9	42,7	
AIA				24,78			
D VİT	39,3						31,7

Tüm bunlara rağmen hastanın tavrında bir farklılık yoktu. Ancak glisemileri hala düzensiz seyrediyordu. Keskin iniş çıkışlarla seyreden glisemik profili dikkati çekiyordu.

Bazal insulin olarak varyabilitesi daha az, öngörülebilirliği daha yüksek olan Detemir insuline geçilmesine karar verildi. Aldığı bazal insulin dozu, % 10 kadar artırılarak günde 2 defa detemir insulin başlandı, kısa etkili analog tedavisi aynı şekilde devam etti.

28 Şubat 2009: İşinden ayrılmaya karar vermişti. İşinin onu aşırı sıkıntıya soktuğundan yakınıyordu. Psikiyatrik tedavisi ve günde 1 p sigara hala devam ediyordu. Kullandığı insulin dozu 1.02 IU/kg/gün idi.

Daha önce teklif edilen ama kabul etmediği sürekli subkutan insulin infüzyonu (SSİİ, insulin pompası) tedavisine geçmeyi kabul etti.

22 Temmuz 2009: SSİİ tedavisi ile HbA1c değeri çok iyi idi. Sık hipoglisemi yaşadığını, bu nedenle de kilo da aldığını ifade ediyordu. Buna rağmen aldığı insulin dozu oldukça azalmış, 0.64 IU/kg/gün dozuna inilmişti.

17 Mart 2010: Evlenmiş, gebe kalmak istiyor, günde iki kez bazal, 3 kez kısa etkili analog kullanıyordu (0.82 IU/kg/gün).

KH Hanım, tüm takip süresince olmadığı kadar işbirliğine istekli, iletişime açık, yapılması istenenleri yapmaya gönüllü idi. Hiçbir antidepresan almıyordu. Daha önce çok zorlanarak uygulanan ve kendisinin bıraktığı SSİİ tedavisi teklifini hiç itiraz göstermeden kabul etti.

20 Haziran 2010: Gebeliğe hazırlık için yapılan tetkiklerde EKO, gözdibi normal, Mikroalbuminüri: 6.19 mg/gr Kreatinin, HbA1c: %5.8, Fruktozamin: 0.262 mmol/L düzeylerine kadar geriledi.

27 Ekim 2011: Gebelik boyunca motivasyonu yüksek idi. Glisemileri hep iyi seyretti. Son trimestrede fruktozamin düzeyi 0.218 mmol/L idi. Bebek doğum ağırlığı 3240 gr idi. Doğum sonrası bebekte hipoglisemi sorunu yaşanmadı.

VAKANIN DEĞERLENDİRİLMESİ,

KHA, kontrolü zor bir diyabetik kadın hastadır. Bu hasta grubunu değerlendirirken öncelikle anamnez ve fizik muayenede bazı özelliklere dikkat edilir. Çocukluktaki pubertal gelişim, kontrinsuler sistemin aktivasyonu ile seyreden endokrinopati bulguları, kronik infeksiyonun araştırılması, insulin direnci veya başka bir hastalığın varlığını gösteren deri bulguları, ilaçların kullanımının göz-

den geçirilmesi ve diyabet bilgisinin değerlendirilmesi bunlardan belli başlılarıdır. Olayın nedeni bazen yapılması gerekenlerin yapılmaması gibi çok basit bir neden olabileceği gibi daha komplike bir neden de olabilir. Glukoz düzeylerinin çok yakından, yapılabilirse devamlı glukoz ölçüm sistemleriyle yakından takibi, insülin enjeksiyonlarının gözlem altında yapılması, diyabet eğitiminin yeniden tekrar edilmesi, yeme bozukluklarının araştırılması ikinci basamakta yapılması gerekenlerdir. Ayrıca hastanın ve ailesinin formal psikolojik değerlendirilmesi en sıklıkla ihmal edilen, ama mutlaka yapılması gereken bir tanı yöntemidir (1).

Tekrarlayan kestoasidozla başvuran hastalarda, etyopatogeneizde psikolojik sorunlar, psikiyatrik sorunlar, insülin farmakokinetiği ve etkisindeki defektler, bizim diyabeti ve doğru anlayamamamız ve doğru yönlendiremememiz, akromegali, cushing, tirotoksikoz, feokromositoma, kasıtlı aşırı yemek yemek, gerek sinimin altında insülin kullanmak akla gelmelidir (2,3).

Aşırı glisemik dalgalanma tablosundaki hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar, endokrinopatiler, doğru olmayan insülin tedavisi, insülin doz ve zamanlama düzensizliği, insülin pompası ve diğer aletleri bilinçli olarak bozma, yeme bozuklukları, diyabet tedavisini anlayamama, sorunun farkında olmama, kötü yaşam düzeni, alkol, psikolojik problemler, psikiyatrik problemler, hipoadrenalizm, glukagon eksikliği ve kontrregülatuar hormon sekresyon bozukluğu araştırılmalıdır (4).

Bu hastaların tedavisinde gerek hastanın gerekse sağlık personelinin tekrarlayan eğitimi ilk başta yapılması gereken yöntemdir. Hasta ve sağlık ekibi (Diyabet konusunda uzmanlaşmış, hemşire, diyetisyen, psikolog ve sağlık personelinin oluşan deneyimli ekip) arasında sıkı koordinasyon, kan şekerlerinin sık takibi – glukoz takip sistemleri hem tanı hem de tedavi yöntemidir. Çok ihmal edilen ve bu konuda uzmanlaşmanın hemen hemen hiç olmadığı hastanın ve ailenin psikososyal değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır. Medikal-cerrahi tedavi yöntemleri, sık aralıklı insülin tedavisi, insülin infüzyonu ile glukolipotoksitenin kırılması, insülin pompası, seçilmiş vakalarda adacık-pankreas naklidir (5).

Bizim hastamız da kontrolü zor diyabet için iyi bir örnektir. Aslında yapılması gerekenleri gayet iyi bildiği halde, ve medikal açıdan hep doğru yöntemler uygulananmasına rağmen, psikososyal nedenlerden dolayı, hastaya ulaşılamaması, hastanın hastalığına gereken önemi vermemesine tedavi çabalarının hep sonuçsuz kalmasına neden olmuştur. SSİİ ile glisemileri kısmen regüle olan hasta, gebelik – anne olma gibi bir hedefinin olmasıyla olaya yaklaşımını tamamen değiştirmiş ve mükemmel glisemi düzeylerine ulaşmış, gebelik gibi bir Tip 1 Diyabetiklerde zor geçen dönemi diyabetik olmayan bir anneden farksız bir şekilde tamamlamıştır (6).

KAYNAKLAR

1. Christina Voulgari and Nicholas Tentolouris (2011). Brittle Diabetes: A Contemporary Review of the Myth and Its Realization, Diabetes - Damages and Treatments, Prof. Everlon Rigobelo (Ed.), pp 49-76.
2. Browne JL, Nefs G, Pouwer F, Speight J: Depression, anxiety and self-care behaviours of young adults with Type 2 diabetes: results from the International Diabetes Management and Impact for Long-term Empowerment and Success (MILES) Study. *Diabet Med.* 2015 Jan;32(1):133-40.
3. Pouwer F, Nefs G, Nouwen A: Adverse effects of depression on glycemic control and health outcomes in people with diabetes: a review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013 Sep;42(3):529-44
4. Pelizza L, Pupo S: Brittle diabetes: Psychopathology and personality. *J Diabetes Complications.* 2016 Nov - Dec;30(8):1544-1547.
5. Altınok A, Marakoğlu K, Kargın NÇ: Evaluation of quality of life and depression levels in individuals with Type 2 diabetes. *J Family Med Prim Care.* 2016 Apr-Jun;5(2):302-308.
6. Hislop AL, Fegan PG, Schlaeppli MJ, Duck M, Yeap BB: Prevalence and associations of psychological distress in young adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2008 Jan;25(1):91-6

Yaşlı Bir Hastada Hipoglisemi

Mustafa Kemal Balcı

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Antalya*

84 yaşında erkek hasta bilinç kaybı şikayeti ile acil servisimize getirildi. Evde bilincini kaybeden hasta için yakınları ambulans çağırılmış. Sağlık görevlileri tarafından değerlendirilen hastanın bakılan parmak ucu kan şekeri 24 mg/dl saptanmış. Acil müdahale edilen hasta daha sonra acil servisimize getirilmiş. Acil servise getirildiği zaman yapılan değerlendirmesinde nörolojik ve diğer sistemik muayeneleri normal saptandı. Acil serviste değerlendirilen hastanın kan şekeri 64 mg/dl saptandı. Bilinen Diabetes Mellitus öyküsü olmayan hastaya parenteral dekstroz infüzyonu başlandı. İzlemde dekstroz infüzyonuna rağmen aralarda hipoglisemik glukoz düzeyleri devam etti. Hastanın tıbbi öz geçmişinde koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve yeni tanı romatoid artrit hastalıklarına sahip olduğu öğrenildi. Hasta bu hastalıkları nedeni ile trimetazidin, indapamid, parasetamol, pregabalın, valsartan, hidroklorotiyazid ve atorvastatin kullanmaktaydı. Olay anını hatırlamadığını belirten hastadan alınan anemnezde hipoglisemiye açıklayacak bilinen bir hastalık saptanmadı. Hastanın acil serviste bakılan laboratuvarında Kreatinin: 0,64 mg/dl, Glukoz 66 mg/dl, ALT:12 U/L, CRP:0,2 mg/dl, Hemogloblin:14,4 g/dl Lökosit: 6,29 bin/mm³ Trombosit:116 bin/mm³ saptandı. Hasta ileri tetkik ve tedavi amacı ile endokrinoloji servisine yatırıldı.

Endokrinoloji servisinde bakılan tiroid fonksiyon testleri normal saptandı. Servis izleminde dekstroz infüzyonuna rağmen ara ara hipoglisemileri oldu. Hipoglisemi anında yapılan tetkiklerinde Glukoz:47 mg/dl iken İnsülin: 42,7 µU/ml ve C-Peptid: 10,70 ng/ml saptandı. Hastada insülin bağımlı bir hipoglisemi düşünüldü. Hem insülin hem de C-Peptid düzeylerinin yüksek olması nedeni ile ayırıcı tanıda sülfonilüre kullanımı veya insülinoma düşünüldü. Hasta ile yapılan görüşmede her hangi bir oral antidiyabetik kullanmadığını ısrarla belirtti. Hastaya kazara oral bir antidiyabetik kullanımı ihtimali olup olmadığı soruldu. Hasta olmadığını belirtti. Yakınları ile yapılan görüşmede evde diyabet hastası olup olmadığı sorgulandı. Eşinin diyabet tanısı olduğu ve oral antidiyabetik almakta olduğu saptandı. Eşinin ilaçları evden getirildi. Hastaya ilaçlar gösterildi

ve herhangi birini alıp almadığı soruldu. Hasta eşinin ilaçları arasında yer alan glipizid etken maddesine sahip bir ilacı (Glucotrol XL 10 mg) aldığını belirtti. Hasta yaklaşık bir aydır söz konusu ilacı başka bir ilaç sandığını ve düzenli bir şekilde kullanmakta olduğunu söyledi. Hastaya kazara sülfonilüre kullanımına bağlı hipoglisemi tanısı konuldu. Hasta ve yakınları bilgilendirildi ve eğitimleri verildi. İzlemede genel durumu toparlayan, oral alımı düzelen ve hipoglisemileri geçen hasta trombositopenisi ayaktan tetkik edilmek üzere önerilerle taburcu edildi.

Açlık plazma glukozunun normal değerinin alt sınırı 70 mg/dl olarak kabul edilmektedir. Daha düşük glukoz değerleri uzamış açlık, ağır egzersiz, gebelik durumlarında saptanabilir. Erkeklerde uzamış açlık sürecinde plazma glukozu 55 mg/dl'nin altına düşmemekle beraber kadınlarda 30 mg /dl gibi daha düşük glukoz düzeyler gözlenmekte, ancak muhtemelen ketogenez nedeni ile hastalar bu düzeylere rağmen herhangi bir semptomla sahip olmayabilmektedirler (1). Düşük glukoz düzeyleri laboratuvar hatalarının bir sonucu olarak da karşımıza çıkmaktadır. Glukozun kan hücreleri tarafından invitro kullanımı glukoz düzeylerinin düşük saptanmasına neden olabilmektedir.

Hipoglisemi genelde terleme, acıkma hissi, çarpıntı, anksiyete ve parestezi gibi otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı nörojenik semptomlarla seyretmekle beraber, bizim hastamızda olduğu gibi, ciddi hipoglisemi durumunda bilinç değişiklikleri, davranış değişiklikleri, nöbet ve koma gibi nöroglükopenik semptomlar izlenebilmektedir (2-3) Hipoglisemiye karşı düzenleyici hormon yanıtı insülin düzeylerinin azalma ve glukagon, epinefrin, büyüme hormonu ve kortizol düzeylerinde artış ile karakterizedir ve 70 mg/dl' nin altında aşamalı olarak aktive olmaktadır. Bu düzeylerde otonom sistem ile ilişkili semptomlar başlamakta, kan şekeri 50 mg/dl'nin altına inince nöroglükopenik semptomlar görülmeye başlanmaktadır (1,4) 55 mg/dl'den düşük glukoz düzeylerinde insülin sekresyonu neredeyse tamamen baskılanmakta; insülin düzeyleri 3 µU/ml'nin, C-Peptid düzeyleri 0,6 ng/ml'nin ve proinsülin düzeyleri 5 pmol/l' nin altına düşmektedir (5). Hipoglisemi bilinç kaybı nedenlerinden biridir ve bilinç kaybı saptanan her hastada glukoz düzeyi değerlendirilmelidir. Bizim hastamızda bilinç kaybı ile kendini gösteren ciddi bir hipoglisemi mevcuttu. Hastamızı ilk değerlendiren sağlık ekibi, diyabet tanısı olmamasına rağmen hastanın kan şekere bakmış ve hipoglisemi tanısını koyarak müdahalede bulunmuştur. Oral alımı olan hafif ve orta düzey hipoglisemi hastalarında ilk aşama oral glukoz alımının sağlanması olmalıdır. Hastaların 20 gram kadar glukoz almaları sağlanmalı ve gerekirse tekrar verilmelidir. Klinik düzelme genellikle 15-20 dakika içinde görülmektedir. Bilinç kaybı olan veya oral karbonhidrat kullanamayan hastalarda parenteral tedavi gerekmekte ve bu durumda 25 gr kadar glukozun

intravenöz verilmesi önerilmektedir. Özellikle diyabetik hastalarda görülen hipoglisemilerde glukagon enjeksiyonu alternatif olarak kullanılabilir (4,6)

Hipoglisemi, bizim hastamızda olduğu üzere, altta yatan neden ortadan kalkana veya nedene yönelik tedaviler uygulanıp yanıt alınana kadar genelde tekrarlarma eğilimi göstermektedir. Bu nedenle, hipoglisemi semptomları ilk aşamada geçtikten sonra ,hastanın yakın bir şekilde izlemine devam edilmeli ve tekrarlayan hipoglisemi ataklarına karşı uyanık olunmalıdır. Oral alım hipoglisemi tedavisinin bir parçası olarak düşünölmeli ve mümkün olduğunca erken dönemde hastaların oral gıda alması sağlanmalıdır.

Diyabetik hastalarda semptom olsun olmasın anormal düşük kan şekeri düzeyleri (genelde 70 mg/dl) hipoglisemi olarak kabul edilmelidir (7) Bununla beraber diyabet tanısı olmayan hastalarda hipoglisemi tanısı, sadece düşük glukoz değerleri üzerine verilmemeli, 1938 yılında Whipple tarafından tanımlanan ve onun adı ile anılan triad baz alınarak konmalıdır. Bu triad i)hipoglisemi semptomları ile uyumlu olabilecek şikayetlerin varlığı, ii)şikayetlerin mevcut olduğu dönemde dökümanite edilmiş düşük plazma glukoz düzeyi ve iii) glukoz veya glukagon ile hipoglisemi düzeltildikten sonra semptomların geçmesi olarak tanımlanmaktadır. Bizim hastamızda da Whipple triadı ile kanıtlanmış hipoglisemi söz konusu idi. Hastada nöroglikopenik semptomlar saptanmış, bu aşamada bakılan kan şekeri düşük bulunmuş ve nöroglikopenik semptomları parenteral glukoz desteğı ile düzelmiştir.

Diyabetik olmayan hastalarda ortaya çıkan hipogliseminin farklı nedenleri vardır. Hipoglisemi nedenleri genel olarak hasta görünömlü/ilaç kullanan kişilerdeki hipoglisemi ve sağlıklı görünömlü kişilerdeki hipoglisemi olarak sınıflandırılmaktadır. Hasta görünömlü/ilaç kullanan kişilerde görölen hipogliseminin nedenleri: i)Başta insölin ve insölin sekretogogları olmak üzere ilaçlar, ii)Hepatik yetmezlik, renal yetmezlik, kalp yetmezliğı, sepsis gibi kritik hastalıklar iii)Kortizol eksikliğı başta olmak üzere bazı hormon eksiklikleri ve iiiii) Adacık hücresi dışı hücre tümörleridir. Sağlıklı görünömlü kişilerdeki hipogliseminin nedenleri ise: i) insölinoma, nesidioblastozis ve insölin sekretogoglarının neden olduğu endojen hiperinsölinemi ve ii) kazara veya kasıtlı yapılan hipoglisemidir. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların dışında hipoglisemiye neden olabilen ilaçların başlıcaları gatifloxasin, pentamidin, kinin, indometazin, salisilatlar, alkol, lityum, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri, beta blokerler, levofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, heparin ve asetaminofendir(4,9). Bizim hastamız da hipoglisemi yapabilen ilaçlardan valsartan ve asetaminofen kullanmaktaydı. Ancak insölin ve insölin sekretogogları dışındaki ilaçlara bağılı hipoglisemi nadir olduğu için diğere olası nedenlerin araştırılması

daha uygundu.

Hipoglisemi hastalarına yaklaşım klinik değerlendirme ile başlamalıdır. Hipogliseminin şekli, ortaya çıkma zamanı, yemekle olan ilişkisi sorgulanmalıdır. Eşlik eden hastalıklar değerlendirilmeli hastanın kullandığı ilaçlar ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Sadece kendi kullandığı ilaçlar değil ailesindeki diğer fertlerin kullandığı ilaçlar da öğrenilmelidir. Fizik muayenede altta yatan hastalığa ait olabilecek ipuçları aranmalıdır. Başlangıç laboratuvar değerlendirmesi Whipple triadının dökümanite edilmesi üzerine oluşturulmalıdır. Whipple triadının dökümanite edilmesinden sonraki aşama ise söz konusu hipogliseminin oluşumunda insülinin rolünün olup olmadığının değerlendirilmesidir. Semptomlar primer olarak aç karna ortaya çıkıyorsa değerlendirme uzamış açlık testi ile , tok karna ortaya çıkıyorsa karışık yemek testi ile yapılmalıdır. Semptomların olduğu dönemde hipoglisemi saptanması durumunda glukoz, insülin, C-Peptid, beta-hidroksibütirat, proinsülin ve sülfonilüre-meglitinid ölçümü yapılmalıdır. Glukoz düzeylerinin 55 mg/dl'nin altında olduğu anda insülin düzeyinin 3 μ U/ml' nin üzerinde saptanması başta insülinoma, eksojen insülin kullanımı ve insülin sekreatogogu kullanımı olmak üzere insülin fazlalığına bağlı hipoglisemiye gösterir. Aynı dönemde bakılan C-Peptid düzeylerinin 0,6 ng/ml' nin üzerinde olması insülinoma, insülin otoantikorları, nesidioblastozis veya insülin sekreatogogu gibi nedenlere bağlı endojen hiperinsülinemiye düşündürür. Plazma insülin düzeylerinin yüksek, C-Peptid ve proinsülin düzeylerinin düşük olması eksojen insülin kullanımı ile uyumludur. Adacık hücre tümörleri dışındaki tümörlerde insülin, C-Peptid ve proinsülin düzeyleri yüksek değildir (10). Bizim hastamızın glukoz 47 mg/dl iken bakılan insülin düzeyi 42,7 μ U/ml idi. Bu değer bize insülin ile ilişkili bir hipoglisemi ile karşı karşıya olduğumuzu göstermiştir. Aynı anda bakılan C-Peptid düzeyinin 10,70 ng/ml olması eksojen insülin kullanımını ekarte ettirmekte ve endojen bir hiperinsülinemiye bağlı hipoglisemi tanısını koydurmaktadır. Bu durumda akla gelmesi gereken etyolojiler insülinoma ve insülin sekreatogogu kullanımına bağlı hipoglisemi gibi nedenlerdir. Hastanın daha önceden hiç hipoglisemi semptomları ve epizodu tanımlaması nedeni ile ön planda eksojen insülin sekreatogoguna bağlı hipoglisemi olabileceğini düşündük. Yapılan görüşmeler sonucunda hastanın eşinin kullanmakta olduğu, bir sülfonilüre olan, glipizid etken maddesine sahip bir ilacı başka bir amaçla kullanılan bir ilaç sanarak yaklaşık bir aydır almakta olduğunu saptadık. Hastaya kazara sülfonilüre kullanımına bağlı hipoglisemi tanısı koyduk.

Sonuç olarak, sülfonilürelerin kasten veya kazara kullanımı hipogliseminin olası ve akla gelmesi gereken nedenlerinden birisidir. Özellikle yaşlı hastaların bu ve benzeri ilaçları kaza ile alması söz konusu olabileceğinden dolayı bu ilaçları kullanan kişilerin ve ailelerinin bilgilendirilmesi ve eğitilmeleri kritik önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. David G. Gardner, Dolores Shoback .Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji. Çeviri Editörü Prof Dr Neslihan Başçıl Tütüncü. 9. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi.2013. 18. 657
2. Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, et al. Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. Diabetes Care 1991; 14:949.
3. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. Diabetes 1993; 42:1791
4. Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller, Victor M. Montori, Elizabeth R. Seaquist, and F. John Service Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab, March 2009, 94(3):709–728 .
5. Service FJ. Hypoglycemic disorders. N Engl J Med 1995 ;332:1144–1152
6. Wiethop BV, Cryer PE . Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. Diabetes Care 1993;16:1131–1136
7. ADA-Standards of Medical Care in Diabetes—2016 Diabetes Care 2016;39 (Suppl. 1).
8. Whipple, AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. J Int Chir 1938; 3:237.
9. Marek Pytliak, Viola Vargová and Viola Mechírova Drugs and Hypoglycemia, Hypoglycemia – Causes and Occurrences, Prof. Everlon Rigobelo (Ed.), (2011).ISBN: 978-953-307-657-7, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/hypoglycemia-causes-and-occurrences/drugs-and-hypoglycemia>
10. Service FJ. Hypoglycemia in adults without Diabetes Mellitus: Diagnostic approach. <https://www.uptodate.com/contents/hypoglycemia-in-adults-without-diabetes-mellitus-diagnostic-approach>.

Tip 2 Diabetes Mellitus Olarak Tedavi Edilen Geç Başlangıçlı Otoimmün Diyabet Olgusu

Murat Yılmaz

REYAP Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Çorlu

T.Ö. 42 yaşında erkek hasta mobilya ustası olarak çalışıyor. Yaklaşık 1 yıl önce ağız kuruluğu, çok su içme, sık idrara çıkma ve yaklaşık 10 kilo kaybı yakınmalarıyla doktora başvurmuş. Açlık kan şekeri 306 bulunmuş, hastanede 3 gün yatmış, kan şekeri hastanede insülinle düşürüldükten sonra gliclazide MR 30 mg 1x2, metformin+ pioglitazon 1000/15 mg 2x1 başlanarak taburcu edilmiş. Hasta belirli aralıklarla takiplere gitmiş. Yaklaşık 6 ay sonra kan şekerinin düşmemesi üzerine günde 2 defa insülin tedavisi başlanmış, ağızdan aldığı ilaçlara devam edilmiş. İnsülin tedavisi başladıktan sonra hastanın yakınmalarında bir miktar azalma olmuş. İnsülin olarak insülin aspart/insülin protamin sülfat 30/70 başlanmış ve insülin dozu sabah 28 akşam 38 ü olarak ayarlanmış. Kan şekerinin yüksek seyretmesi üzerine aile hekiminin önerisi üzerine endokrinoloji bölümüne yönlendirilmiş. Hastanın zaman zaman hipoglisemi atakları oluyormuş. Özellikle fazla hareket ettiğinde oluyormuş, Ara öğünlere dikkat etmiyormuş, diyetle tam uyamıyormuş. Son 3 ay içinde yaklaşık 5 kilo kaybetmiş, ağız kuruluğu, çok su içme yakınmalarının özellikle şekerinin yüksek olduğu dönemlerde oluyormuş. Açlık kan şekeri düzeyi 180- 250 mg/dl ve tokluk kan şekerleri ise yaklaşık 250- 300 mg/dl civarında seyrediyormuş. Ailesinde şeker hastasının olmadığını söylüyor. Fizik bakışında kan basıncı 120- 80 mmHg, kalp atım hızı 86 atım/dakika olarak saptandı. Hasta 172 cm boyunda ve 66 kiloydu, BKİ ise 22.3 kg/m² idi. Tiroid bezi bir pozitif sert olarak ele geliyordu.

Laboratuvar değerlendirmesinde Açlık kan şekeri 176mg/dl saptandı. Tam idrar incelemesinde glukoz ve keton negatif olarak bulundu. HbA1c düzeyi % 9.2 bulundu. C-Peptid düzeyi 0.898 ng/ml (1.1-4.4) düşük olarak saptandı. Adacık hücre antikoru negatif saptandı, bununla beraber AntiGAD 67: 126.75 U/ml (0.-10) pozitif saptandı. Total kolesterol 190 mg/dl, LDL- K 106 mg/dl, Tg 185 mg/dl, HDL – K ise 47 mg/dl olarak bulundu. Karaciğer

enzimleri ve böbrek fonksiyonları normaldi. 24 saatlik idrarda mikroaübimüri 20 mg/gün ve kreatin klrensi 102 ml/dk idi. TSH düzeyi 10.57 MIU/ml (0.27-4.2), Anti TPO pozitif olarak saptandı. Tiroid USG tiroidit ile uyumluydu. Hastanın almış olduğu oral antiyabetikler ve karışım insülinler kesildi. İnsülin glarjin sabah 19 akşam 18 ünite ve insülin lispro sabah 13 öğlen 13 akşam 13 ünite olarak başlandı. Uygun tıbbi beslenme tedavisi önerildi. L thyroxin 100 mcg olarak başlandı. 3 ay sonraki kontrolünde HbA1c % 7.2 ve TSH düzeyi 1.01 olarak bulundu. Hastanın hipoglisemi sayısı azaldı ve minör hipoglisemi olarak değerlendirildi.. İnsülin dozu insülin glarjin sabah 18 akşam 18, insülin lispro dozları ise sabah 13 öğlen 12 akşam 13 ünite olarak ayarlandı.

Diabetes Mellitus kompleks bir hastalıktır. Temel olarak Tip 1 ve Tip 2 Diyabet olmak üzere iki tipe ayrılrsa da bu tanımlamalar bazı diyabetik olgular için yetersiz kalmaktadır. Tip 1 Diyabet insülin bağımlı diyabet olarak tanımlanır ve mutlak olarak pankreas beta hücrelerinden insülin salgı eksikliği vardır. Tip 1 Diyabet Tip 1 a ve Tip 1 b diyabet olarak ikiye ayrılır. Genellikle çocukluk döneminde başlarsa da erişkin yaşlarda da ortaya çıkar. Tip 1 a diyabet etiopatogenezinde otoimmünite rol oynar, adacık hücre antikorı, antıglutamik asit dekarboksilaz (antiGAD) gibi diyabetle ilişkili otoantikorlar pozitif saptanır. Tip 1 b diyabette ise ilerleyici bir beta hücre yetmezliği vardır. Bununla beraber bu olgularda beta hücre harabiyeti immün aracılı değildir. Diyabetle ilişkili otoantikorlar negatiftir. Tip 1 a diyabet daha çok beyaz ırkta görülürken, tip 1 b diyabet siyah ırkta ve hispaniklerde daha sık görülür. Tip 2 Diyabet etiopatogenezi daha karmaşık bir hastalıktır. Etyopatogeneizde insülin direnci ve insülin salgı eksikliği rol oynamaktadır. Tip 2 DM'lu olguların büyük kısmında BKİ 25 Kg/m² ve diyabet başlama yaşı 30 yaşın üzerindedir ve ailede diyabet öyküsü vardır (1).

Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus tanımlamaları dışında latent otoimmün Diabetes Mellitus (LADA) ve maturity onset diabetes of young (MODY) diyabet formları da vardır. LADA lı bir çok olguda 30 yaşından sonra tanı konulmaktadır. Hastalığın başlama yaşı Tip 1 Diyabete göre daha ileri yaşta olması ve rezidü pankreas beta hücre rezervi olmasından dolayı hastalar sıklıkla Tip 2 Diyabet tanısı almaktadırlar. Tip 2 DM'lu olgularda olduğu gibi beta hücre hasarı yavaş ilerlediğinden dolayı poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi belirtiler nadir görülür. Bu nedenle diyabet tanısı gecikebilir ve tanıdan yıllar önce kan şekeri yüksekliği ortaya çıkabilir. Bu olguların Tip 2 DM'dan ayırt edilebilmeleri güç olabilir, bununla beraber aile öyküsü olmayan, obez olmayan ve erken yaşta diyabet gelişen olgularda LADA dan kuşkulıdır. Bazı LADA'lı olgular obez olabilirler ve kötü metabolik kontrolü nedeniyle kilo kaybedebilirler ve bunun sonucu olarak hastalar obez görülmeyebilirler. Bu nedenle bir olgunun

obez olması LADA tanısını dışlamaz. Tip 2 Diyabet tanısı konulan olguların yaklaşık % 4- 14 ünde diyabetle ilişkili otoantikörler saptanır. Özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda Tip 2 Diyabetik olgularda GADA'nın pozitif olma sıklığı yaşla birlikte azalmakla beraber %7-14'dür. Kuzey Avrupa dışı ülkelerde ise GADA pozitif Tip 2 Diyabetik olgu sayısı %4 -6 olarak bulunmuştur (2).

Erişkin otoimmün diyabetli olgularda tanı konulduğunda karşımıza geniş bir klinik tablo çıkar. Bu tablo içinde diyabetik ketoasidozla başvuran olgular olduğu gibi yalnızca tıbbi beslenme tedavisi ile takip edilen olgular da yer almaktadır. European Action LADA çalışma grubu bu hastalarda yeni bir tanımlama yapmıştır. Tanı konulduktan sonra ilk bir ay içinde insülin başlanan olgular klasik Tip 1 Diyabet, ilk 6 ay içinde insülin başlananlar sınıflandırılmayan olgular ve 6 ay sonra insülin başlanan olgular ise LADA olarak tanımlanmışlardır. AntiGAD pozitif olgular arasında da klinik farklılıklar vardır. AntiGAD düzeyi yüksek titrede pozitif olan olgularda klinik tablo klasik Tip 1 Diyabetik olgu kliniğine daha çok benzerken, düşük titrede AntiGAD pozitif olan olguların klinik tablosu ise Tip 2 Diyabet klinik tablosu ile daha çok benzerlik gösterir. LADA tanısı konan olgularda mikrovasküler komplikasyon görülme sıklığı genel olarak Tip 2 Diyabetteki mikrovasküler komplikasyon görülme sıklığı ile benzerdir. Bununla beraber ilginç olarak LADA'lı olgularda hipertansiyon, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalık görülme sıklıkları Tip 2 DM'li olgulara göre daha az sıklıkta bulunur. LADA tanısı konulan olgularda tiroid otoantikörleri ve otoimmün tiroid hastalıkları da sık görülmektedir. Bu olgular ötiroid, hipotiroid yada hipertiroid dönemde olabilirler (3).

LADA için en duyarlı tanı yöntemi AntiGAD antikoru düzeyine bakılmasıdır. AntiGAD antikorunun ölçülmesi pahalı bir yöntemdir. Bu yöntemle alternatif tanı yöntemleri kullanılabilir. Bu alternatif tanı yöntemleri içinde en önemli tanı testi C-Peptid düzeyidir. C-Peptid uzun yarı ömürlü olması nedeniyle pankreas beta hücre rezervini en iyi yansıtan bir testtir. Bazal C-Peptid düzeyi tanı koymada ve pankreas beta hücre rezervini göstermede önemliyken, bazal ve seri C-Peptid ölçümleri insülin başlama zamanını göstermede önemlidir. LADA da antiGAD pozitif olan olgularda C-Peptid düzeyi normal ya da düşüktür. Tip 2 DM'li olgularda AntiGAD antikorunun negatif olması ve C-Peptid düzeyinin normal ya da yüksek bulunması LADA tanısını dışlamak için yeterlidir. C-Peptid düzeyi düşük yada normalin alt sınırında olan olgularda AntiGAD bakılmalıdır. Bir diğer alternatif test ise HDL/ Tg oranıdır. Eğer HDL/Tg oranı 4 ün üzerinde ise bu insülin direncinin bir göstergesidir ve LADA'lı olgularda daha az görülür.

Beta hücre hasarının yavaş ilerlemesi nedeniyle yaşam tarzı değişikliği ile uzun süre iyi glisemik kontrol sağlanabilir. Finlandiya çalışmasında yaşam tarzı değişikliği ile LADA'lı olgularda 10 yıl süren optimal glisemik kontrol sağlanmıştır. Bununla beraber LADA tanısı konulduktan sonra ortaya çıkan en önemli sorunsal insulin tedavisi gereksiniminin erken dönemde ortaya çıkmasıdır. LADA tanısı alan olgularda erken insülin tedavisiyle iyi metabolik kontrolün sağlanması pankreas beta hücre rezervinin daha iyi korunmasını sağlar ve bunun sonucu olarak bu olgularda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar daha az görülür. Pankreas beta hücrelerinde otoimmün hasarın hedef noktası insulin salgılayan hücrelerdir. Egzojen insülin ile bu hücrelerin insulin salgılamaları engelleneceği için bu hücreler otoimmün ataktan ve dolayısıyla hasardan korunmuş olurlar. Alternatif olarak bu olgularda insülin sekretegogları kullanıldığında bu hücreler daha fazla insülin salgırlar ve dolayısıyla otoimmün atağa daha fazla maruz kalırlar böylece pankreas beta hücre rezervi daha hızlı azalır. Sekretegoglar insulinle beraber kullanıldıklarında metabolik kontrol daha fazla bozulur ve ciddi diyabetik komplikasyonlar ortaya çıkar. İnsulinin protektif sekretegogların zararlı etkileri sadece aktif canlı hücrelerin otoimmün atağa maruz kalmasıyla açıklanabilir. Erken insülin verilmesiyle beta hücrelerinde otoimmün hasara yol açan TH2 hücrelerinin sitokin üretimi immunomodülasyon ile azalır ve böylece beta hücre fonksiyonları korunmuş olur (2,3).

LADA'lı olguların tedavisi AntiGAD antikorunun pozitif saptanması insülin başlama zamanını ve insülin başlanmasını gösteren en iyi göstergedir. UKPDS de AntiGAD antikoru pozitif olan olguların % 84'ü ve AntiGAD antikoru negatif olan olguların yaklaşık % 14 ünde tanıdan sonra ilk 6 yıl içinde insülin tedavisi gerekmiştir. Yeni Zelanda da yapılan bir çalışmada ise 1148 Tip 2 DM'lu olgunun %14,4'ünde AntiGAD pozitifliği bulunmuştur ve bu olguların % 83 'ünde ilk bir yıl içinde insülin tedavisi başlanmıştır. İsveç çalışmasında ise AntiGAD pozitifliği saptanan olguların % 60'ında ilk bir yıl içinde insülin kullanılması gerekmiştir. LADA saptanan olgularda kan şekeri kontrolünü sağlamak Tip 2 Diyabetli olgulara göre daha zordur. 107 aylık bir izlem çalışmasında LADA lı olguların % 68 inde Tip 2 DM lu olguların % 53 ünde HbA1c düzeyi %6.9 un üzerinde bulunmuştur (4).

Sitagliptin ve saksagliptin gibi DPP IV inhibitörü ilaçların LADA'lı olgularda insülin salgı eksikliğini düzeltmede yararlı olduğunu gösteren ve LADA lı olgularda etkili olduğunu gösteren olgu sunumları ve çalışmalar vardır. Bununla beraber etki mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır.

Bu olguda hastanın yaşının 42 olması, BKİ'nin 25 kg/m² nin altında olması,

ailesinde diyabet öyküsünün bulunmaması, kan şekeri ayarının sağlanamaması, C-Peptid düzeyinin düşük olması ve tanıdan 6 aydan sonra insülin gereksinim duyması nedeniyle LADA olabileceği düşünüldü. Bu tanıyı desteklemek için diyabetle ilişkili otoantikorlar istendi. AntiGAD otoantikoru pozitif saptandı. Bu bulguların sonucu olarak olguya LADA tanısı konuldu, kullandığı ilaçlar ve karışım insülinleri kesilerek bazal- bolus insülin tedavisine başlandı.

KAYNAKLAR

1. Laugesen E ,Østergaard JA, Leslie RDG on behalf of the Danish Diabetes Academy Workshop and Workshop SpeakersLatent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertaintyDiabet. Med. 2015; 32:843–852
2. Parveen S , Khan M, Odigwe CC, Qureshi F, Iroegbu N Latent Autoimmune Diabetes of Adult Masquerading as Type2 Diabetes Mellitus J Med Cases. 2015;6:327-329
3. Leslie RD ,Palmer J Schloot NC, Lernmark A Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment Diabetologia 2016; 59:13–20
4. Pipi E, Marketou M, Tsirogianni A. Distinct clinical andlaboratory characteristics of latent autoimmune diabetesin adults in relation to type 1 and type 2 Diabetes Mellitus. World J Diabetes. 2014;5;505-510.

25 Yıllık Tip 1 Diyabet Öyküsüne Sahip Obez Tip 2 Diyabet Olgusu

Nur Sinem Şengöz Coşkun, Mehtap Evran Olgun**

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana*

41 yaşında kadın hasta, 25 yıl önce çok su içme, idrara çıkma ve kilo kaybı nedeniyle yapılan kan tetkikleri sonucu Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) tanısı almıştı. Takibinde adacık hücre antikor (ICA) pozitifliği olması sebebiyle intensif insülin tedavisi devam edilmişti. Öyküsünden daha önce hiç diyabetik ketoasidoz gelişmediği öğrenilmişti.

Tip 1 DM fizyopatolojisinde mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında ise non otoimmün beta hücre yıkımı söz konusudur. Beta hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları (ağır kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı) ortaya çıkmaktadır. Bu bireyler insülin eksikliği/yokluğu sebebiyle ketoasidoza yatkın olan bireylerdir.

Tip 1 DM tanısı için destekleyici olan çeşitli otoantikorlar bulunmaktadır. Kan-da düzeyleri ölçülebilen otoantikorlar Anti-GAD, ICA ve IAA'dır. Pozitif saptanan otoantikorlar çoğunlukla hastalığın birinci yılının sonunda negatifleşmektedir.

Tip 1 DM'ün tedavisinde mutlaka insülin kullanılmaktadır ve optimal uygulama şekli intensif insülin tedavisidir. İnsülin tedavisinin en sık yan etkisi hipoglisemi olmakla birlikte; tedavinin başlangıcında kaybedilmiş yağ ve kas dokusunun yeniden kazanılması, su ve tuz tutulumu olması ve glukozürinin azalmasına bağlı olarak birkaç kilo artışı beklenebilmektedir. Daha sonraki dönemlerde hipoglisemi korkusu ve dengesiz beslenme kilo artışının sürmesine neden olabilmektedir (1).

Hastada takiplerde artarak devam eden kilo alımı sebebiyle obezite, evre-3 diyabetik nefropati ve anjioplasti gerektiren koroner arter hastalığı gelişmişti. Düzenli takiplere gelmeyen hasta son poliklinik kontrolünde değerlendirildi. Kan testlerinde açlık kan şekeri (AKŞ) 339 mg/dl, HbA1c % 13.3, C-Peptid düzeyi 3.36 ng/ml (referans aralığı 0.9- 4.3) saptandı, diğer biyokimyasal ve hormonal parametreleri normal sınırlardaydı. Cushingoid görünümü (santral obezite, buffalo hump, aydede yüz) nedeniyle uygulanan 1 mg deksametazon

supresyon testi sonucunda supresyon gözlendi (serum kortizol düzeyi 0.84 mcg/dl saptandı).

Tip 1 Diyabetiklerde yapılan DCCT ve Tip 2 Diyabetiklerde yapılan UKPDS çalışmaları, makrovasküler ve özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin glisemik kontrol derecesi ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. HbA1c normale ne kadar yakın ise komplikasyon riski o derece düşüktür. Buna ilaveten obez ve nefropati gelişmiş diyabetikler, koroner arter hastalığı açısından da yüksek risklidir (1).

Morbid obezite ve kötü kontrollü diyabette fizyolojik hiperkortizolizm mevcuttur. Bu kişiler fenotip olarak Cushing Sendromu mevcut gibi görünse de, supresyon testlerine (1 mg ve/veya 2 gün 2 mg deksametazon supresyon testleri) yanıt alınabilmektedir (2).

C-Peptid beta hücre rezervinin en önemli göstergesidir. Tip 1 Diyabette C-Peptid düzeylerinin rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur. Ancak otoimmün diyabet formlarının Tip 2 Diyabetten ayrılmasında ve insülin tedavisi açısından değerlendirilecek Tip 2 Diyabet olgularının belirlenmesinde açlık ve uyarılmış C-Peptid düzeyleri ölçülebilir (1). Kan C-Peptid düzeyi > 2 ng/ml ise yeterli hücre rezervi olduğu söylenebilir. Ancak C-Peptid düzeyleri hiperglisemik koşullardan ve glukotoksisteden negatif olarak etkilenebilir. Eğer C-Peptid düzeyleri hiperglisemik koşullara rağmen yüksekse tedaviye yanıt açısından önem taşır (3).

Ailesinde Tip 2 DM öyküsü de tarifleyen hasta tüm bu bulgularla Tip 2 DM olarak değerlendirildi. MODY açısından genetik analiz planlandı. Tedavisi bu tanıyla yeniden düzenlenen hasta takibinde kilo kaybetti, kan şekeri profili iyileşti.

Tip 1 DM genellikle çocuklarda ve gençlerde görülmekle birlikte son yıllarda yetişkin yaşlarda saptanan Tip 1 DM olguları da artmaktadır. Tip 2 DM genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak son yıllarda yaşam tarzı değişiklikleri ve günlük aktivitelerdeki azalmalar nedeniyle obezite sıklığındaki artış olması sonucunda çocuk ve adolesan yaşlarında da sıklığı artmaktadır (3).

Tip 1 ve Tip 2 DM, klinik başlangıç şekilleri ve ilerleme süreçleri itibarıyla heterojen hastalıklardır. Geleneksel olarak Tip 1 Diyabetin, çocuk ve gençlerde akut hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başladığı, buna karşılık Tip 2 Diyabetin erişkinlerde hafif ve nispeten yavaş seyirli olarak başladığı kabul edilse de tanı sırasında bazı olgular bu ayırımı uymamaktadır, bu nedenle kesin tiplemenin yapılması başlangıçta zordur (1).

Oral antidiyabetik tedavi ile takip edilen 202 Tip 2 DM hastasında Tip 1 DM düşündürülen klinik ve immünolojik özelliklerin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların % 9.3'ünde ICA pozitif bulunmuş ve diyabet süresi daha kısa olanlarda ICA daha sık pozitif saptanmıştır ($p=0.02$). ICA varlığı ile yaş ve vücut ağırlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada ICA pozitif hastaların ICA negatif hastalardan -klinik olarak anlamlı olmasa da- daha yüksek bir oranının diyabet süresine bakılmaksızın Tip 1 DM düşündürülen bir veya daha fazla klinik bulguya sahip olduğu, ancak Tip 2 DM düşündürülen klinik özelliklerin ICA pozitif ve negatif hastalarda benzer oranda olduğu saptanmıştır (4).

P Pánczél ve arkadaşlarının (5) adacık hücresi antikorlarının oluşumunun klinik önemini değerlendirdikleri bir çalışmada; Tip 2 Diyabetik hastalar arasında ICA pozitifliği % 13 olarak saptanmış, bu pozitiflik kısa sürede ortaya çıkan insülin bağımlılığı ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, Tip 1 Diyabetik hastaların birinci derece non diyabetik akrabalarında ICA pozitifliği saptanan 23 bireyin 5'inde 2 yıllık bir gözlem sonucu diyabet geliştiği bildirilmiştir. Çalışmanın diğer önemli bir bulgusu olarak, 14 yıl içinde gestasyonel diyabet öyküsü olan 68 hastanın 10'unda ICA pozitifliği olduğu ve bunların 7'sinin Tip 1 Diyabet, 3'ünün de Tip 2 Diyabet hastası olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak insüline bağımlı olmayan diyabetlilerin daha sonra gelişebilecek insülin bağımlılığı taraması açısından, Tip 1 Diyabetik birinci derece akrabaları olan non diyabetik bireylerin olası diyabet gelişimi riski açısından ve doğumdan sonra gestasyonel diyabet grubunda Tip 1 DM taraması olarak adacık hücresi antikorlarının değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir (5).

Sonuç olarak, diyabetik olguların tip tayininde, hastaların klinik prezentasyon şekilleri (yaş, aile öyküsü, kilo durumu, koma öyküsü) yanı sıra otoantikorlar ve kişinin insülin rezervini gösteren C-Peptid ölçümleri mutlaka kullanılmalıdır. Teşhis sırasında tüm bu parametreleri düşünmek yanlış tanı ve tedavileri önleyebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, 2019.
2. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, 2018.

3. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, Türkiye Diyabet Vakfı, İstanbul, 2017.
4. Jennings AM, Spencer KM, Dean BM, Wilson RM, Bottazzo GF, Ward JD. Islet cell antibodies and insulin autoantibodies in patients treated with oral hypoglycaemic agents. *Diabet Med.* 1989;6(5):434-439.
5. Pánczél P, Külkey O, Luczay A, et al. Hasnyálmirigy-szigetsejt elleni antitestek vizsgálata a klinikai gyakorlatban [Detection of antibodies against pancreatic islet cells in clinical practice]. *Orv Hetil.* 1999;140(48):2695-2701.

Her Diyabetik Hastada Böbrek Hastalığı Proteinüriyle Gitmez

Feyza Bora, Gültekin Süleymanlar**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Antalya

Elli sekiz yaşında bayan hasta nefroloji polikliniğine hiçbir şikâyeti yokken kontrol amaçlı başvurdu. 10 yıldır Diabetes Mellitus (DM), 5 yıldır hipertansiyon (HT), 3 yıldır da bilinen kronik böbrek hastalığı mevcutmuş. 10 yıllık süreçte oral antidiyabetik (OAD) ilaçlarla kan şekeri regüleymiş. Hastanın son üç yılda (kronik böbrek hastalığı tanısı aldıktan sonra) daha önce kullandığı OAD ilaçlarla hipoglisemileri olması nedeniyle kullandığı OAD ilaç dozları azaltılmış. Diyabetik diyet ve az tuzlu beslenme uyumu iyi olan hastanın tedavisine 3 yıl önce valsartan (anjiyotensin II reseptör blokörü -ARB) ve tiyazidle kombine antihipertansif ilaç eklenmiş. Hastanın anjiyotensin II reseptör blokörü sonrası kreatinin değerlerinde % 20'lik bir artış görülmüş. Kan basıncı 130/80 mm/Hg civarında olan hastanın diyabetik retinopatisi de mevcut değilmiş. Hiç sigara içim öyküsü olmayan hastanın annesinde ve kardeşinde de DM tanısı mevcutmuş. Hasta 2 yıllık takipsiz dönem sonrası polikliniğimize başvurdu.

Hastanemize başvurusunda kan basıncı 120/80 mm/Hg Nabız:80/dk idi. Fizik muayenesinde patolojik bir bulgu mevcut değildi.

Laboratuvar testlerinde:

Kreatinin: 1,37 g/dl, Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH): 42,5 ml/dk

Sodyum:133 mEq/L Potasyum: 5 mEq/L Kalsiyum: 9,2 mg/dl Fosfor: 4,8 mg/dl

Bikarbonat: 19 mmol/L Mikroalbüminüri: 11,6 mg/g kreatinin

LDL: 126 (statin kullanmasına rağmen) ALT:24 U/L Albumin: 4 g/dl

Tam İdrar Tetkiği: Dansite:1012 1 eritrosit 1 beyaz küre

Spot idrarda total protein/ kreatinin:130 mg/mg HbA1c: % 6,4 idi.

3 yıl önceki kreatinin: 1,67 mg/dl, GFH: 45 ml/dk, ptürisi: 100 mg/mg, mikroalbuminüri: 15 mg/g kreatinin

Spot idrarda total protein/ kreatinini: 130 mg/mg HbA1c: % 5,5 idi.

Yeni yapılan Renal Doppler Ultrasonografisinde: Sağ böbrek~100 mm Sol böbrek~105 mm, parankim ekosu doğal, parankim kalınlığı bilateral~10-12 mm (hafif incelmış) Renal Doppler Ultrasonografisinde: Sağ ve sol ana renal arter akım hızı ve formu doğaldır. Sağ ve sol intrarenal sistolik akselerasyon ise normaldi.

Bu olgu sunumunda 10 yıllık DM, 5 yıllık HT öyküsü olan ve non-proteinürik kronik böbrek hastalığı (KBH) ile presente 58 yaşındaki bir kadın hastanın değerlendirmesi yapılmıştır. Diyabetik hastaların %20-40 sinde gelişen diyabetik nefropati (DN), persistan albüminüri (>300 mg/gün veya >300 mg/g Kr), yavaş ilerleyen GFH azalması ve hipertansiyon ile karakterize, yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalitesi olan bir klinik sendromdur. Proteinüriyle beraber giden klasik diyabetik nefropatinin dışında proteinüri olmadan ve renal hasara neden olabilecek diğer faktörlerin yokluğunda da diyabetik hastalarda nefropati olup zaman içinde böbrek fonksiyonlarında azalma görülebilir. Bizim hastamızda da, son 5 yılda steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımı ve bitkisel ilaç kullanımı olmayan, ilaç alerjisi öyküsü tarif etmeden yavaş tırmanış gösteren kreatininin yüksekliği, diyabetik nefropatinin proteinüri dışındaki mekanizmalardan kaynaklanabileceğini düşündürdü. Bizim hastamız gibi yaşlı Tip 2 Diyabet hastalarda, yavaş tırmanış gösteren kreatinin yüksekliği durumunda öncelikle nefrosklerozun (böbrek yetmezliği ve proteinüriyle giden arteriosklerotik vasküler hastalık) ayırıcı tanılar içinde olması gerekmektedir (1-4). Bu bozukluk genellikle böbrek biyopsisi yapılmadan diyabetik nefropatiyle ayırt edilemez. Renal arter stenozunda olduğu gibi nefroskleroz varlığında da renin anjiyotensin blokajı (RAS) yapan ilaç kullanımı sonrası renal otoregülasyonda kurulan dengenin bozulmasıyla plazma kreatininin değerinde artış olur. Bizim hastamızda ARB kullanımı sonrası kreatinin değerinde kabul edilebilir artış olması nefroskleroz olasılığını büyük olasılıkla dışladı. Kan şekerinin ve kan basıncının düzenli gitmesi, statin kullanımı da hastanın diyabetik nefropatinin ilerlememesi için hastanın değiştirebileceği faktörleri kontrol altına aldığı bir göstergesidir. Hastanın bu faktörleri kontrol altında olsa bile büyük bir ihtimalle genetik bir yatkınlıktan kaynaklanan GFH'da azalma yaratan bir durum mevcuttu.

Proteinürik kronik böbrek hastalığı olan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADEI) renoprotektif etkilerinin aksine, proteinürisi olmayan KBH hastalarında anjiyotensin inhibitörlerinin diğer antihipertansif

ajanlara göre daha yararlı olduğu gösterilmemiştir (5). Biz yine de hastamızda 3 yıl önce antihipertansif seçeneği olarak RAS blokajını düşünmüştük. Hastanın daha önce RAS blokajı almayıp KBH tablosuyla bize başvurması klasik diyabetik nefropatinin RAS blokajıyla kontrol altına alınması olasılığını da dışlamıştı. Hasta, kan basınçları kontrol altında izlediği için antihipertansif ilacını değiştirmek istememiş ve kontrollerine gelmemiştir. Rigalleau ve arkadaşlarının yaptığı nonproteinürik DM hasta grubu ve proteinürik DM hasta gruplarının karşılaştırıldıkları bir çalışmada nonproteinürik hasta grubunda proteinürik gruba göre kadın cinsiyet, daha az sigara içim öyküsü ve retinopati varlığıyla daha önceki kardiyovasküler olayların daha az görülüyor olduğu vurgulandı. Nonproteinürik gruba renal biyopsi yapılamadığı ve nonproteinürik grubun böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunması nedeniyle renal bozukluğun diyabetik nefropati dışında nedenlerden kaynaklanabileceği de belirtildi (6). Hastamız nonproteinürik diyabetik nefropati tanısıyla kronik böbrek hastalığında görülebilecek komplikasyonlar açısından Düşük Klirens polikliniğimizde izleme alınmıştır.

Diyabetik nefropati tanısı için idrar albümin atılımı şu an için kullanılan bir gösterge olsa da bazı Tip 2 DM hastalarda albuminüri ve/veya retinopati olmadan da, hastamızda olduğu gibi, GFH'da düşme görülebilir (7,8). Bu durumun mikroalbümin gelişmeden glomerüler bazal membranında yapısal değişikliklerin gerçekleşmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmekle (9,10) beraber bu hastalar için nefropati patogenezi halen tartışmalıdır. Olasılıklı klinik tablolar arasında etkili bir şekilde RAS blokajı yapılmış klasik diyabetik nefropati, hipertansif nefroskleroz, kolesterol mikroembolisi, renovasküler hastalık ya da tübulo-interstisyel fibrozis (11) ve akut böbrek yetmezliğinin düzelmeyen epizotları da (12) sayılabilir.

Tip 2 DM'lerde sıkı kan şekeri ve tansiyon kontrolüne rağmen %20-40 oranında hastada DN gelişir (13). Bu gerçek, mikroalbüminüri yerine diyabetik nefropatinin gelişmesinde tahmin edici başka biyobelirteçlerin araştırılması gerekliliğini ortaya koyuyor.

4 Değişkenli Modification of Renal Disease (MDRD) ile hesaplanan GFH, e-GFH >60 ml/dk olan kişiler için pek uygun olmayıp, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü ile hesaplanan GFH, e-GFH >90 ml/dk olan kişilerde daha uygundur (14-16). Yine de doğru formül kullanılsa bile diyabetik hastalarda hala GFH daha düşük hesaplanır (17,18). Yine Rigallaeau ve arkadaşları yaptığı çalışmada, proteinürik olmayan grupta MDRD ile hesaplanan e-GFH, referans isotopik ölçümlerle hesaplanan GFH ile proteinürik olan gruba göre daha doğru bir sonuç yakaladıklarını göstermişler (6). Nedeninin ne olduğu ise hala bilinmemektedir.

Başka bir biyobelirteç Sistatin C, hem nefropati progresyonu hem de GFH >60 ml/dk olan hastalarda erken DN için daha duyarlıdır (19-21). Glomerüler hasar belirteçlerinden transferrin, Tip IV kollajen, seruloplazmin ve fibronektin, tübüler hasar belirteçleri; nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), böbrek hasarı molekülü (KIM-1), N-asetil-beta-delta-glukozaminidaz (NAG), karaciğer tipi yağlı asit bağlayıcı proteinin (L-FABP), retinol bağlayıcı protein (RBP), B2 mikro-globulin, alfa1-makroglobulin, serbest hafif zincir ve oksidatif stres/enflamasyon belirteçleri; 8-okso-7,8-dihidro-2-deoksiguanozin (8-OHDG), pentosine, TNF- α , IL-6 ve vasküler endotelial faktörü (VEGF) (22) diyabetik nefropatinin (DN) erken saptanması için umut vaat eden biyobelirteçler olmasına rağmen mikroalbuminüri dışında rutin kullanıma giren bir biyobelirteç yoktur.

Hiperglisemi gerekli olmakla beraber renal hasarda tek başına sorumlu ajan olmayıp diğer faktörlerin de katkısının olduğu aşikârdır. DN patogenezindeki oksidatif stress (23), inflamasyon ve fibrozisin önlenmesi (24) yeni tedaviler için hedefler oluşturabilir. Bu tedavilerden bazıları ve sonuçları şunlardır:

Direkt renin inhibitörü olan aliskirenin ADEI veya ARB'lerle beraber kullanılması renal fonksiyonu korumanın yanında yan etki riskini arttırıyor (25). DN' de kullanımı için daha fazla veri gereklidir.

Bardoxolone metil, prostaglandin benzeri etkilere sahip olabilen bir antioksidan inflamatuvar modülatördür. Hayvan deneylerinde iskemik akut böbrek hasarında faydaları gösterilse de yapılan bir çalışmada kan basıncını ve albuminüriyi arttırmasıyla kardiyovasküler olaylarda artış yaptığı gösterildi (26).

Pentoksifilin, spesifik olmayan anti-inflamatuvar ajan olan fosfodiesteraz inhibitörüdür. Diyabetik nefropatide proteinüri üzerine pozitif katkıları olduğu küçük çalışmalarda gösterilse de (27-29) kullanımı için daha fazla veri, daha büyük çalışmalar gerekmektedir.

Piridoksamin, Vitamin B₆ ailesinden olup ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumunu inhibe ettiği, albuminüriyi, mezenjial genişlemeyi azalttığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (30). Yapılan bir çalışmada primer sonlanım da değişiklik yapmasa da subgroup analizinde, bazale yakın renal fonksiyonu olan hastalarda yararlı olabileceği gösterildi (31).

Diyabetik nefropatinin etiopatogenezindeki yolların inhibisyonuna yönelik yapılan bazı çalışmalar yeni ilaçların rutin uygulamaya girmesi yönünde yeni ufuklar açmaya çalışıyor. Bunlardan bazıları şunlardır; "Ruboxistaurin", selektif Protein kinaz C beta inhibitörüdür. Protein kinaz C, mezenjial matriks genişlemesine neden olan profibrotik mediatör oluşumuna sebep olur. Albuminüri açısından ruboxistaurin alan grupta azalma olsa da RAS blokörü alan gruba

göre fark tespit edilmedi (32). Bir diğeri ise antifibrotik özelliği olan, TGF- β üretimini inhibe eden ve serbest radikalleri temizleyen “perfinidine” nin GFH üzerine olumlu etkisi tespit edilmesine rağmen albüminüriye katkısı tespit edilemedi (33). Yine bir TGF- β salınımını azaltan, antifibrotik ajan olan “tranilast”ın 1 yıllık kullanımında da proteinüride bazal değerlere göre azalma tespit edilse bile standart tedavilere randomize edildiğinde son hedeflerde artış tespit edildi (34).

Sulodexide, TGF- β üretimini inhibe eden bir glukozaminoglikandır. Üriner protein atılımında ve serum kreatinininde anlamlı bir değişiklik yapmadığı erken sonlanan bir çalışmada gösterildi (35).

Vitamin C ve E kullanımı, proteinüride azalmanın yanında açlık glukozu ve sistolik ile diyastolik kan basıncını azalttığı gösterildi (36,37).

Aldoz redoktaz, polyol yolağında bir hız kısıtlayan enzimdir. Bazı suda çözünür karboksilik asitleri üretilmiştir (38). Bunlardan “epalrestat” Çin ve Hindistan’da onaylanmış Japonya’da piyasaya sürülmüştür (39). DN için ümit vaat eden tedavi olmasına rağmen düşük doku penetrasyonu ilacın biyoyararlılığını kısıtlayan bir dezavantajdır.

Başka bir hedef de oksidatif stress ve reaktif oksijen türleri üretiminin azaltılmasıdır. Bu hedef, NOX enzim ailesinin aktivitesini inhibe edilmesiyle olabilir. Böbrekte eksprese edilen, myofibroblast aktivasyonu ile glomerül ve tubüllerdeki doku fibrozisini ayarlayan NOX-4, ideal terapötik hedef olabilir (40).

Diğer tipik proteinüriyle giden DN’li hastalar gibi kan şekeri ve kan basıncının regülasyonunu sağlamak, lipid kontrolü, yaşam tarzı değişiklikleri hedeflerimiz arasında olmalıdır. Bu grup hastalarda, renal sağkalım açısından böbreğe zarar verecek faktörlerin de farkında olup, şimdilik rutinde kullandığımız e-GFH ile hasta takibi yapılmalıdır. Bu bilgiler ışığında DN tedavisi ile ilgili olarak kat edilecek daha çok yolun olduğu apaçık ortadadır.

KAYNAKLAR

1. Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. Am J Kidney Dis 1996; 27:167.
2. Gambaro V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. J Am Soc Nephrol 1993; 3:1458

3. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 Diabetes Mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:713.
4. Myers DI, Poole LJ, Imam K, et al. Renal artery stenosis by three-dimensional magnetic resonance angiography in type 2 diabetics with uncontrolled hypertension and chronic renal insufficiency: prevalence and effect on renal function. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:351.
5. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1959.
6. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Beauvieux MC, Barthe N, Chauveau P, Combe C, Gin H. Normoalbuminuric renal-insufficient diabetic patients: a lower-risk group. *Diabetes Care*. 2007 Aug;30(8):2034-9. Epub 2007 May 7.
7. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients is associated with more diabetic lesions. *Diabetes* 2003;52:1036–40.
8. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:195–200
9. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int* 2010;77:57–64.
10. Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in non-proteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes* 1994;43:1358– 64.
11. Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion. *Diabetes*. 1992 May;41(5):581-6.
12. Dwyer JP, Lewis JB. Nonproteinuric diabetic nephropathy: when diabetics don't read the textbook. *Med Clin North Am*. 2013 Jan;97(1):53-8. Epub 2012 Nov 27.
13. Ahmad J. Management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Oct-Dec;9(4):343-58.

14. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft–Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1003–9.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2010;150:604–12.
16. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55:622–7.
17. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft–Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar;16(3):763–73. Epub 2005 Jan 19.
18. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Chauveau P, Combe C, Gin H. The Mayo Clinic quadratic equation improves the prediction of glomerular filtration rate in diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Mar;22(3):813–8. Epub 2006 Nov 24.
19. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1404–12.
20. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61:1453–61.
21. Hong CY, Chia KS. Markers of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complic* 1998;12:43–60.
22. Currie G, McKay G, Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: present and future. *World J Diabetes* 2014;5:763–76.
23. Singh DK, Winocour P, Farrington K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:176–84.
24. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, García-Peírez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:327–40.

25. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2204
26. Chin MP, Reisman SA, Bakris GL, et al. Mechanisms contributing to adverse cardiovascular events in patients with type 2 Diabetes Mellitus and stage 4 chronic kidney disease treated with bardoxolone methyl. *Am J Nephrol* 2014; 39:499.
27. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:220.
28. Perkins RM, Aboudara MC, Uy AL, et al. Effect of pentoxifylline on GFR decline in CKD: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:606.
29. Goicoechea M, García de Vinuesa S, Quiroga B, et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory parameters in chronic kidney disease patients: a randomized trial. *J Nephrol* 2012; 25:969.
30. Williams M, Bolton W, Khalifah R, Degenhardt T, Schotzinger R, McGill J. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. *Am J Nephrol* 2007;27:605–14.
31. Lewis EJ, Greene T, Spitalewiz S, Blumenthal S, Berl T, Collaborative Study Group. et al. Pyridoxamine in type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:131–6.
32. Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, McGill JB, Hu K, Anderson PW. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2686–90.
33. Sharma K, Ix JH, Mathew AV, Cho M, Pflueger A, Dunn SR, et al. Pirfenidone for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1144–51.
34. Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, Pont'uch P, Hertlova' M, Olsovsky J, et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: The DINAS Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1615–25.
35. Packham DK, Wolfe R, Reutens AT, Berl T, Heerspink HL, Rohde R, et al. Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:123–30.

-
36. Farvid MS, Homayouni F, Amiri Z, Adelmanesh F. Improving neuropathy scores in type 2 diabetic patients using micronutrients supplementation. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:86–94.
 37. Farvid MS, Jalali M, Siassi F, Hosseini M. Comparison of the effects of vitamins and/or mineral supplementation on glomerular and tubular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2458–64.
 38. Dvornik E, Simard-Duquesne N, Krami M, Sestanj K, Gabbay KH, Kinoshita JH, et al. Polyol accumulation in galactosemic and diabetic rats: control by an aldose reductase inhibitor. *Science* 1973;182:1146–8.
 39. Ramirez MA, Borja NL. Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacother: J Hum Pharmacol Drug Ther* 2008;28:646–55.
 40. Sedeek M, Callera G, Montezano A, Gutsol A, Heitz F, Szyndralewicz C, et al. Critical role of Nox4-based NADPH oxidase in glucose-induced oxidative stress in the kidney: implications in type 2 diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal* 2010;299:F1348–58.

Kalkaneus Kırığının Eşlik Ettiği Diyabetik Ayak Ülserleri Serisi

*Barış Karagün *, Mehtap Evran*, Tamer Tetiker**

**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana.*

Diyabetik ayak ülserleri, nöropati ve vasküler hasar sonucu ortaya çıkan iskemi zemininde gelişen diyabetin ciddi bir komplikasyonudur. Diyabetik ayak ülserlerinin sıklıkla osteomyelit eklenmektedir. Spontan kalkaneus kırıkları travma öyküsü olmadan diyabetik ayak ülserlerine eşlik edebilmektedir ve bu kırıkların tedavisinde medikal tedaviyi takiben sıklıkla amputasyona gidilmektedir. Eşlik eden osteomyelit, yetersiz periferik arteriyel dolaşım ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) amputasyona gidişi hızlandıran etkenlerdir¹. Biz burada kalkaneus kırığının eşlik ettiği diyabetik ayak ülseri tanılı üç olgumuzu sunacağız.

Olgu 1 : 54 yaşında 17 yıldır tip 2 Diabetes Mellitus (T2 DM) tanısı olan hasta kliniğimize sol topukta bulunan ülser nedeni ile başvurdu. Hastanın kreatinin: 0.75mg/dl, Alanin amino transferaz (ALT): 18U/L, Aspartat aminotransferaz (AST): 17U/L, kalsiyum(Ca): 8.7mg/dl, albumin: 3.9g/dl, hemoglobinA1c (HbA1c): %10.3 olarak saptandı. Direkt ayak grafisinde ülsere eşlik eden kalkaneus kırığı tespit edildi (Resim 1). Hastaya ayak ülserinden kültür alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi, kan glukozu regülasyonu amacı ile intensif insülin tedavisi başlandı. Alt ekstremitte doppler ultrasonografik (US) incelemede anlamlı arteriyel obstruksiyona rastlanmadı. Hasta multidisipliner diyabetik ayak ülseri konseyinde değerlendirildi. Ayaktaki ülsere lokal debritleme yapıldı ve ülserin klinik takibinde Vacuum-Assisted Closure (VAC) uygulandı. Takipinde enfeksiyon bulguları da gerileyen hastaya plastik ve rekonstruktif cerrahi tarafından flep onarım ameliyatı yapıldı. Hastanın tedavisin devamı ve takibi multidisipliner olarak devam etmektedir.

Resim 1. Olgu 1



Olgu 2: 24 yaşında 10 yıldır tip 1 Diabetes Mellitus (T1 DM) tanısı olan hasta kliniğimize sol topukta bulunan ülser nedeni ile başvurdu. Hastanın kreatinin: 0.97mg/dl, ALT: 19U/L, AST: 12U/L, Ca: 8.9mg/dl, albumin: 3.7 g/dl, HbA1c: %7.7 olarak saptandı. Alt ekstremitte doppler US incelemede anlamlı arteriyel obstruksiyona rastlanmadı. Direkt ayak grafisinde ülsere eşlik eden kalkaneus kırığı tespit edildi (Resim 2). Hastaya ayak ülserlerinden kültür alındıktan sonra ampirik antibiyoterapi başlandı. Kan glukozu regülasyonu sağlandı. Ayak ülserine lokal debritleme yapıldı. Takiplerinde enfeksiyon bulguları gerileyen ve ülseri iyileşen hastanın stabil kalkaneal kırığı takip edilmek üzere taburcu edildi.

Resim 2. Olgu 2



Olgu 3: 44 yaşında 15 yıldır T2 DM tanısı olan hasta kliniğimize sol topukta bulunan ülser nedeni ile başvurdu. Kötu kokulu ve nekroza ülseri olan hastanın fizik muayanesinde nabızları palpe edilemedi. Direkt ayak grafisinde ülsere eşlik eden kalkaneus kırığı tespit edildi (Resim 3). Hastanın kreatinin: 0.92mg/dl, ALT: 13U/L, AST: 12U/L, Ca: 9.1mg/dl, albumin: 3.7g/dl, HbA1c: %7.5

olarak saptandı. Kültür alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Kan glukoza regülasyonu sağlandı. Alt ekstermite doppler US'de anterior ve posterior tibial arterde dolaşımı bozan obstrüksiyonlar saptandı. Hasta diyabetik ayak konseyinde değerlendirildi ve diz altı amputasyon kararı alındı. Diz altı amputasyon yapılan ve takiplerinde enfeksiyon parametreleri gerileyen hasta poliklinik kontrolü önerisi ile taburcu edildi.

Resim 3. Olgu 3



Diyabetik ayak ülserleri uzun hastane yatış süresi gerektiren ve amputasyonlara sebep olan diyabetin major bir komplikasyonudur. Etyoloji de major parametre nöropati iken periferik damar hastalıkları, ayak deformiteleri ve enfeksiyonlar da önemli diğer etkenlerdir². Özellikle açık kalkaneus kırıkları, enfeksiyon, osteomyelit ve bunu takip eden amputasyon ile komplike hale gelebilmektedir³. Diyabetik hastalarda spontan kalkaneal kırıklar belirgin bir travma olmadan, bazen diyabetik ayak ülserlerine eşlik edebilmektedir¹. Genel olarak, kalkaneal kırıklar tarsal kırıklarının en yaygın şekli olup yaklaşık olarak bu kırıkların %60'ını ve toplam kırıkların %1-2'sini oluşturmaktadır⁴. Azalmış kemik yoğunluğu, KBY, sekonder hiperparatiroidizm, avasküler nekroz, sigara, bazı ilaçlar (glitazonlar, kortikosteroidler) ve malnutrisyon gibi faktörler diyabetli hastalarda spontan kalkaneus kırıklarına yatkınlık oluşturabilmektedir⁵.

Kalkaneus kırıkları görüntülenmesinde ilk adım ayağın antero-posterior, lateral ve oblik radyografileri ve kalkaneusun aksiyel radyografisi olmalıdır⁶. Kalkaneal kırıklarda eklem yüzeylerinin, özellikle arka yüzeyinin tutulumu, tedaviyi yönlendiren ve prognozu etkileyen ana faktördür¹.

Burada sunduğumuz olgulardan ikisinde, ülserler iyileşmesine rağmen stabil olarak devam eden kalkaneus kırıkları takip edilmeye devam edilmiş, fakat bir olgumuzda ise kalkaneus kırığı diz altı amputasyon ile sonuçlanmıştır.

Sonuç olarak, spontan kalkaneus kırıkları diyabetik hastalarda travma olmaksızın gerekleŖebilen ve diyabetik ayak ülserlerine eŖlik edebilen önemli bir morbitide sorunudur. Spontan kalkaneus kırıkları diyabetik ayak ülserli hastalarda erken amputasyonlara sebep olabilmektedir. Topukta diyabetik ayak ülseri ile gelen hastalarda mutlaka kalkaneal kırık varlığı araŖtırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Evran M, Sert M, Tetiker T, AkkuŖ G, Biçer S. Spontaneous calcaneal fracture in patients with diabetic foot ulcer: Four cases report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2016 Jul 16;4(7):181-6. doi: 10.12998/wjcc.v4.i7.181.PMID:27458594.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Compression Therapy in Diabetic Foot Ulcer Management: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. CADTH Rapid Response Reports 2014; October [PMID: 25411661].
3. Chantelau E, Richter A, Ghassem-Zadeh N, Poll LW. “Silent” bone stress injuries in the feet of diabetic patients with polyneuropathy: a report on 12 cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127: 171-177 [PMID: 17216478 DOI: 10.1007/s00402-006-0271-x].
4. Clare MP, Sanders RW. Fractures and dislocations of the calcaneus. In Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown C, Tornetta P, eds. *Rockwood and green’s fractures in adults* 6th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 2293-336.
5. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 427-444 [PMID: 17068657 DOI: 10.1007/ s00198-006-0253-4].
6. Kathol MH, el-Khoury GY, Moore TE, Marsh JL. Calcaneal insufficiency avulsion fractures in patients with Diabetes Mellitus. *Radiology* 1991; 180: 725-729 [PMID: 1871285 DOI: 10.1148/ radiology.180.3.1871285].

Dişeti iltihabı (periodontitis) kan şeker regülasyonunu olumsuz etkiler

Sibel Başçıl

Başkent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Periodontoloji Kliniği

61 yaşında erkek hasta son bir yıldır kontrol edilemeyen yüksek kan glukoz seviyeleri nedeni ile endokrinoloji ve metabolizma polikliniğine başvurmuştur. 44 yaşında Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı almış ve düzenli takipte olduğunu ifade eden hasta gliclazide 60 mg sabah ve metformin 1000mg sabah-akşam almakta iken, kan şeker regülasyonu sağlanamaması nedeni ile tedavisine akşam 14 ünite İnsülin glargine eklenmiştir. Takipte kontrollü olarak bazal insülin dozu 36 üniteye çıkarılan ve gliclazide dozu arttırılan hastanın, bu tedavi ile de açlık kapiller glukozunun 150-200 mg/dl arası, tokluk glukozunun ise 250-300 mg/dl civarı seyrettiğini belirtmektedir. İkili veya çoklu insülin tedavisini kabul etmeyen hastanın bir yıl önce HbA1c düzeyi % 7,3 iken en son bakılan HbA1C seviyesi % 9,2 olarak gelmiştir.

	HbA1C	Açlık Kapiller Glukozu	Post-prendiyal Kapiller glukozu	Tedavi
1 yıl önce	% 7,3	110-120 mg/dl	150-200 mg/dl	Giclazide 60mg Metformin 2000mg
Yeni	% 9,2	170-200 mg/dl	250-300 mg/dl	Gliclazide 120mg Metformim 200mg Glargin İnsülin 36Ü

Bilinen diyabetik periferik nöropatisi olan ve başka kronik diyabetik komplikasyonu olmayan, sigara içmeyen ve ek ilaç kullanım öyküsü olmayan hastanın anamnezi derinleştirildiğinde son 1 yıldır özellikle üst çene ön bölgede devamlı ağrı şikayeti olduğu öğrenilmiştir.

Ağız sağlığındaki bir patolojinin kan şeker regülasyonunu bozabileceği düşüncesi ile hasta diş hekimliği bölümüne refere edilmiştir (1-4). Oral diyagnoz bölümünde değerlendirilen ve dişeti iltihabı olduğu tesbit edilen hasta periodontoloji kliniğine konsülte edilmiştir.

61 yaşındaki erkek, Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı ile izlenen ve kan şeker regülasyonu sağlanamayan hasta üst çene ön bölgede ağrı ve dişeti iltihabı şikayeti ile periodontolog tarafından değerlendirilmiştir. Periodontal muayenede periodontal cep derinlikleri, kanama indeksi ve dişlerde mobilite ölçümleri yapılmıştır. Radyolojik değerlendirmede kemik yıkımları tespit edilmiş, kronik periodontitis tanısı konmuştur. Hastanın şikayeti olan sağ üst çene kanin diş buccal bölgede periodontal apse bulgulanmıştır.

Hastaya başlangıç periodontal tedavisi diştaşı temizliği, derin kök yüzey kazıma ve düzeltme işlemleri ile birlikte hastanın şikayeti olan sağ üst çene kanin bölgesine periodontal cerrahi, flap operasyonu uygulanmıştır .

Tedaviden 6 hafta sonra hastanın şikayetleri geçmiş, periodontal dokularda iyileşme görülmüştür. 3-6 ay kontrolleri ve destekleyici periodontal tedaviler ile hastalık kontrol altında tutulmuştur. Hastanın bu güne kadar periodontal durumu stabil ve kontrolleri devam etmektedir.

Hastanın bu süreçte kan şeker regülasyonu düzelmiş, bazal insülin dozu progresif azaltılarak kesilmiştir. Bazal insülin ihtiyacı kalmayan hasta gliclazide 60mg ve metformin sabah- akşam 1000 mg ile açlık kapiller glukozu 100-120 mg/dl, post-prandiyal glukozu ise 140-170 mg/dl arası seyretmektedir. Periodontal tedavi sürecinde HbA1C seviyesi progresif düşmüş ve perirodontitis tedavi edildikten sonra kontrol HbA1c düzeyi % 6,8 seviyelerine düşmüştür.

	HbA1C	Açlık Kapiller Glukozu	Post-prendiyal Kapiller glukozu	Tedavi
1 yıl önce	% 7,3	110-120 mg/dl	150-200 mg/dl	Giclazide 60mg Metformin 2000mg

Yeni	% 9,2	170-200 mg/dl	250-300 mg/dl	Gliclazide 120mg Metformim 200mg Glargin İnsülin 36Ü
-------------	--------------	----------------------	----------------------	---

Kan şeker regülasyonunu etkileyen en önemli ve en sık etmen enfeksiyonlardır. Diabetes Mellitus hastalarında kan şeker seviyelerinin kronik olarak yüksek seyretmesi sistemik ve bölgesel savunma mekanizmalarını bozar ve organizmaların enfeksiyonlara yatkınlığının artmasına sebep olur. Kan glukoz regülasyonunda bozulma enfeksiyonlara yatkınlığa sebep olabileceği gibi, ortaya çıkan enfeksiyon/inflamasyon da kan şeker regülasyonunun daha da bozulmasına neden olur. Kısır döngü içinde glisemik regülasyonu sağlamak zorlaşır ve genellikle çoklu insülin tedavilerine ihtiyaç duyulur. Altta yatan enfeksiyöz ve/veya inflamatuvar patolojinin tedavisi ile bu kısır döngü kırılabilir ve glukoz regülasyonu daha rahat sağlanabilir (5-7).

Diabetes Mellitus hastalarının takibinde, özellikle ani veya progresif yükselen kan şekeri ve insülin direnci gelişmesi söz konusu olduğunda enfeksiyon odağı araştırılmalıdır. Toplumda üst solunum ve idrar yolu enfeksiyonları yaygındır. Bu nedenle metabolik regülasyonu sağlanamamış Diabetes Mellitus vakalarını değerlendirirken anamnezde boğaz ağrısı, burun akıntısı, öksürük, balgam ve dizüri mutlaka sorgulanmalıdır ve uygun baş boyun muayenesi ile gerekli görülürse boğaz kültürü, idrar kültürü yapılmalıdır. Bu enfeksiyonların tanısını koymak oldukça kolaydır. Rutin anamnez ve muayenede tesbit edilebilen bir enfeksiyon odağı bulanamadığı takdirde klinik olarak nisbeten sessiz seyredebilen ve kronik inflamasyona yol açarak insülin direncine sebep olan diğer durumlar düşünülmelidir. Bunlar arasında klinik olarak gürültülü olmayan bağ dokusu hastalıkları, kardiyovasküler problemler ve ağız içi enfeksiyonları akla gelmelidir (5-7).

Periodontitis yani dişeti iltihabı da özellikle ülkemizde oldukça sık görülen inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal hastalıklar dişeti iltihabı (gingivitis) ile başlar. Gingivitis tedavi edilmediği takdirde periodontitise ilerleyerek dişeti ve dişlerini destekleyen bağ dokusu ve alveol kemiğinin de hasar görmesine neden olur. Hastalığın ileri evrelerinde bağ dokusu ve alveoler kemik kaybı ile birlikte diş kayıpları başlar ve çekim gerekebilir. Erişkinlerde diş kayıplarının yaklaşık %70'inden periodontal hastalıklar sorumludur. Özellikle sigara içenlerde, ağız hijyenine özen göstermeyenlerde ve Diabetes Mellitus hastalarında sık görülür. Diabetes Mellitus hastalarının klinik seyrinde kötü glisemik kontrol, periodontitis seyrini olumsuz etkilediği gibi, periodontal dokuda hasarın ilerlemesi de kan glukoz regülasyonunun bozulmasına sebep olur (8-11).

Bu bağlamda Diabetes Mellitus vakalarının klinik takibinde, iyi bir anamnez ile ağız içi problemlerinin varlığını sorgulamak ve özellikle periodontitis gibi toplumda sık görülen lokal enfeksiyöz/inflamatuvar hastalığı tesbit ederek tedavisini planlamak oldukça önemlidir ve rutin pratiğimizde mutlaka yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, López R. Nascimento GG, et al. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol.* 2018 Jul;55(7):653-667
2. Polak D, Shapira L. Polak D, et al. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol.* 2018 Feb;45(2):150-166.
3. Botero JE, Rodríguez C, Agudelo-Suarez AA. Botero JE, et al. Periodontal treatment and glycaemic control in patients with diabetes and periodontitis: an umbrella review. *Aust Dent J.* 2016 Jun;61(2):134-48.
4. Mauri-Obradors E, Merlos A, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, López-López J, Viñas M. Mauri-Obradors E, et al. Benefits of non-surgical periodontal treatment in patients with type 2 Diabetes Mellitus and chronic periodontitis: A randomized controlled trial.
5. Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, Lal G, Nguyen T, To K, Venketaraman V. Ferlita S, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Altered Immune System Leading to Susceptibility to Pathogens, Especially Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Med.* 2019 Dec 16;8(12):2219.
6. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Gupta S, et al. Infections in Diabetes Mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am.* 2007 Sep;21(3):617-38.
7. Tierney MR, Baker AS. Tierney MR, et al. Infections of the head and neck in Diabetes Mellitus. *Infect Dis Clin North Am.* 1995 Mar;9(1):195-216.
8. American Academy of Periodontology-Position paper. Parameter on Chronic Periodontitis With Slight to Moderate Loss of Periodontal Support. *J Periodontol* 2000; (supplement)71:853-855.
9. American Academy of Periodontology-Position paper. Parameter on Chronic Periodontitis With Advanced Loss of Periodontal Support. *J Periodontol* 2000;(supplement)71: 856-858.

10. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Kocher T, et al. Periodontal complications of hyperglycemia/Diabetes Mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol 2000*. 2018 Oct;78(1):59-97.
11. Graves DT, Ding Z, Yang Y. Graves DT, et al The impact of diabetes on periodontal diseases. . *Periodontol 2000*. 2020 Feb;82(1):214-224.

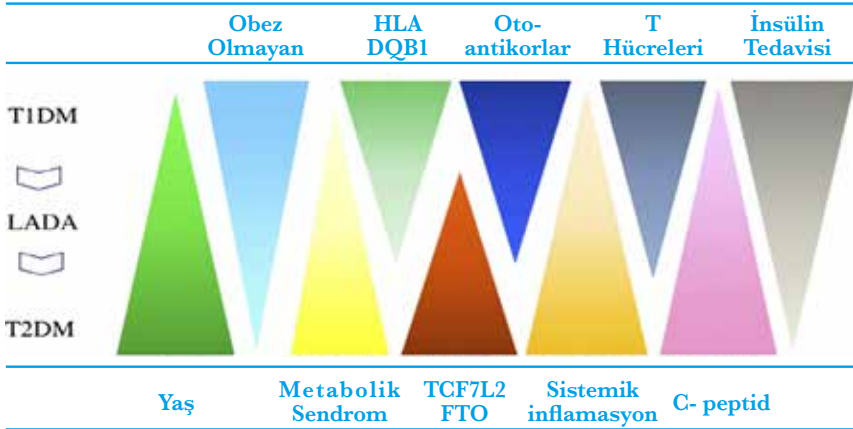
Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişikliği ile Başarı İçin Her Zaman Bir Ümit Vardır

Aytekin Oğuz, Ayşe Erbakan*, Miraç Vural Keskinler**

** İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Diyabet Ünitesi, İstanbul*

Tip 2 Diyabet altta yatan farklı patofizyolojik faktörleri, eşlik eden komorbiditeleri ve komplikasyonları ile kompleks bir hastalıklar grubunu oluşturmaktadır.

Diyabetin sınıflandırılması ve değerlendirilmesinde başlangıç yaşı, obezite veya metabolik sendromun olup olmaması, genetik yatkınlık, immün değişiklikler, C-Peptid salgısı ve insülin tedavisinin gerekliliğine dayalı bir sistem kullanılmaktadır. Obez olmayan, pozitif genetik testleri, otoantikorları ve immün yanıtı gözlenen hastalar beraberinde insülin tedavisi ihtiyaçları ile Tip 1 Diyabet olarak değerlendirilirken, ileri yaş, obezite varlığı, sistemik inflamasyon ve yüksek C-Peptid seviyeleri Tip 2 Diyabete daha çok uymaktadır. LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults –yetişkinlerde görülen otoimmün diyabet) bu iki tipin dışında bir grubu oluşturur. (Şekil-1)(1) Bazı hastalarda net olarak diyabetin tipini belirlemek kolay olmamaktadır. Bir Tip 2 DM hastasında Tip 1 DM özellikleri görülebilirken, Tip 1 DM' li bir başka hastada obezite ile ilişkili insülin direnci saptanabilir. Bu durum diyabetin kategorize edilmesinde ve tedavi seçimlerinde zorluklara yol açmaktadır. Efektif bir tedavi için her hastanın bireysel değerlendirilmesi ve hiperglisemiye yol açan patofizyolojik mekanizmalar gözönüne alınarak tedavi planlarının yapılması gereklidir.



Şekil-1. Farklı diyabet formları ile ilişkili faktörlerin çeşitliliğinin kalitatif görünümü. (Leslie ve ark)

Diyabet tedavisinde amaç mikro ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi ve mortalitenin azaltılmasıdır. Bu amaca giden yolda en önemli başarı kriteri hipoglisemilere ve ağırlık artışına yol açmadan optimal glisemik regülasyonun sağlanmasıdır. Aşağıdaki olgu üzerinden Tip 2 Diyabetin tedavisinde sık karşılaşılan bir durum tartışılacaktır.

58 yaşındaki erkek hasta evde kan şekeri ölçümlerinin yüksek seyretmesi şikayeti ile Mart 2016’ da diyabet polikliniğimize başvurdu. Hastanın anamnezinde 9 sene önce konulmuş Tip 2 Diyabet ve hipertansiyon tanıları vardı. Tedavisine öncelikle oral antidiyabetiklerle başlanmış, kan şekeri regülasyonunun sağlanamaması üzerine bazal insülin tedavisi olarak insülin detemir eklenmiş, kan şekeri göre insülin dozu düzenlenmiş. Kan şekeri ölçümlerinde o dönem düzelme görülmesine rağmen tekrar yükselmeler başlamış. Beraberinde kilo artışı olmuş. Hasta başvuru sırasında vildagliptin+ metformin 50 mg/850 mg 2x1 ve insülin detemir 2x18 Ü kullanıyordu. Hastanın kan basıncı nebivolol 5 mg ve losartan+ hidroklorotiyazid ile kontrol altındaydı.

Hastanın değerlendirilmesinde;

Vücut kitle indeksi (VKI): 32 kg/m²

Bel çevresi: 107 cm

KB: 130/80 mmHg

Hemoglobin: 14 g/dl

Açlık glukozu: 189 mg/dl

Kreatinin: 0.8 mg/dl

ALT: 20 U/L

HDL-K: 35mg/dl, LDL-K: 123 mg/dl, TG: 178 mg/dl

İdrarda protein/kreatinin: 114 mg/g

HbA1c: %10

C-Peptid: 2.04 ng/mL idi.

Hastanın bel çevresinin artmış olması, diyabet ve hipertansiyon varlığı, trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü bulguları metabolik sendromun varlığını göstermektedir (Tablo-1). C-Peptid seviyesinin düşük olmaması endojen insülin salgısının varlığını yansıttığının yanı sıra, Tip 2 Diyabet tanısını da desteklemektedir.

Tablo-1. IDF ve AHA/NHLBI konsensusuna göre metabolik sendrom tanı kriterleri.(2)

Ölçüm	Kesme değerler
Artmış bel çevresi	Topluma ve ülkeye özgü tanımlama
Trigliserit yüksekliği	≥ 150 mg/dl veya tedavi altında olmak
Düşük HDL	E <40 mg/dl, K <50 mg/dl veya tedavi altında olmak
Yüksek kan basıncı	SKB ≥ 130 mmHg ve/veya DKB ≥ 85 mmHg veya tedavi altında olmak
Yüksek açlık glukozu	≥ 100 mg/dl veya diyabet tedavisi altında olmak

Metabolik sendromda görülen obezite ile ilişkili insülin direnci Tip 2 Diyabet tedavisindeki temel hedeflerden birisidir. Yaşam tarzı değişiklikleri başlangıç noktasını oluşturur ve diyabet öncesi dönemden başlamak üzere tüm süreç boyunca tedavinin en önemli basamağıdır. Hastamızda da VKI ve bel çevresinin düşürülmesi ilk hedefimiz oldu.

Yaşam tarzı önerilerinin yanı sıra, hiperglisemi tedavisinde seçilecek ilaçlar da insülin direnci ve obezite üzerine etkileri yönünden değerlendirilmelidir. Hedef HbA1c değerlerine ulaşırken, kullanılan ajana bağlı kilo artışı ve hipoglisemilerden kaçınılmalıdır.

Kilo kaybının Tip 2 Diyabette glisemi kontrolünde bilinen olumlu etkilerinin ötesinde, tek başına normoglisemiye dahi sağlayabileceği yönünde veriler bulunmaktadır. Taylor ve arkadaşlarının çalışmasında diyabet yaşı 4 seneden az olan 11 obez Tip 2 Diyabet hastasına 8 hafta boyunca 600 kcal' lik bir diyet verildiğinde, magnetik rezonans görüntülemesiyle pankreasta başlangıçta saptanan yağlanmanın anlamlı bir şekilde %8 den %6' ya inmiş olduğu gözlenmiştir (3). Bulguları, pankreastaki yağlanmanın β hücrelerinde insülin yapılmasını inhibe ettiği ve düşük kalorili diyetin bu fazla yağdan kurtulmayı sağladığı yönündeydi. Diyet tedavisi sonlandırıldıktan 3 ay sonraki değerlendirmede 11 hastanın 7' sinde normoglisemi devam etmekteydi. Diyabet yaşı daha ileri olanlar ve insülin kullananların da dahil edildiği Steven ve arkadaşlarının çalışmasında (4) 30 hastaya 8 hafta boyunca 700 kcal' lik diyet uygulanmıştır. Önceki çalışmadan farklı olarak 8. haftadan sonra bireysel ve yoğun diyet programı ile devam edilen bu çalışmanın 6. ayının sonunda 13 hastanın tedavisiz normoglisemik kaldıkları görülmüştür. Bu pilot çalışmalar iyi bir kilo takibiyle diyabetin neredeyse geri döndürülebilecek bir hastalık olduğunu göstermesinin yanı sıra, diyabet tedavisinde kilo artışının ne kadar tehlikeli olabileceğini ve β hücre fonksiyonu üzerinde potansiyel olumsuz etkilerini ortaya koymaktadır.

Kullanılacak farmakojik ajanları seçerken kilo üzerine etkisi kadar önemli diğer konu ise hipoglisemiye yol açma potansiyelleridir. Morbidite ve mortalite üzerine yapılmış olan 3 büyük çalışma bunun önemini vurgulamaktadır. ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) çalışmasında (5) Kuzey Amerika ve Kanada' dan alınan 10 000 hasta 8 yıl takibi planlanmıştı. Hastaların yarısında HbA1c hedefi %6, diğer yarısında ise %7.5 idi. Avustralya' da yapılan, 6 yıl süren ve 11 140 hasta alınan ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) çalışmasındaki (6) HbA1c hedefleri ise %6.5 ve %7 iken VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) çalışmasında (7) bulunan 2000 hastanın tedavi kollarında HbA1c hedefleri %6 ve %8-9 idi. Bu üç çalışmada "intensif" diyabet tedavisi ile "konvansiyonel" diyabet tedavisi karşılaştırılarak daha yoğun bir tedavi ile kalp-damar hastalıklarında azalma sağlanması hedeflenmiştir. Beklenenin aksine, daha düşük hedefler morbidite ve mortalitede ek bir fayda sağlamadığı gibi ACCORD çalışmasının ara değerlendirmesinde mortalite artışı olduğunun görülmesi üzerine çalışmanın glisemi kolu erken sonlandırılmıştır (257'ye karşı 203). Dikkat çekici bir nokta, daha düşük hedeflere ulaşılması için çoklu ilaç kullanımının kilo artışıyla paralel gitmesidir. Özellikle ACCORD çalışmasında %30 hastada 10 kg'un üzerinde kilo artışı görülmüştür. VADT çalışmasının önemli sonuçlarından biri ise son 3 ay içinde ağır hipoglisemi geçiren hastalarda kardiyovasküler olay geçirme riskinin anlamlı olarak arttığının gösterilmesidir. Düşük HbA1c hedeflerine ulaşmaya çalışırken gelişen semptomatik hipoglisemilerin yanı sıra semptomsuz 'sessiz' hipoglisemilerin de bu olumsuz

sonuçlara katkısı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmalara dayanılarak özellikle komorbidite ve komplikasyonları olan ileri yaştaki hastalarda hedeflerin biraz daha yüksek tutulmasının daha güvenli olacağı sonucuna varılmıştır.

Son zamanlarda yapılan diyabetli hastalarda mortaliteyi azaltan iki çalışma vardır; EMPA-REG ve LEADER çalışmaları. EMPA-REG (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) çalışmasında (8) 7020 hasta 3 kola ayrılmıştır. Plasebo kontrollü olan bu çalışmanın diğer 2 kolunu bir SGLT2 inhibitörü olan empagliflozinin 10 mg veya 25 mg' ı oluşturmuştur. Üç yıllık takip sonucunda mortalite ve morbiditede anlamlı azalmalar görülmüştür. SGLT2 inhibitörlerinin genel olarak böbrekteki sodyum glukoz kotransportu 2' yi inhibe ederek kan şekerini düşürmelerinin yanı sıra bir yandan kilo kaybı ve kan basıncında azalma sağlarken diğer yandan hipoglisemi risklerinin düşük olması ek faydalar sağlamaktadır. EMPA-REG çalışmasının olumlu sonuçları risk azalmasında sadece glisemi kontrolünün yeterli olmadığının diğer güçlü bir kanıtıdır. LEADER çalışmasında (9) standart tedavi alan 9340 Tip 2 Diyabetli hastada plasebo ile liraglutid etkinliği karşılaştırılmıştır. Kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin 5 yıl boyunca değerlendirildiği bu çalışmada sonlanım noktalarında anlamlı azalma gözlenmiştir. Her iki çalışmada da tedavi grubunda glisemik kontrolün daha iyi olmasının yanı sıra hastalar daha düşük kilo ile sonlanmıştır. Bu ajanların glisemi üzerine olan olumlu etkilerinin bir kısmını kilo kaybı ile sağlamış olma olasılıkları gözardı edilemez. Kilo artışının fazla olmadığı ve hipogliseminin düşük olduğu DPP-IV çalışmalarında, TECOS örneğinde olduğu gibi, kardiyovasküler risklerin azalmamakla beraber artmadığı da görülmektedir. Bu sonuçlar da kilo artışı ve hipoglisemi yapmayan ajanların daha güvenli olduğunu, daha az kilo artışı ve hipoglisemi ile komplikasyonların azaldığını desteklemektedir. Anti-diyabetik ilaçların hipoglisemi gelişimi ve kilo artışı üzerine etkileri tablo-1' de özetlenmiştir. Tedavi seçiminde bu özelliklere dikkat edilmelidir.

Tablo-1. Anti-diyabetik ilaçların hipoglisemi ve kilo artışı üzerine etkileri.

Antidiyabetik ajanlar	Hipoglisemi riski	Kilo artışı
İnsülin	++	++
Sulfonilüre	++	++
Glitazon	--	++
DPP-IV	+-	nötr
GLP-1	+-	kilo azalması
SGLT2 inhibitörleri	-	kilo azalması

Obezite ile ilişkili insülin direnci bulunan metabolik sendromlu hastalarda insülin tedavisine başlanırken insülin yetersizliğinin iyi değerlendirilmesi tedavinin önemli basamaklarından biridir. İnsülin tedavisinin glukotoksisiteyi kontrol altına alabilme kapasitesine rağmen eksojen insüline bağlı gelişen hiperinsülinemi ve kilo artışı sonucu artan insülin direncinin β hücre hasarına yol açacağı konusunda endişeler bulunmaktadır (10). Eksojen insülin tedavisi kilo artışının yanı sıra sitokin seviyelerinde de artışa yol açmaktadır. İnsülin tedavisiyle sık görülen kilo artışı; insülinin anabolik etkisinin yanı sıra hipoglisemi endişesi ile alınan kaloringin artırılmasıyla da ilişkilidir.

İnsülin hücre düzeyinde değişik substratlar aracılığıyla temelde iki yolağı uyar-maktadır; fosfoinositol-3 kinaz (PI3K) ve mitojen aktive protein (MAP) kinaz. PI3K yolağının glukoz transportu, glikojen sentezi, lipid metabolizması, nitrik oksit regülasyonu ve antiinflamatuvar etkileri ile insülinin fonksiyonlarını sağlamada önemli rolü vardır. MAP kinaz yolağı ise insülin uyarısının hücre büyümesi ve mitojenik etkilerini kontrol etmektedir. İnsülin direnci varlığında PI3K yolunda insülinin etkilerine direnç oluşmaktadır, MAP kinaz yolu ise açık kalmaktadır. Endojen/eksojen hiperinsülinemi oluştuğunda metabolik yolağdaki insülin direnci nedeniyle glisemik kontrolde beklenildiği kadar başarı sağlanamamakta ama hiperinsülineminin MAP kinaz yoluyla mutajenik etkileri devam etmektedir. Gerçi bugüne kadar randomize kontrollü çalışmalar ile ateroskleroz/neoplastik olayların arttığı yönünde net kanıtlar yoksa da gereksiz yere mitojenik yolağın artırılması riskli olacaktır. Elbette insülin diyabette altın standart tedavidir. Tip 1 Diyabetin vazgeçilmez ilacı olan insülin, Tip 2 Diyabetin bazı durumlarında ise mutlaka yer alması gereken, bazı durumlarında ise tek başına kullanılması gereken bir ajandır. Ancak uygulamada insülin kullanımında gecikmeler ve yetersiz kullanımlar görüldüğü gibi gereksiz ya da aşırı doz insülin kullanım da bir başka sorun olarak ortaya çıkmaktadır.

Bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımında insülin kullanımı gerektirecek hastalar ilk planda HbA1c ve kan şekerleri düzeyleri, VKI, bel çevresi ve serum C-Peptid seviyelerine bakılarak değerlendirilmelidir.

Hastamıza tıbbi beslenme önerileri yapıldı ve kullandığı insülin dozu günde tek doz 15 Ü insülin detemire indirildi. Vildagliptin+ metformin 50 mg/850 mg 2x1 tedavisi değiştirilmeden devam edildi. İki hafta sonra yapılan değerlendirilmesinde evde kan şekeri takipleri geliş değerlerine göre daha düşük olarak gözlemlendi. Planlanan tedaviye devam edilen hastanın 3. ay değerlendirilmesinde;

VKI: 29 kg/m²

KB: 120/70 mmHg

HbA1c: % 6.8

Bel çevresi: 99 cm

HDL-K: 40 mg/dl, LDL-K: 110 mg/dl, TG: 106 mg/dl saptandı.

Hasta bu 3 ay içinde 9 kg kilo kaybetti ve bel çevresinde 8 cm'lik azalma izlendi.

Hastamızın başvuru sırasında mikroalbüminürinin eşlik ettiği kontrol altına alınamamış Tip 2 Diyabeti mevcuttu. Kullandığı ilaçların sayısını ve dozlarını artırmak yerine hastanın yeniden değerlendirilmesi yapıldı. Yaşam tarzı değişikliklerinin üzerinde özellikle duruldu. Hastanın yeterli C-Peptid seviyeleri göz önüne alınarak kullandığı insülin tedricen azaltılarak kesildi. Metformin ve DPP-IV inhibitörü kombinasyonundan oluşan bir tedavi şeması oluşturuldu. Bu değişiklikler ve destek tedavisi ile kilo vermesi sağlandı. Sonuçta, daha az ilaçla daha iyi bir kan şekeri regülasyonu sağlamanın yanısıra metabolik sendromun diğer parametrelerinde de düzeltilmeler görüldü.

KAYNAKLAR

1. Leslie R.D, Palmer J, Schloot N. C, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia* 2016; 59 (1): 13-20
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640
3. Taylor R, Kendall D.M. 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Diego, June 24-28, 2011. *Diabetologia*. published online June 24, 2011.
4. Steven S, Hollingsworth K.G, Al-Mrabeh A, Avery L, Aribisala B, Caslake M, Taylor R. Very-Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiologic Changes in Responders and Non-responders. *Diabetes Care* 2016; 39: 808-15

5. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–2559, 2008
6. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560–2572, 2008
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD: Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009. 360(2):129-39.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG outcome investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322
10. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipo-toxicity in the pathophysiology of type 2 Diabetes Mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 2009; 26: 1185–1192

Kronik Karaciğer Hastasında Diyabet Yönetimi

Berrin Çetinarslan*, Özlem Zeynep Akyay*

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Kocaeli

N.K., 38 yaşında, erkek, evli, işçi, İstanbul doğumlu, Dilovası-Kocaeli'nde oturuyor

Yakınması: Kan şekeri yüksekliği, halsizlik, çabuk yorulma

Öykü : Yedi yıl önce bilinç bulanıklığı ile acil polikliniğe baş vurmuş ve kan şekeri yüksek tespit edilerek hastaneye yatırılmış. Tip 2 Diyabet tanısı konularak adını bilmediği oral antidiyabetik ilaç ve bazal insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanmış ve taburcu edilmiş.

Takipler sırasında tedaviye ve sağlıklı beslenme programı ile egzersiz uyumuna rağmen kan şekeri düzeyleri giderek yükselmeye başlamış. Bunun üzerine bazal-bolus insülin tedavisine başlanmış. İnsülin dozları giderek artırılmış ve günde 150 ünite insülin yapmasına rağmen açlık kan şekeri (AKŞ) 200-300 mg/dl, tokluk kan şekeri (TKŞ) 300-400 mg/dl arasında seyrettiği için polikliniğimize başvurmuş. Polikliniğimizde, iki yıl önce görmede bulanıklık nedeniyle başvurduğu göz hastalıkları kliniğinde diyabetik retinopati saptanarak takibe alındığı öğrenildi. Bir buçuk yıl önce de sol yan ağrısı nedeniyle tetkik edilmiş ve sol böbrek renal hücreli karsinom (RCC) tanısı konularak sol parsiyel nefrektomi yapılmış. İlaçsız takip ediliyormuş. Takipler sırasında, bir yıl önce, batin MR görüntülemesinde kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu görünüm saptanmış ve gastroenteroloji bölümüne yönlendirilmiş, ancak çeşitli nedenlerle hasta başvurmamış. Bu arada, 8 ay önce, büyük abdestinin şekilsiz, pis kokulu ve katran gibi olması nedeniyle başvurmuş, mide kanaması geçirdiği söylenerek tedavi edilmiş, ancak nedeni araştırılmamış.

Hasta hem kan şekeri regülasyonunun sağlanması hem de regülasyonu zorlaştıran nedenleri araştırmak için kliniğimize yatırıldı.

Alişkanlıkları: Sigara, alkol alışkanlığı yok.

Öz geçmiş: Diabetes Mellitus, gastrointestinal kanama, RCC

Soy geçmiş: Annesi DM, babası koroner arter hastalığı, mesane ca, ablası lenfoma

Fizik muayene: Genel durumu iyi, bilinç açık, koopere, oryante

KB: 120/70 mmHg, Nabız: 82/dak, ritmik

Boy: 177 cm, Ağırlık: 102 kg, BKİ: 32 kg/m², Bel çevresi:120 cm

Sistem muayeneleri normal.

Laboratuvar bulguları:

Hasta kliniğe kabul edildiğinde kan örneği alınarak yapılan testlerde dislipidemi, glisemik regölasyonun bozuk ve GGT düzeyinin yüksek olduğu saptandı (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1: Laboratuvar bulguları-I

Glukoz	185 mg/dl	70-100
HbA1C	12 %	<6.5
C-Peptid	1.6 ng/ml	0.9-7.1
Üre	17 mg/dl	15-55
Kreatinin	0.6 mg/dl	0.6-1.3
T.kolesterol	249 mg/dl	0-150
LDL Kolesterol	79mg/dl	0-130
HDL Kolesterol	37 mg/dl	>60
Trigliserid	249 mg/dl	0-150

Tablo 2: Laboratuvar bulguları-II

AST	33 U/L	5-34
ALT	46 U/L	0-55
GGT	103 U/L	9-64
ALP	63U/L	40-150
T.Bilirubin	1 mg/dl	0.2-1.2
T.Protein	7.3g/dl	6.4-8.3
Albümin	4 g/dl	3.5-5

Bunun üzerine abdominal ultrasonografi (USG) planlandı. USG’de karaciğer boyutları normal, parankim ekojenitesi heterojen, dalak boyutlarının artmış (15.3 cm) olduğu saptandı ve kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Renkli dopler ile portal vende trombüs izlenmedi, portal ven çapı üst sınırdan (14 mm) ölçüldü. Splenomegali de eşlik ettiği için portal HT olarak yorumlandı. Batın MR’da da splenomegali tespit edildi, RCC nüksü lehine bulgu saptanmadı.

Kronik karaciğer hastalığının etyolojisi için testler planlandı (Tablo 3)

Tablo 3: Laboratuvar bulguları-III

HbsAg	(-)	
Anti-HBs	(-)	
Anti-HCV	(-)	
Ferritin	80 ng/ml	23-330
Transferrin saturasyonu	35%	
seruloplazmin	27 mg/dl	20-60
ANA	(-)	
AMA	(-)	
ASMA	(-)	
LKM1-2	(-)	

Gastroskopide mide mukozasının hiperemik, ödemli, mozaik patern görünümünde ve antrumda milimetrik erozyone alanlar olduğu, aşikar fundik varis bulunmadığı görüldü ve “Portal Hipertansif Gastropati (hafif-orta)” olarak değerlendirildi.

Klinik seyir ve tedavi: Hastanın bazal-bolus tedavisi, insülin dozu 1 Ü/kg/gün olacak şekilde yeniden düzenlendi ve doz titrasyonu için 7 nokta kan şekeri ölçümü ile takip edildi. İnsülin dozları giderek artırılmasına rağmen (bazal insülin dozu 84 Ü/gün, bolus insülin dozu 120 Ü/gün) kapiller kan glukozu 230-300 mg/dl düzeyinde seyretti.

Bazal- bolus insülin tedavisi kesilerek, insülin direncini kırmak amacıyla, intravenöz insülin infüzyonuna başlandı. İnfüzyona 72 saat devam edildi, ancak günlük insülin ihtiyacı 200-220 Ü/gün’e kadar geriledi. Yeniden bazal-bolus tedaviye geçildi, fakat kan şekeri regülasyonu sağlanamadı. Bu nedenle insülin pompası uygulanmasına karar verildi.

İnsülin dozları yaklaşık %40 azaltılarak pompa tedavisine başlandı. Tedavinin

3. gününden itibaren hastanın AKŞ: 100-140 mg/dl, TKŞ: 120-180 mg/dl civarında seyretti.

Gastroenteroloji konsültasyonu ile hastanın Child A kronik karaciğer hastalığı olduğu, karaciğer fonksiyon testleri normal olduğundan metformin kullanılabileceğine karar verildi ve tedaviye eklendi.

Psikiyatrik değerlendirmede “yaygın anksiyete bozukluğu” tanısı aldı ve SSRI ile tedaviye başlandı.

Hasta irdelendiğinde, metabolik sendromun varlığı, kronik karaciğer hastalığı ve psikolojik duygu durum bozukluğu, hastadaki insülin direncinin dolayısıyla artan insülin ihtiyacının en önemli nedenleri olarak düşünülebilir.

Diyabet ve siroz ilişkisi incelendiğinde, Tip 2 DM hastalarında kronik karaciğer hastalığı riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (1). Ayrıca sirozun komplikasyonu olarak da diyabet oluşabilir ki buna hepatojenöz DM (HDM) denir.

Siroz hastalarının %30’unda aşikar diyabet, %80-90’ında bozulmuş glukoz toleransı görülür. Diyabet hastalarının ise %5-10’unda siroz, %30-70’inde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı geliştiği gösterilmiştir (2,3).

İnsülin direnci ve diyabetin her ikisi de kronik inflamatuvar bir durumdur. Visseral ve subkutan adipoz dokuda leptin, adiponektin, IL-6, TNF-alfa gibi sitokinler ve proinflamatuvar faktörlerin üretimi artmıştır. Bu faktörlerin tamamı kollajen üretimini, bağ dokusu büyüme faktörlerinin üretimini ve ekstrasellüler matriks üretimini artırır. Dolayısıyla karaciğerde fibrozisin başlamasına ve ilerlemesine neden olur (3).

Kronik karaciğer hastalığının (KKH) da insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonuna etkisi vardır. KKH varlığında insülinin karaciğerde yıkımı azalır, porto-sistemik şanttan dolayı sistemik dolaşımda glukagon, growth hormon, IGF-1, serbest yağ asitleri ve sitokinlerin düzeyi artar. KKH’ne neden olan primer hastalığa sekonder (NASH, HCV enfeksiyonu, alkolik karaciğer hastalığı, hemakromatoz ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı) periferik dokuda insülin rezistansında artışa ve pankreas β hücrelerinde yetersiz insülin yanıtına neden olur (4-6).

Diyabet sirotik hastalarda komplikasyonlarla da ilişkilidir. İmmüsupresif bir durum oluşturarak spontan bakteriyel peritonite yatkınlığı artırır. Hepatik ensefalopatinin oluşması ve şiddeti ile de ilişkilidir ve bağımsız bir risk faktörüdür. Portal hipertansiyon ve özefagus varis kanaması riskinde artış ile ilişkilidir (5).

Sirozlu diyabetiklerde insülin direncinden dolayı çoğu kez insülin gereksinimi

artmıştır. Glisemik dalgalanmalar bazal-bolus insülin tedavisi ile kontrol edilemeyebilir. Bu durumda tedavide insülin pompası tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med.* 2007;120:829–834)
2. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Lavalle-Gonzalez FJ, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis: A prospective study. *Ann Hepatol.* 2012;11:240–248.
3. Anty R, Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35:S10–S20
4. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126:460–468
5. Tappy L, Minehira K. New data and new concepts on the role of the liver in glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4:273–277
6. Montenegro L, De Michina A, Misciagna G, Guerra V, Di Leo A. Virus C hepatitis and type 2 diabetes: A cohort study in southern Italy. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1108–1111.

Tip 2 Diabetes Mellitusu Olan Geriatrik Bir Hasta Tedavisi

İ. Emre Arslan*, Metin Arslan**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

**Emekli Öğretim Üyesi

Olgu – A.T.85 Yaş, Evli, 1 çocuk, Kadın Doğum Uzmanı.32 senedir Tip 2 Diabetes Mellitus'u (Tip 2 DM) var.

Önce diyet tedavisi, daha sonra gliklazid ve ek olarak repaglinid verilmiş. Sonrasında, zaman içerisinde repaglinid kesilerek gliklazid, gliklazid MR sabah 4 tablet tedavisine değiştirilmiş ve akşam 22'de 4Ü insülin glargin tedavisi başlanmış. Kan şekeri ayarlanamamış. Ve tedavisi günde iki kez insülin aspart-insülin aspart protamin tedavisine değiştirilmiş ancak yine de kan şekeri regülasyonu sağlanamamış.

Mayıs 2015 tarihinde hastaneye yatırılan hastanın tedavisi 14-10-14Ü insülin lispro ve gece 18Ü insülin glargine olarak değiştirilmiş ve metformin 2x1000mg eklenmiş. Sık hipoglisemi atakları olması nedeniyle doz azaltımına gidilmiş. Dörtlü insülin tedavisine geçildiğinden dolayı hasta günde 4-5 defa kan şekeri kontrol yapar duruma gelmiş (açlık-tokluk-gece kan şekeri vb.).

Mevcut tedavi:

- İnsülin lispro 8-8-8 ünite
- İnsülin glargine gece 12 ünite
- Metformin 2x1gr
- Atorvastatin 1x10mg
- Perindopril 10mg
- Klopidoğrel ve Asetilsalisilik asit (1 yıl önce koroner anjio sonrası 2 stent yerleştirilmiş.)
- Pirasetam 1x800mg

- Betahistin 1x16mg
- Folik Asit 1x1
- Ferröz sülfat 1x1
- Magnezyum eff tb 1x1

Laboratuvar:

Açlık Kan Şekeri (AKŞ): 183 mg/dl	AST: 16	sT3: 3
BUN: 32 mg/dl	ALT: 18	sT4: 1,39
Kreatinin (Kre): 0,9	HbA1c: 5,9	TSH: 1,53
GFR: 58,3 ml/dk	25-OH Vit D ₃ : 17,4	Vit B12: 238

Fizik Muayene:

Kan Basıncı: 140/80 mmHg Nabız: 84 Vücut Ağırlığı: 65,7 kg Boy: 153 cm (İnsülin lispro tedavisi sonrası 3 ayda 6 kg almış)

Hasta sık sık hipoglisemiye girdiği için bazal-bolus tedavisi kesildi. İnsülin glarjin sabah 14Ü akşam 12Ü tedavisine geçildi. Metformin 2x500mg dozuna düşülerek devam edildi. De-Vit₃ günde 10 damla eklendi.

	Sabah aç	Sabah tok	Öğle aç	Öğle tok	Akşam aç	Akşam tok
Gün	175	251	246	288	186	240
Gün	135	245	238	276		

Kan şekeri profili bu şekilde olan hastanın tedavisine repaglinid 3x0,5mg eklendi ancak açlık kan şekeri 71mg/dl'ye düşünce tedavi kesildi.

3 ay sonra

İnsülin glargine sabah 12Ü akşam 12Ü ve metformin 2x500 mg tedavisine devam ederken;

AKŞ: 105

Tokluk Kan Şekeri (TKŞ): 154

BUN: 21

Lipaz: 42

Kre: 0,8

Amilaz: 79

4 ay sonra

AKŞ: 114 – 138 – 191 – 147 – 122

TKŞ: 184 – 287 – 371 – 290 – 214

HbA1c: 6,2

TKŞ değerleri hafif yüksek olduğu için 3x0,25mg repaglinid tedavisi eklendi. Takibinde sabah AKŞ değeri 90 mg/dl'ye düştüğü için akşamki insülin glargine dozu azaltıldı.

Mevcut tedavi: İnsülin glargine sabah: 16Ü akşam: 8Ü, metformin 2x500 mg, repaglinid 3x0,25mg.

Diğer hastalıklarla ilgili tedavileri aynı şekilde devam ediyor.

6 ay sonra

AKŞ: 105

HbA1c: 5,6

Kendi takip ettiği

AKŞ: 101 – 124 – 93 – 134

TKŞ: 212 – 131 – 201 – 229

Hasta hipoglisemi atakları tariflemiyor. Mevcut tedavi ile kendini daha iyi hissettiğini belirtiyor. Çok sık kan şekere bakma ihtiyacı hissetmiyor. Haftada bir AKŞ ve TKŞ değerlerini takip ediyor.

Yaşlı DM'lu hastalarda kilo alımı ve hipoglisemi riski çok az olanlarda HbA1c'yi %7'ye indirmek uygundur. Diğer yaşlı hastalarda tedavi HbA1c %8 olacak şekilde düzenlenmelidir. Yaşlılarda genel bir kural olarak ilaçlar en düşük dozda başlatılmalı ve yavaşça artırılarak tolere edilebildiğince glisemik hedeflere ulaşana kadar titre edilmelidir (1). Tedavide yaşam tarzı değişikliği denilen diyet ve egzersiz yanında başlangıçta metformin önerilir. Metformin 2x1000 mg doza kadar yavaş yavaş verilir. Gastrointestinal yan etki (karın ağrısı, diyare, iştahsızlık, bulantı) olacak olursa doz günde 1 – 1,5 gr'a indirilebilir. Metforminin bir yan etkisi B12 eksikliğidir. Yaşlı toplumda B12 eksikliği yüksek prevalansından dolayı takipte B12 düzeyleri ölçülmelidir (2,3).

Renal fonksiyonları normal olan yaşlılarda metformin kullanımının böbreklere herhangi bir zararı yoktur.

Olgumuzda BUN, kreatinin ve Vit B12 değerleri normal olarak seyretmekte ve kullandığı metformin tedavisine devam edilmektedir. Fakat GFR azaldığı için metformin dozu 2x500mg'a düşülmüştür. Metformin tedavisi ile istenen kontrol sağlanamayan hastalarda kısa etkili meglitinidler insülin sekretagoglar olarak verilebilir. Olgumuzda metabolik kontrol olarak açlık kan şekeri kabul edilebilir sınırlarda olduğu halde tokluk kan şekeri değerleri yüksek olduğu için meglitinid eklenmiştir.

Olgumuzda sadece metforminle kan şekeri ayarlanamadığı için insülin tedavisi gerekmıştır. İnsülin olarak uzun etkili analog insülin başlanması en uygun olacaktır.

Olgumuzda dış merkezde metformin yanında günde iki defa premiks insülin, onlarla da ayarlanmayınca bazal-bolus tedavisine geçilmiştir. Bazal-bolus tedavisiyle hasta sık sık hipoglisemiye girdiği için merkezimize başvurmuştur. Merkezimizde metformin yanında (bazal-bolus tedavisinin bolusu kesilerek) bir tek sabah-akşam bazal insülin glargin verilmiştir. Hasta için hedef HbA1c değeri %8'in altı, hedef AKŞ 150 mg/dl altı, hedef TKŞ 220 mg/dl altı olarak seçilmiştir. Metformin ve insülin glargine tedavisiyle AKŞ istenen seviyelerde olduğu halde TKŞ değerleri yüksek olduğu için tedaviye repaglinide 3x0,25mg eklenerek TKŞ değerleri kontrol altına alınmıştır.

Hastada daha önce olan hipoglisemi atakları hemen hemen hiç olmamaktadır. Hasta yaşam kalitesinin düzeldiğini söylemektedir.

KAYNAKLAR

1. Freeman J. Management of hypoglycemia in older adults with type 2 diabetes. Postgrad Med. 2019 May;131(4):241-250.
2. Sesti G, Antonelli Incalzi R, Bonora E, Consoli A, Giaccari A, Maggi S, Paolisso G, Purrello F, Vendemiale G, Ferrara N. Management of diabetes in older adults. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018 Mar;28(3):206-218
3. Strain WD, Hope SV, Green A, Kar P, Valabhji J, Sinclair AJ. Type 2 Diabetes Mellitus in older people: a brief statement of key principles of modern day management including the assessment of frailty. A national collaborative stakeholder initiative. Diabet Med. 2018 Jul;35(7):838-845

Diyabette Hedefe Yönelik Olgu Yönetimi

Mustafa Kanat

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Olgu 1:

48 yaşında çok su içme, sık idrara çıkma, kilo kaybı (son 1 ayda 7 kg) şikayeti ile müracat eden ve 2 kardeşi ile annesinde de diyabet öyküsü olan erkek hastanın yapılan tetkikleri açlık kan şekeri 247 mg/dl, HbA1c'si ise %12.3 bulunuyor. Diğer biyokimyasal değerlendirilmesi tablo 1'de verilen hastanın başka bilinen bir rahatsızlığı mevcut değil. Hastanın yapılan fizik muayenesinde sistemik arter basıncı 160/90 mmHg, BMI: 34 kg/m² dışında özellik göstermiyor.

Bu hasta için tedavide ne planlanabilir?

Glukoz	247 mg/dl	C-Peptid	4.7 ng/ml
HbA1C	%12.3	İnsülin	18 IU/ml
Kreatinin	0.8 mg/dl	Hb	16.4 gr/ml
ALT	45 mg/dl	MCV	83 fL
Trigliserid	458 mg/dl	PLT	248.000
LDL	124 mg/dl (direkt ölçüm)	WBC	7400
HDL	27 mg/dl	Hepatobilier US	Grade 2 yağlanma
Mikroalbüminüri	14 mg/24 saat	Hbs Ag	Negatif
		Anti HCV	Negatif

Tablo 1: Hastanın ilk müracat anındaki biyokimyasal ve lab (USG ve serolojik) sonuçları.

Bu hasta günlük hayatımızda sıkça karşılaştığımız çok tipik hasta grubundan bir tanesi. Tip 2 Diyabet patofizyolojisinde ana suç ayağı insülin direnci ve B hücre

disfonksiyonu olduğu düşünülürse bu iki sürece etkili farmakoterapi tedavinin ana omurgasını oluşturmaktadır. Bu hasta için bazı özel durumlarda özellikle dikkate alınmalıdır. Hastada diyabet açısından pozitif aile öyküsü, yüksek BMI (34 kg/m²), hepatosteatoz, hipertansiyon, yüksek insülin ve C-Peptid düzeyleri ciddi insülin direnci sendromu ile karşı karşıya olduğumuzun bir göstergesidir. Böyle bir hastada kritik nokta insülin direncinin kontrol altına alınmasıdır. Bu nedenle hastaya ciddi bir yaşam şekli değişikliğine ilave olarak insülin direncine etkili ilaçların birlikte kullanılması gerekmektedir. Metformin karaciğerde hepatik glukoz üretimini AMP kinaz üzerinden inhibe etmekte iken pioglitazon PPAR gamma reseptörü ve PI3 Kinaz yoluyla üzerinden hem hepatik glukoz üretimini kontrol eder, hem de yağ dokusu ve kas dokusu insülin direncini regüle eder.

İlave olarak insülin direncinin ve serbest yağ asitlerinin kontrol altına alınması B hücre fonksiyonunu koruyacaktır. Dolayısı ile iki ajanının beraberce kullanılması insülin direnci açısından sinerjistik etki yaratır. Tüm bu nedenlerden dolayı hastaya yaşam şekli değişikliğine ilave olarak metformin ve pioglitazon başlanmalıdır. Sadece bu iki ilaç kombinasyonu sınırlı kalınması bu hasta için yeterli değildir. Zira bu hastada ciddi bir kilo fazlalığı söz konusudur. Bu nedenle hastada glisemik kontrol yanında kilo üzerine de etkili bir ajan ilave edilmesi gereklidir. Bunun için ise en uygun ajan GLP-1 analoglarının kullanımıdır. Exenatide ya da Liraglutide kullanılabilir. Yani üçlü tedavi bu hasta için uygun bir tedavi seçeneğidir. Metforminin biyoyararlanımı açken daha yüksek olduğundan bu ilaç sabah ve akşam yemeğinden önce açken verilmelidir. Bununla beraber açken alındığında karında şişkinlik, gaz, huzursuzluk gibi yakınmalar söz konusu olduğunda tok alınması da biyoyararlanımını çok etkilemez. Başlangıçta 500 mg başlanıp doz titrasyonu önerilse de direkt günde 2 gr (2x1 gr) olacak şekilde de başlanabilir. Pioglitazon ise 15 mg dozda başlanması uygundur. Gerekirse birkaç ay sonra dozu 30 mg'a titre edilebilir. Exenatide dozu ilk ay günlük 5 mcgr sabah akşam olmak üzere uygulanmalıdır. Exenatide için ikinci aydan itibaren günlük 10 mcgr olacak şekilde doz titrasyonu yapılabilir. Yaşam değişikliği de dikkate alındığında (yaşam değişikliği %1-2, pioglitazon %1-1.5, metformin %1-2, GLP %1-2) bu hastada üçlü tedavi ile hedeflenen A1c düzeyine (yeni tanı, genç ve eşlik eden komorbiditesi olmayan bu hasta için hedef A1C < % 6.5 olmalıdır) erişilmesi zor olmayacaktır. Bu hastada ilave olarak eşlik eden trigliserid yüksekliği için herhangi bir tedavi başlayalım mı? Trigliserid yüksekliği diyabetik hastalarda yağ ve karaciğer insülin direncine bağlı olarak gelişmektedir. Pioglitazon tedavisi sonrası bu hastalarda trigliserid istenilen hedef değerlere yakın düzeylere inmektedir. Bu hastada kardiyovasküler korunma için lipid düşürücü tedavide primer hedef LDL-kolesterol olmalıdır. LDL düşürücü tedavide seçilecek ajan statinlerdir. LDL düzeyleri

çok yüksek olmadığı için düşük doz statin (Atorvastatin 10 mg) tercih edilebilir. Eşlik eden sistemik hipertansiyon için ACE inhibitörleri (ramipril 5 mg) veya ARB başlanabilir.

Hasta yukardaki tedavi sonrası 6. ayda geldiğinde yapılan biyokimya incelemesi tablo 2 de gösterilmiştir. İlave olarak BMI= 31 kg/m²'ye, sistemik arter basıncı ise 140/80 mmHg'ya düşmüştü. Bu hastada tedavi ile 1. yıl sonunda tekrar müracat ettiğinde BMI= 29 kg/m²'ye düşmesi üzerine GLP-1 analogu bir DPP-4 inhibitörü olan vildagliptin 50 mg ile değiştirildi. Hasta sadece oral tedavi ile tedavisine devam etti. 3. yıl da kontrole geldiğinde ise tablo 3 de gösterildiği gibi glisemik kontrolleri, kilo ve tansiyon kontrolü 6. aydakine benzerdi.

Tablo 2: Hastanın 6. aydaki sonuçları

Glukoz	118 mg/dl	HDL	34 mg%dl
HbA1c	%6.8	C-Peptid	2.3 ng/ml
ALT	38 mg/dl	insülin	12 IU/ml
Trigliserid	174 mg/dl		
LDL	86 mg/dl		

Tablo 3: Hastaların 3. aydaki sonuçları

Glukoz	108 mg/dl	C-Peptid	2.2 ng/ml
HbA1c	%6.2	insülin	8.6 IU/ml
LDL	78 mg/dl		
HDL	38 mg/dl		
Trigliserid	128 mg/dl		

OLGU 2:

68 yaşında 10 yıldır T2 DM + Koroner arter hastalığı (Geçirilmiş koroner by pass cerrahisi mevcut) + Hipertansiyon + Dislipidemi tanıları ile tedavi altında iken son 3 gündür sol el ve ayaklarda güç kaybı gelişen hasta acil servise getiriliyor. Yapılan fizik muayenesinde sol el ve ayaklarda 2/5 güç kaybı tesbit ediliyor. Hastada aynı zamanda dizartri gelişmesi üzerine nöroloji muayenesi sonrası çekilen Kranial MR görüntülemesinde sağ hemi- kraniumda hafif bir akut infark alanı tesbit ediliyor. Nöroloji tarafından antikoagülan tedavi başlanan

hastadan glisemik kontrol sağlanmak üzere dahiliye konsültasyonu isteniyor. Hastanın dahiliye hekimi tarafından yapılan muayenesinde nörolojik açıdan taraf tutan bulguları dışında sistemik tansiyonu 190/100 mmHg bulunuyor. Vücut kitle indeksi 28 kg/m² ve kardiyak tepe atımı 98 /dakika olan hastanın laboratuvar incelemesinde random kan glukozu 258 mg/dl, HbA1c ise %9.8 tesbit ediliyor. (Diğer lab sonuçları tablo 1 de verilmiştir) Kullandığı ilaçlar sorgulandığında 5 yıldır sadece insülin (Glargin insülin 20 ünite ve her öğünde 10 ünite novorapid) kullandığı, tansiyon için ise sadece 10 mg amlodipin aldığı söylenen hasta için uygun tedavi nasıl olmalıdır?

Tablo1: Hastanın Hastaneye yatış anındaki sonuçları

Glukoz	258 mg/dl	C-Peptid	1.8 ng/ml
HbA1c	%9.8	ALT	16 mg/dl
ALT	122 mg/dl	Mikroalbiminüri	378 mg/24 saat
Trigliserid	36 mg/dl	Kreatinin	1.2 mg/dl
LDL	256 mg/dl	GFR	68 ml/dk

Bu hastada diyabete bağlı makro-vasküler (kardiyo-vasküler, serebro-vasküler) ve mikro-vasküler (aşık nefropati) komplikasyonlar gelişmiş durumda. Peki bu hastada bu komplikasyonların ilerlemesini engelleyecek ve hastanın glisemik kontrollerini sağlayacak tedavi ne olmalı? Şimdiye kadar yapılan çalışmalar pioglitazon, GLP-1 analogları ve SGLT2 inhibitörlerinin kardiyo-vasküler olayları azalttığını göstermiştir. Bu ilaçlarla serebrovasküler olaylarda azalma ise pioglitazon dışında tartışmalıdır. Pioglitazon hem diyabetik hem de insülin direnci olan non-diyabetik bireylerde re-strok riskinde anlamlı derecede azalma sağladığı gösterilen tek antidiyabetik ilaçtır (IRIS ve PROactive çalışması). Hastada kardiyak yetmezlik söz konusu olmadığında bu hasta için ideal tercih hastaya pioglitazon eklenmesi olacaktır. Pioglitazon tedavisi ile aynı zamanda mevcut mikroalbiminüri geriletebilecektir (QUARTET çalışması). Hastada aşık nefropati olmasına rağmen bu hastaya metformin de ekleyelim mi? Maa-lesef çoğu olguda nefropati lafi geçince metformin derhal kesilmektedir. Metforminin güvenlik marjı son derece geniştir ve laktik asidoz insidansı 100. 000 hasta yılı için

3-5 civarındadır. Bu da altta yatan ciddi böbrek sorunu olan hastalarda gözlenen bir yan etkidir. Bundan dolayı FDA metformin kullanımı ile ilgili kısıtlamaları 2016 yılında tekrar revize etme ihtiyacı hissetmiştir ve GFR<30 ml dl'nın altına inene kadar metformin dozlarını azaltma ve yakından takip

etme koşulu ile kullanılabileceğini ifade etmiştir. Bu taktirde hastaya metformin (2 gr/gün) ve pioglitazon (15 mg/gün) eklenmesi uygun olacaktır. Peki insülin tedavisini ne yapalım? Hastanın düşük C-Peptid düzeyleri bazal insülin ihtiyacını ortaya koymaktadır. Bundan dolayı glargin insülin tedavisi devam etmelidir. Peki prandial insülin tedavisine devam edelim mi? Bu hastada prandial insülin tedavisine ihtiyaç duyulmadan istenilen glikemik kontrol tesis edilebilir. İnsülin tedavisi alan bir hastada pioglitazon kullanılabılır mı sorusunda zaman zaman hekimlerin zihnini meşgul eden sorular arasındadır. Amerikan ilaç dairesi (FDA) pioglitazon insülin tedavisinin birlikte kullanımını onaylamıştır. Bu tedavi ile kullanılan insülin ihtiyacı da anlamlı derecede azalmaktadır. Biz bu hastada sitagliptin+metformin kombinasyonuna (50-1000 mg, 2x1) 15 mg pioglitazon ekledik. Bazal insülin dozunu da 30 üniteye yükselttik. Hastaya ilave olarak lisinopril +hidroklorotiazid (20/25 mg)+ metoprolol 50 mg ve 20 mg atorvastatin başlandı. Hastanın 6 ay sonunda yapılan değerlendirmesinde açlık şekeri 124 mg/dl, A1c= %7.2 geldi. (Diğer laboratuvar tetkikleri tablo 2 de gösterilmiştir) Yapılan fizik muayenesinde sol tarafta taraf tutan güç kaybında tamama yakın düzelme tesbit edildi. Hastanın kan basıncı ve kalp tepe atımı da normal sınırlarda idi.(Sırası ile TA : 140/ 80 mmHg ve 82/dakika).

Tablo 2: Hastanın 6 ay sonraki sonuçları

Glukoz	124 mg/dl	Mikroalbiminüri	212 mg/24 saat
A1c	%7.2	Kreatinin	1.04 mg/dl
LDL	68 mg/dl		
HDL	42 mg/dl		
Trigliserid	188 mg/dl		

KAYNAKLAR

1. TEMD 2020 Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu
2. American Diabetes Association. Standarts of Medical Care in diabetes. Diabetes Care 2021

Yaşlı Tip 2 Diyabetli Hastada

İnsülin Pompası Kullanması Planlanan Yaşlı Tip 2 Diyabetli Hastanın Yönetimi

İlgin Yıldırım Şimşir, Şevki Çetinalp**

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, İzmir*

1950 doğumlu, 66 yaşında bayan olgu, 38 yaşında hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi, 40 yaşında rastlantısal olarak Diabetes Mellitus (DM) tanıları alarak tedavileri başlanmış. Aile öyküsünde HT ve koroner arter hastalığı tanımlıyordu ancak DM yoktu. İlk dört yıl diyet ile kan şekeri regüle olan hasta, dokuz yıl sadece oral anti diyabetik (OAD) ilaç, son on üç yıldır da OAD ve intensif insülin tedavisi almaktaydı. Kan şekeri regülasyonu için insulin dozları progresif olarak arttırılan olguda hemoglobin A1c (HbA1c) hedefine ulaşılammış. 6 yıl önce poliklinik kontrolüne gelen hasta kan şekerlerinin yüksek seyretmesi ve %13 HbA1c değeri ile tedavisinin yeniden düzenlenmesi için servisi-mize yatırıldı. Olgumuz 72 Ü insülin glargine/gün, 90 Ü/gün insülin lispro ve 2 gr/gün metformin kullanmaktaydı. Altı tane antihipertansif ilaç (valsartan, hidroklorotiazid, spironolakton, amlodipin, doksazosin, metoprolol) kullanan olguda dirençli HT nedeniyle sekonder HT nedenleri ekarte edildi. Düzenli yapılan kontrollerinde diyabetik retinopati ya da nefropati saptanmadı, ancak nöropatik yakınmaları mevcuttu. Takibinde insülin tedavisine yeterli yanıt alınamaması üzerine OAD ilaç denemeleri sonrasında bazal insülin eşliğinde eksenatid tedavisi başlanmış, ancak bir hafta sonra şiddetli bulantı ve kusma şikayetleri başlayan hastada akut pankreatit düşünülerek eksenatid kesilmişti.

İntensif insülin tedavisi altında hiperglisemik seyreden olgu sorgulandığında haftada bir hipoglisemi tanımlandı. Düzenli egzersiz yapmayan olgunun bahçe içindeki evinde aktif bir yaşamı mevcuttu. Beslenmesinde eşi kaçakları olduğunu belirtti.

Yatışında kan şekeri düzeyi 600 mg/dl ölçülen olguya glukotoksisitesini kırmak amacıyla uzun etkili insüline ara verilerek 6 Ü/s'den regüler insülin infüzyonu başlandı. Yatışında HbA1c değeri %14.6 ölçüldü. Daha önce çoklu defalar yine kan şekeri regülasyonu için yatış öyküsü mevcuttu. Kullandığı analog insülinler

değiştirilmiş ancak sadece yattığı süre içinde parenteral insülin infüzyonu aldığı dönemlerde kan şekeri kontrolü mümkün olmuştur.

Olguya karbonhidrat sayımı eğitimi verilmeden yatışının 4. gününde sürekli subkutan insülin infüzyon (SSII) pompası uygulandı. Hastanın bu durumu karmaşık bir tedavi ikilemi sundu. Karbonhidrat sayımı öğretmeden, ileri yaştaki, intensif insülin tedavisi alan kötü kan şekeri kontrollü bir hastaya SSII pompası uyguladık. Tam olarak olmasa da pankreasın fizyolojisine uyum sağlamak adına insülin infüzyon hızını tek saatlerde 3 Ü/h, çift saatlerde 1 Ü/h olarak dalgalı ayarladık. Metformin tedavisine devam edildi ve 14+14+14 Ü preprandial insülin aspart uygulandı. İnsülin pompasından sonra hastanın kan şekeri 100-250 mg/dl aralığında seyretmeye başladı. Takibinde kan şekeri değerleri 72-190 mg/dl seviyelerine düştü. Kan şekerlerinin regüle olması nedeniyle hastaya taburculuğunda da insülin pompası kullanma kararı alındı. Hasta pompa set değişimini poliklinikte diyabet eğitim hemşiresi eşliğinde 4 ay gibi uzun bir sürede öğrendi. Aynı süre boyunca bolus insülinlerini de pompadan değil kalemle uyguladı.

Tablo 1: SSII pompası öncesi HbA1c değerleri

Tarih	24.03.2014	27.06.2014	05.09.2014	17.03.2015	21.07.2015	17.09.2015	19.10.2015	23.12.2015	22.04.2016	29.07.2016	Orta la-ma
HbA1c (%)	7.5	7.3	6.3	6.1	8.6	9.7	8.9	7.3	7.2	6.2	7.5

Tablo 2: SSII pompası sonrası HbA1c değerleri

Tarih	30.09.2010	06.01.2011	09.03.2011	11.10.2011	08.12.2011	11.01.2012	27.08.2012	12.11.2012	12.07.2013	03.10.2013	06.12.2013	Orta la-ma
HbA1c (%)	13	13	10	14	11.4	13	14.2	10.3	13.3	12.7	14.6	12.7

Tablo 2’de gösterilen HbA1c değerlerindeki azalma sırasında hastada ciddi hipoglisemi yaşanmadı ancak sık kontroller ile insülin dozları da progresif azaltıldı.

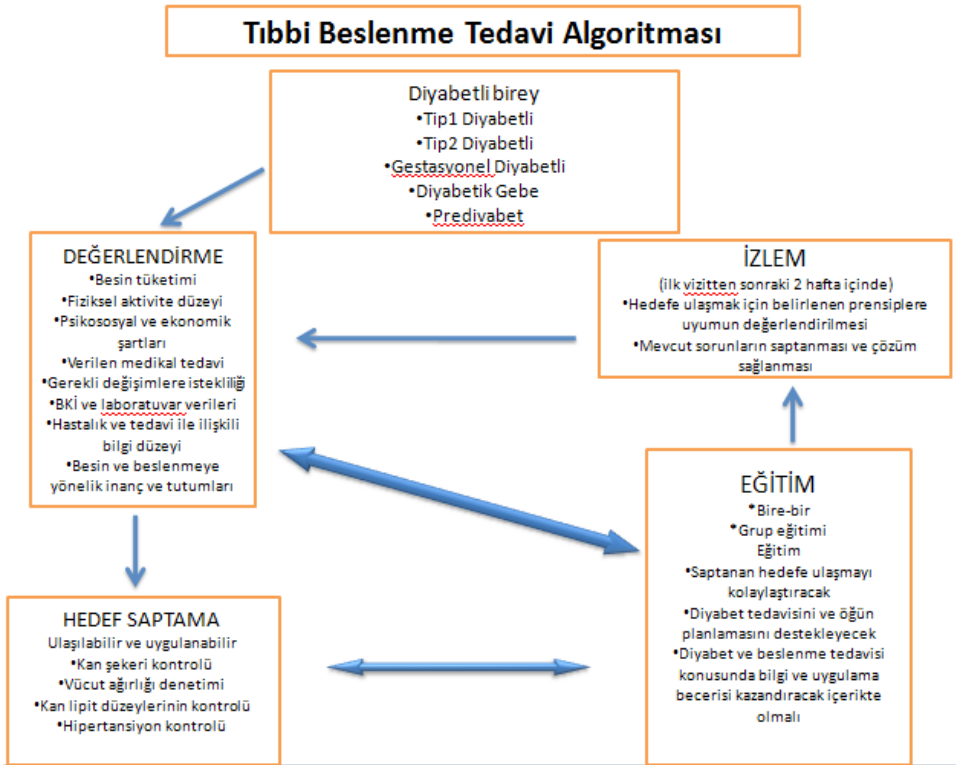
Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları çalışmasında (Diabetes Control and Complications Trial-DCCT) glisemik kontrol üzerinde SSII pompası ile intensif insülin tedavisi eşit etkili bulunmuştur (1). Ancak bizim hastamızda olduğu gibi SSII pompa tedavisi ile pankreas fizyolojisi daha kolay taklit edilebilir ve kan şekeri hedeflerine daha kolay ulaşılabilir. Amerikan Diyabet Cemi-

yeti (American Diabetes Association-ADA)'ne göre SSII pompası adayları glukoz kontrolünü iyileştirmek için güçlü bir biçimde motive olmalı ve sorumluluk alarak diyabet ekibiyle düzenli çalışmalıdırlar (2).

Olgunun Tıbbi Beslenme Tedavisi

69 yaşında, 26 yıllık diyabetli, bazal bolus insülin tedavisi kullanan, 160 cm boyunda, 72 kg ağırlığındaki olgumuzun beden kitle indeksi (BKİ) 28 kg/m² hesaplandı ve mikroalbuminüri yoktu.

Tablo1: Tıbbi Beslenme Tedavi Algoritması



Olgumuzu Diyabet Diyetisyenliği Derneği Algoritmalarıyla Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi Rehberi'ne göre değerlendirdiğimizde (Tablo1)(3);

- ✓Tip 2 Diyabetli,
- ✓hafif fiziksel aktivite düzeyinde,
- ✓ev hanımı,
- ✓hipertansif
- ✓hiperlipidemik
- ✓HbA1c %14.6

- ✓ düzenli öğün almıyor
- ✓ ara öğünlerini atlıyor
- ✓ beslenme bilgisi yetersizdi.

Beslenme eğitimine alarak, hedef saptama ve izlem kriterlerini uyguladık.

Yaşlı diyabetli bireyler hafif enerji kısıtlaması ve fiziksel aktivite artışından yararlanabilirler. Yaşlılarda enerji gereksinmesi aynı ağırlıktaki daha genç bireylerden az olabilir. Yaşlarına uygun yeterli ve dengeli beslenmeleri ve psikososyal ihtiyaçlarının karşılanması önemlidir. Özellikle, enerji alımı az olan yaşlı diyabetlilere, günlük multivitamin takviyesi uygun olabilir (3, 4).

Hafıza/bellek azalmış olması göz önüne alınarak 24 saatlik besin tüketimi yazılı istenir. Hedef değerlere ulaşmayı önleyen durumlar ve beslenme davranışları saptanır (örneğin yutma güçlüğü, protez sorunları, ağız ve diş sağlığı, sindirim sistemi sorunları, psikososyal ve ekonomik sorunlar). Gastrointestinal sistem, renal fonksiyonlar, iskelet sistemindeki değişiklikler, diyabete eşlik eden hastalık varlığı ve çoklu ilaç kullanımı değerlendirilir.

Beslenme tarama testi kullanarak (MNA) rutin olarak beslenme durumunu değerlendirdik. MNA'nın asıl amacı evde bakım programında yer alan, evde ve hastanede yetersiz beslenmiş veya yetersiz beslenme riski bulunan tüm yaşlı hastaları belirlemektir. Bu test yaşlı bireylerde nutrisyonel durumu sıklıkla etkileyen fiziksel ve mental göstergeleri de içerdiğinden dolayı zayıf yaşlılar için erken dönemde malnütrisyon varlığı saptanabilir. Taramanın sonuçları hareketin yönünü belirlemede önemlidir.

- Hasta risk altında değilse de belirli aralıklarla taranması gerekebilir.
- Hasta risk altında ise diyetisyen tarafından iyi bir beslenme planı yapılmalıdır.

Tarama sonuçlarımıza göre olgumuz malnütrisyon riski altında değildi fakat belirli aralıklarla taranmalıydı.

Olgunun beslenme tedavisindeki hedeflerimiz,

- Kan şekeri regülasyonunu sağlayacak şekilde beslenmesini düzenlemek,
- Hipoglisemi ve hiperglisemi risklerini azaltmaktır.

Öğün planlama yönteminde uygulayacağımız yöntem;

Hastamızı karbonhidrat sayımı eğitimi için irdelediğimizde sayım yöntemi için okur-yazarlık oranı yüksek olması gerektiği için ayrıca hesap yapabilmesinin zorluğunu ve isteksizliğini gördük. Sayım yöntemini uyguladığımızda,

karbonhidrat/insülin oranını hesaplayarak bolus sihirbazını açtığımızda daha riskli olabileceğini ve dolayısıyla hipoglisemi ve hiperglisemileri tetikleyebileceğimizi düşünerek diğer eğitim metotlarının uygun olacağını düşündük.

Hastaya, sabit menü planına uyması doğrultusunda tabak yöntemi kullanarak beslenme eğitimi verdik ve uyumunun daha kolay olduğunu gördük.

Enerji gereksinimi için Harris-Benedict yöntemi kullandık. Enerji gereksinmesini 1750 kcal olarak saptadık, hedef kiloyu 69-70 kg gibi belirledik. ADA önerileri doğrultusunda; beslenmesini %14 protein (58-60 gr), %30 yağ ve %56 karbonhidrattan gelecek şekilde, hastanın beslenme alışkanlıkları göz önüne alınarak düzendik (5).

Olguda sağlıklı beslenme ilkeleri ve vitamin-mineral gereksinimlerini karşılamak amacıyla beslenmesinde dört temel besin grubunu içeren beslenme planı hazırladık. Olgumuza tansiyon kontrolü için TUZSUZ beslenme önerildi. DASH (Dietary Approches to Stop Hypertension) kriterleri göz önünde bulundurulmuştur. DASH ile; sebze-meyve, düşük yağlı ürünler, tahıllar, beyaz et ve ceviz tüketimi yağ, kırmızı et, tatlı ve şeker içeren gıdaların alımının azaltılması hedeflenir (6).

Olgumuzun kan şekeri izleminde, hipoglisemik ataklar yaşayabileceğini öngördük. Bu konuda özellikle yakınına hipoglisemi tedavisindeki 15/15 kuralı ile eğitim verdik.

Beslenmede karbonhidrat dağılımını; 3 ana, 2-4 ara öğün şeklinde düzenledik.

Öğünleri az ve sık tüketmek ;

*postprandial hiperglisemiyi azaltmakta,

*gerekli olan enerji alımını sağlamaktadır.

Özellikle gece yatmadan önce karbonhidrat ve proteinin beraber verilmesinin daha iyi kan glukoz kontrolü sağladığı görülmüştür (7). Olgu bire bir eğitim metodu uygulamasına alındı. HbA1c %14.6 olduğu için tüm bilgilerin tekrarlanması gerektiğini düşündük ve eşiyile beraber eğitim verdik. Besin tüketim ve kan şekeri takiplerini istedik. Kilosunda zaman içinde belirgin değişiklik olmadığı ve kan şekeri regüle olduğu için beslenme programına devam etmesine karar verdik.

Kan şekeri takibi, diyabet ve pompa eğitimi

Diyabetli birey yaşamı boyunca bakımı ve tedavisi konusunda uzman yardımı-

na gereksinim duyar. Bu durum bütüncül ve multidisipliner bir bakımı zorunlu kılar. Diyabet; bireylerin ve ailelerinin yaşamlarını tüm yönleri ile etkileyen, zorunlu yaşam değişikliklerine sebep olan, körlük, koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği, diyabetik ayak gibi istenmeyen sonuçları ile yaşam kalitesini azaltan ve yaşam boyu süren bir hastalıktır. Diyabet eğitimcisi olarak amacımız en az tıbbi yardım ile en iyi glisemik kontrolü sağlamaktır. Diyabet bakımı her bireyde farklı özellikler gösteren, farklı planlamalar gerektiren dinamik bir süreçtir. Bütüncül ve multidisipliner bakım; esnek, dinamik diyabet yönetimini sağlar.

Olgumuzun kliniğe ilk yatışında tanışmak için odasına gittiğimizde yüz mimikleri üzgün, durgun, içine kapanık, korkulu, endişeli ve kaygılı idi. Ses tonu düşüktü, anlamak için soruları ikinci kez sormak durumunda kalıyorduk. Bu görüşmede kaygıları sorulmuş ve duygularını ifade etmesine izin verilmişti. Gün içindeki ikinci görüşmede diyabet ile ilgili ne kadar bilgisinin olduğunu değerlendirmek için sorular soruldu, diyabet ve tedavisi ile ilgili mevcut bilgi düzeyi belirlendi. Diyabetin ne olduğu, yönetimi için insülin tipleri, insülin enjeksiyon tekniği, hipoglisemi yönetimi, glukometre ile kan şekeri ölçümü, diyet ve egzersiz hakkında bilgi eksikliği olduğu tespit edildi. Olgumuzun bilgi eksikliği gereksinimlerine yönelik DM'nin ne olduğu ve nasıl oluştuğu, insülin uygulama hakkında düşünceleri ve duygularının paylaşması sağlanmış, uygulanacak insülinlerin özellikleri konuşuldu.

Kan şekeri regülasyonun sağlanması için kan şekerini yükselten ve düşüren faktörler anlatıldı ve kan şekeri regülasyonu için kendisinin neler yapabileceği (beslenme programı, egzersiz, şeker takibi) gözden geçirildi. Olgumuzun evde kullandığı glukometresi kontrol edildi, kullanıma uygun bulunmayıp değiştirildi. Uygulama kişinin kendisine yaptırılıp gözlemlendi. Aynı işlem insülin için de yapıldı, insülin yapma tekniği anlatıldı. İğne ucu, insülin çeşitleri, bölge rotasyonu, insülin saklama koşulları anlatıldı. Bireyin yapılandırılması ve yetkilendirilmesi önem taşımaktadır. Kan şekeri ölçümlerini şeker takip defterine kayıt etmesinin önemi vurgulandı.

Olgumuza SSII pompası uygulanmadan önce insülin pompası konusunda bilgilendirildi. Olgumuz eşinin desteği olmadan baş edemeyeceğini açık dille ifade etti. Uygulama yatışının dördüncü gününde yapıldı. İlk gece kan şekeri 157 mg/dl düzeyine geldiğinde bu sayıyı uzun yıllardır görmediğini nöbetçi ekip ile paylaşmış ve ertesi gün aynı heyecan ile bize de ifade etmişti. Bizler için belki hem yaşı hem eğitim seviyesi nedeni ile zorlanacağımız bir olgu idi. Her diyabetli bireyin eğitime hakkı vardır bunu göz ardı edemezdik. Diyabetli bireylerin kişilik yapıları, hastalık inancı ve davranışları hastalıklarını yönetmede önemli bir unsurdur.

Olgumuzun hastanemize yakın ikamet etmesi bizim bu süreçte başarı ile takibimizin önemli bir unsuru olmuştur. Kan şekeri regülasyonu sağlandıktan sonra taburcu edilip sonrasında pompa setinin değişimi için 4 ay boyunca 3 günde bir

eğitim birimimize gelmeye devam etmiştir. Bu süre sonunda %14.6'dan %7.5'a gerileyen HbA1c değeri ile kendi set değişimlerini ve pompadan pre-prandial bolus uygulamalarını yapabilecek halde düzenli takibe devam edildi.

Hastalık yoktur, hasta vardır ilkesi ile hastamızın eşi ile birlikte motivasyonu ve diyabet ekibi ile düzenli takipleri sayesinde zor olanı başardığımızı düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Research Group. Diabetes Care. 1995 Mar;18(3):361-76.
2. Continuous subcutaneous insulin infusion. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2000 Jan;23 Suppl 1:S90.
3. Diyabet Diyetisyenliği Derneği Yönetim Kurulu. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi. Diyabet Diyetisyenliği Rehberi Nisan 2014, Yayın:1.
4. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2008 Jan;31 Suppl 1:S61-78.
5. American Diabetes Association. Standarts of Medical Care in diabetes. Diabetes Care 2015; 38;1:1-94.
6. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, Caccia C, Johnson J, Waugh R, Sherwood A. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. Arch Intern Med. 2010 Jan 25;170(2):126-35.
7. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes--2006: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2006 Sep;29(9):2140-57.

Gestasyonel Diyabet Her Gebelikte Tekrarlar mı?

Zafer Pekkolay

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Diyarbakır

Otuz dokuz yaşında kadın hasta 4.gebeliğinin 28. haftasında dış merkezde yaptırdığı 75 gramlık oral glukoz tolerans testi(Açlık:106 mg/dl, 1.saat:190 mg/dl, 2.saat 123 mg/dl) sonucu gestasyonel diyabet ile uyumlu bulunduğu için polikliniğimize refere edilmiş. Boy:159 cm, kilo:72 VKİ: 28,4. İlk gebeliğinde infant 3060 gr doğmuş, gestasyonel diyabeti yokmuş. İkinci gebeliğinde gestasyonel diyabeti varmış. Hasta diyet ve egzersiz tedavisiyle takip edilmiş. Infant 4200 gram ağırlığında doğmuş. Üçüncü gebeliğinde gestasyonel diyabeti yokmuş. Infant 3500 gram ağırlığında doğmuş. Son gebeliğinde hasta 11 kilo almış. Annesinde Tip 2 Diyabet öyküsü var.

Hastaya 1900 kalorilik sağlıklı beslenme tedavisi ve günde 45 dakika egzersiz önerildi. Gebelik süresince kan glukoz takiplerinde açlık(<95 mg/dl), 1.saat tokluk(<140 mg/dl) kan glukoz değerleri normal aralıkta saptandı. Hasta 38.gebelik haftasında sezeryan ile 3750 mg ağırlığında sağlıklı infant doğurdu. Post-partum 9.haftada yapılan oral glukoz tolerans testinin 2. saat glukoz değeri 146 mg/dl olarak saptandı. Hastaya sağlıklı beslenme tedavisi ve egzersiz önerildi. Poliklinik takibine alındı.

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), gebelik sırasında ilk kez tanımlanan veya başlayan herhangi bir derecedeki hiperglisemidir. GDM'de genellikle beklenen gebelik sona erince hipergliseminin ortadan kalkmasıdır. Ancak bazı hastalar gebelikte yeni tanı konulmuş Tip 2 Diyabet, hatta Tip 1 Diyabet hastaları olabilir (1).

Yirminci gebelik haftasından önce ortaya çıkan, açlık glukozu >126 mg/dl, random glukoz değeri >200 mg/dl, HbA1c >%6.5 olduğunda aşikar diyabetten söz edilir. İleri anne yaşı, makrozomik bebek doğurma öyküsü, obezite, glukozüri, GDM öyküsü, ölü doğum öyküsü ve aile öyküsü gibi risk faktörleri varsa ilk prenatal vizitten itibaren DM açısından değerlendirmek mantıklıdır. Bu hastalara 75 gramlık OGTT yaptırıp 120. dakika glukoz

değeri ≥ 140 mg/dl olan gebeleri gebelik hiperglisemisi olarak değerlendirip takip etmek önerilmektedir. İlk prenatal vizitte açlık kan glukozu normal olan düşük riskli bireyler 24-28.haftada GDM açısından taranmalıdır (2).

GDM tanısı iki aşamalı(50 gram OGTT, gerekirse 100 gram OGTT) veya tek aşamalı(75 gram OGTT) testlerle yapılmaktadır. Tek aşamalı testle fetomaternal morbidite/mortalite azalsa da artmış GDM tanılı hasta sayısı ciddi bir ekonomik yükü beraberinde getirmektedir. Hangi testin daha uygun olduğu konusunda tam bir görüş birliği sağlanmasa da iki yaklaşım da GDM taraması için dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (3,4).

GDM tedavisi sağlıklı beslenme tedavisi ve egzersiz ile başlar. Bu tedavilerle glisemik hedeflere ulaşılamadığında insülin kullanılmaktadır. Dünyada GDM tedavisinde metformin, glibenklamid(gliburid) kullanan ülkeler bulunurken; ülkemizde güncel GDM tedavisinde bu ilaçlar bulunmamaktadır (5).

Gestasyonel diyabet sonraki gebeliklerin yaklaşık yarısında tekrarlar. GDM'nin sonraki gebelikte tekrarlama oranı %30-84 kadardır (6).

Gebelik öncesi maternal vücut kitle indeksi, önceki doğumda yüksek infant ağırlığı bir sonraki gebelikte GDM gelişimi için prediktif risk faktörleridir. Yüksek maternal vücut kitle indeksinin GDM rekürrens riski annedeki var olan insülin direncinin gebelikte artmasıyla açıklanabilir (7).

İleri anne yaşı GDM rekürrensi için bir risk faktörüdür. Bu durum azalmış beta hücre sayısı ve yaşla birlikte artan insülin direncinin bir sonucu olabilir. Ülkemizde yapılmış GDM çalışması olan TURGEP çalışmasında GDM saptanan grubun ortalama yaşı 32 olarak bulunmuştur. Ayrıca 36-45 yaş grubundaki hastaların yaklaşık üçte birinde GDM saptanmıştır (8).

İndeks gebelik ile sonraki gebelik arasında alınan kilo miktarı ile GDM rekürrensi arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. Kilo alımı insülin direncini ve gliko-lipotoksisteyi artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda alınan kilo ≥ 4 kilo ise riskin arttığı 8 kilodan sonra rekürrens riskinin belirgin olarak fazla olduğu gözlenmiştir (9).

Gebeliğin diyabetojenik etkisi nedeniyle multipar kadınlarda GDM rekürrens riski daha fazladır (10).

GDM tanılı hastalarda diyet ve egzersiz tedavisi ile yanıt alınamayınca hastalara insülin tedavisi başlanmaktadır. Bu tür hastalarda insülin ideal tedavidir. Regüler insülin, İnsülin lispro ve insülin aspart öğünler için tercih

edilirken; insülin detemir ve NPH bazal insülin olarak kullanılmaktadır. Önceki gebelikte insülin kullanımı GDM rekürrensi için bir risk faktörüdür. Hatta kalıcı diyabet için bir risk faktörü olarak kabul edilebilir. Makrozomik çocuk doğurmak da GDM rekürrensi için bir risk faktörüdür. Bu durum hipergliseminin plasental yolla çocukta tezahür etmesi ve bunun sonucu olarak hiperinsülineminin makrozomiye yol açmasıdır. Postprandiyal glukoz yüksekliği GDM rekürrensin başka bir belirticidir (11,12,13).

Gebelikler arası süre ile GDM rekürrensi arasındaki ilişki literatürde tam olarak aydınlatılmamıştır. Gebelikler arasında kısa süre ve uzun süre ile ilgili çalışmalar mevcuttur (14, 15).

GDM gebeliklerin neredeyse yarısında tekrarlar. İleri anne yaşı, gebelik öncesi vücut kitle indeksi, gebelikler arasında alınan kilo, makrozomi, gebelikte insülin kullanımı ve postprandiyal glukoz yüksekliği GDM rekürrensi için ana prediktif faktörlerdir.

KAYNAKLAR

1. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational Diabetes Mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47. Published 2019 Jul 11. doi:10.1038/s41572-019-0098-8
2. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, et al. Gestational Diabetes Mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):91-102. doi:10.1007/s00508-018-1419-8
3. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;78(1):69-77. doi:10.1016/s0020-7292(02)00092-9.
4. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 1989;73(4):557-561.
5. Akıncı Barış Gestasyonel Diyabet Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus Editör: Şazi İmamoğlu, TEMD Aralık 2015 Pelin Ofset Ankara 1.baskı sayfa: 555-560.
6. Gaudier, F. L., Hauth, J. C., Poist, M., Corbett, D., Cliver, S. P. Recur-

- rence of gestational Diabetes Mellitus. *Obstet. Gynecol.*, 1992; 80: 755-758.) (Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational Diabetes Mellitus: a systematic review. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1314-1319. doi:10.2337/dc06-2517
7. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(4):659-662. doi:10.2337/diacare.24.4.659
 8. Aydın H, Çelik Ö, Yazıcı D, et al. Prevalence and predictors of gestational Diabetes Mellitus: a nationwide multicentre prospective study. *Diabet Med.* 2019;36(2):221-227. doi:10.1111/dme.13857
 9. Wong VW, Chong S, Chenn R, Jalaludin B. Factors predicting recurrence of gestational diabetes in a high-risk multi-ethnic population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019;59(6):831-836. doi:10.1111/ajo.12973
 10. Seghieri G, De Bellis A, Anichini R, Alviggi L, Franconi F, Breschi MC. Does parity increase insulin resistance during pregnancy?. *Diabet Med.* 2005;22(11):1574-1580. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01693.x
 11. Patti AM, Giglio RV, Pafili K, Rizzo M, Papanas N. Pharmacotherapy for gestational diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(13):1407-1414. doi:10.1080/14656566.2018.1509955
 12. Mukerji G, Feig DS. Pharmacological Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Drugs.* 2017;77(16):1723-1732. doi:10.1007/s40265-017-0807-0
 13. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. Risk factors of gestational Diabetes Mellitus recurrence: a meta-analysis. *Endocrine.* 2016;53(3):662-671. doi:10.1007/s12020-016-0922-9
 14. A.Z. Khambalia, J.B. Ford, N. Nassar, A.W. Shand, A. McElduff, C.L. Roberts, Occurrence and recurrence of diabetes in pregnancy. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc* 30, 452–456 (2013)
 15. T. Nohira, S. Kim, H. Nakai, K. Okabe, T. Nohira, K. Yoneyama, Recurrence of gestational Diabetes Mellitus: rates and risk factors from initial GDM and one abnormal GTT value. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 71, 75–81 (2006).

Onkolojik Bir Hastada Diyabet Yönetimi ve 18F-FDG-PET/CT Hazırlığı

Ayşe Kubat Üzüm

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

56 yaşında kadın hastaya 2 ay kadar önce diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı konmuş ve Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vincristin ve Prednizolondan oluşan R-CHOP tedavisi başlanmış. Üç haftada bir beş gün süre ile uygulanmakta olan bu protokole Prednizolon dozu 1x80 mg intravenöz olarak uygulanmış. Kemoterapinin 3. kürü uygulanırken giderek belirginleşen halsizlik, bulantı, kusma, ağızda kuruluk, çok su içme, çok idrara çıkma şikayetleri nedeni ile doktoruna başvurmuş. Hastanın glukozunun 277 mg/dL saptanması üzerine diyabetik diyet önerilmiş ve kan glukoz düzeyine göre kısa etkili insülin başlanmış. Hastanın hipo ve hiperglisemileri (48-265 mg/dL) olması nedeni ile diyabet tedavisinin planlanması için polikliniğimize yönlendirilmiş.

Fizik muayenesinde hasta soluk görünümlüydü. Boyu 153 cm, kilosu 87 kg, beden kitle indeksi 37.1 kg/m² idi. Tansiyon arteryel 100/60 mmHg, nabız 92/dk, vücut sıcaklığı 36 °C olarak ölçüldü. Dili kuru idi. Karaciğer palpe edilemedi. Troube açıldı. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde teyzesinde Tip 2 Diyabet dışında özellik yoktu.

Yapılan tetkiklerde lökosit: 3x10³/µL, nötrofil: 1.4 x10³/µL, lenfosit: 1x10³/µL, Hb: 11 g/dL, Hct: %34, platelet: 90 x10³/mm³, glukoz: 312 mg/dL, BUN: 18 mg/dL, kreatinin: 0.8 mg/dL, sodyum: 136 mEq/L, potasyum: 3.6 mEq/L, kalsiyum: 9.1 mg/dL, fosfor: 3.6 mg/dL, AST: 36 U/L, ALT: 56 U/L, glukoz: 375 mg/dL, total-K: 198 mg/dL, HDL-K: 53 mg/dL, LDL-K: 127 mg/dL, trigliserid: 234 mg/dL idi. İdrar tetkikinde idrar dansitesi 1030, protein (-), Glukoz: +++++ Keton (++) Bilurubin: (-), Lökosit: ++, eritrosit (-)

Hastamıza metilprednizolon 80 mg beş gün süre ile sabah tek doz ve intravenöz olarak verilmekte ve bu tedavi 21 günde bir tekrarlanmaktaydı. Bu tedavinin 4. kürü başladıktan birkaç gün sonra özellikle öğle ve akşam saatlerinde hipergliseminin belirgin olduğu, sabah saatlerinde ise glukozun nerede ise normal

düzeylere döndüğü tablo 1’ de görülmektedir. Metilprednizolon başlanmadan önce Metformin 2x1000 mg ile glisemik kontrol sağlanabilir iken, steroidin 3. gününden itibaren NPH insülin eklendi, 4. gün ise yüksek gliseminin olduğu öğünlere eklenen kısa etkili insülinin dozu glisemik değerlere göre artırıldı. Steroidin 6. günde kesilmesi ile yavaş yavaş insülin ihtiyacı azaldı, 11. gün bolus insülinler kesildi ve 14. gün sadece NPH insülin ve Metformin tedavisine geçildi.

Tablo 1: R-CHOP tedavisinin 4. küründe SMBG değerleri ve uygulanan tedavi değişiklikleri

Gün	08:00	10:00	12:00	14:00	18:00	20:00	23:00	Önerilen Tedavi
1	105	145	135	156	122	189	101	Metformin 2x1000 mg
2	116	140	160	223	267	210	188	Metformin 2x1000 mg
3	120	154	224	230	281	204	199	Metformin 2x1000 mg +NPH insülin 10 ü (sabah)
4	121	156	220	265	290	216	202	NPH insülin 16 ü (sabah) 0ü+3ü+4 ü kristalize insülin Metformin 2x1000 mg
5	118	132	214	277	288	177	145	NPH insülin 18 ü (sabah) 0ü+4 ü+6 ü kristalize insülin Metformin 2x1000 mg
6	109	147	208	241	220	156	150	NPH insülin 18 ü (sabah) 0ü+4 ü+6 ü kristalize insülin Metformin 2x1000 mg
7	121	160	186	204	201	178	153	NPH insülin 18 ü (sabah) 0ü+4 ü+6 ü kristalize insülin Metformin 2x1000 mg
8	115	151	143	187	195	159	142	NPH insülin 18 ü (sabah) 0ü+4 ü+6 ü kristalize insülin Metformin 2x1000 mg
9	106	145	135	177	182	134	120	NPH insülin 18 ü (sabah) 0ü+4 ü+6 ü kristalize insülin Metformin 2x1000 mg
10	102	146	122	146	120	97	86	NPH insülin 14 ü (sabah) 0ü+3 ü+3 ü kristalize insülin Metformin 2x1000 mg
14	98	143	101	96	86	104	76	NPH insülin 8 ü (sabah) Metformin 2x1000 mg Bolus insülin kesildi

Metformin 2x1000 mg ve NPH 8 ünite (sabah) almakta olan hastaya lenfoma tedavisinin etkinliğini değerlendirmek üzere (Fluorine 18) fluorodeoksig-

glukoz [18F] FDG PET/CT planlanlanmış, çekim günü sabah ölçülen glukoz değeri 232 mg/dL olarak bulunması nedeni ile çekim ertelenmiş ve tekrar polikliniğimize yönlendirilmişti. Ayrıntılı olarak sorgulandığında hastaya 3 gün öncesinde metformini kesmesi, çekim için aç olarak gelmesinin söylendiği, bu nedenle sabah insülin dozunu da yapmadığı öğrenildi. Hastanın diyabet tedavisi yeniden düzenlenlenerek NPH insülini gece saatine (23:00) alındı. 03:00' da evde glukometre ile glukoz ölçümü yapmaları, >200 mg/dL ise ilave hızlı etkili insülin yapmalarını ve 06:00' da tekrar glukoz ölçümü yapmaları, yüksek ise tekrar hızlı etkili insülin uygulanması önerildi.

Glukometre ile yaptığı ölçümlerde glukozunu saat 23:00, 03:00 ve 06:00' da sırası ile 167 mg/dL, 243 mg/dL ve 154 mg/dL olarak bulan hasta 23:00' da 8 ünite NPH insulin, 03:00' da ise 4 ünite hızlı etkili insülin yapmıştı. Sabah erken saatlerde çekime geldiğinde ise glukoz değeri 165 mg/dL idi ve son yapılan hızlı etkili insülden 4 saat sonra çekim gerçekleştirilebildi.

Bu vaka nedeni ile vurgulanması planlanan noktalar:

1. Kemoterapi tedavisi uygulanan hastalarda bazı kemoterapötik ajanlara ve steroidlere bağlı diyabet gelişebilir.
2. Pek çok hiperglisemik bulgu maligniteye bağlı bulgular ve kemoterapötiklerin yarattığı yan etkiler ile maskelenebileceğinden hastalar hiperglisemi bulguları açısından sorgulanmalı ve glisemik takipleri yapılmalıdır.
3. Hastalar eğer steroidi sabah, tek doz olarak alıyor ise en yüksek glisemik değeri öğleden sonra ve akşam saptanır. Steroid iki veya daha fazla dozda uygulanıyor ise veya uzun etkili bir ajan ise hiperglisemi tüm gün boyunca görülebilir. Tedavi bu bilgi ışığında planlanmalıdır.
4. Özellikle glukokortikoidlerin sıklık olarak kullanıldığı protokoller sırasında antidiyabetik tedavi sabit olmamalı, doz dinamik olarak değiştirilmelidir.
5. 18F-FDG-PET/CT çekimi sırasında serum glukozu <200 mg/dL olmalıdır. Diyabetik hastaların çekim hazırlığı almakta oldukları tedavi modeline göre değişiklik gösterir.

Glukokortikoidlere bağlı diyabet, ilaçlar ile gelişen diyabetin en sık nedenidir. Glukokortikoidler hematoloji ve onkoloji kliniklerinde kemoterapi rejimlerinde anti-emetik etki, kafa içi basınç artışı olduğunda anti-ödem etkilerinden faydalanmak, allerjik reaksiyonları önlemek, immün supresyon, beslenme ve ağrı kontrolüne yardım amacı ile kullanılabilir (1). Glukokortikoidlerin ön plandaki etkileri karaciğerde glukoz üretimini artırarak, kasta glukoz kullanımını azal-

tarak ve yağ dokusunda insülin aracılı lipolizin baskılanmasını bozarak insülin direncini artırmaktır. Ayrıca pankreasta insülin üretiminin azalıp glukagon salınımının artması hiperglisemi gelişimine katkıda bulunur. Bozulmuş inkretin etkisi ise son yıllarda üzerinde durulan bir diğer mekanizmadır (2).

Kemoterapi başladıktan sonra kısa süreli de olsa yüksek dozda glukokortikoide maruz kalınması aşikâr diyabet gelişmesine neden olabilir. Bu nedenle diyabet öyküsü olmayan hastalarda bile glukokortikoide bağlı diyabet gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Kemoterapi siklusunun ilk gününden itibaren glisemik tabikin sıklaştırılması, özellikle öğle ve akşam saatlerinde hipergliseminin daha belirgin olacağı öngörüldüğünden bu saatlerde ölçüm yapılması önemlidir.

Prednizolon veya metilprednizolonun plazma zirve konsantrasyonu 1 saat, yarılanma ömrü 5-6 saattir. Glukoz yükseltici zirve etkileri ise 4-8 saat sonra başlar ve bu etki 12-16 saat kadar sürer. Sabah saat 8:00 civarında prednizolon alan bir hastada pik kan glukoz düzeyinin saat 16:00 ' da olduğu sürekli kan glukoz düzeyi ölçüm sistemi ile gösterilmiştir. Postprandiyal kan glukoz düzeyi seviyesi açlığa kıyasla belirgin derecede yüksektir (özellikle öğleden sonra ve akşam saatlerinde) (3). Bölünmüş doz (günde 2 veya daha fazla kez) steroid kullananlarda bu patern değişir, sabah saatlerinde de yükselme görülür. Dekzametazonun yarı ömrü ise 36-54 saattir. Sıklıkla yüksek dozda, günde bir kez uygulanırlar. Dekzametazon kullanan hastalarda ise 20 saate kadar uzayan etki bildirilmiştir, dolayısı ile prednizolondaki kadar bariz gün içi değişimleri gözlenmeyebilir. Bazen sıklık protokoller halinde uygulanır. Bu nedenle antidiyabetik tedavi, glukokortikoidlerin etki süreleri ve pozolojileri göz önüne alınarak planlanmalıdır (4).

Öncesinde diyabetik olmayanların %14-28'inde bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet gelişebilir. Glukokortikoid tedavisi başlanmadan önce diyabetik olup oral antidiyabetik kullanan hastalarda insülin ihtiyacı ortaya çıkabilir, insülin kullanan hastaların ise insülin dozlarında %31-102 oranında doz artışı yapmaları gerekebilir (2).

Malignite nedeni ile hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik, fiziksel aktivitede azalma, diyet uyumunda bozulma meydana gelir. Hiperglisemi kilo kaybı, poliüri, bulanık görme, bulantı, dehidratasyon gibi bulgulara yol açar. Eğer tedavi edilmez ise bu bulgular katabolik kilo kaybı, non-ketotik hiperosmolar koma, diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi, yaşam kalitesinde progresif düşüş ve foksiyonel kapasitede azalmaya neden olur. Kemoterapötik ilaçların pek çoğu da benzer yan etkiler oluşturabilirler. Bu nedenle kemoterapi tedavisi almakta olan bir hastada yeni gelişen diyabet fark edilmeyebilir (5).

Tedavi protokollerinde steroid bulunan tüm hekimlerin steroid diyabeti hak-

kında farkındalıklarını artırmak gereklidir. Herhangi bir nedenle iki gün veya daha uzun süre yüksek doz steroid alan (Prednizon 40 mg veya eşdeğeri) 617 hastanın sadece 66'ında glukoz monitorizasyonu yapıldığı gösterilmiştir (5). Canada Diyabet Birliği steroid başlanan nondiyabetik hastalarda 48 saat sonra kan glukoz düzeyinin ölçülmesini önermektedir (6). Steroid tedavisi başlanan her hasta hipergliseminin belirti ve bulguları hakkında bilgilendirilme, hasta ve yakınlarına diyabet eğitimi verilmelidir. Özellikle glukokortikoidlerin sıklık olarak kullanıldığı protokoller sırasında dozun sabit değil, fleksibl olması gerektiği ve dozun nasıl titre edilebileceği ayrıntılı olarak anlatılmalıdır.

Tedavi

Glukokortikoid almakta olan kanserli diyabetik hastalarda tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivitenin artırılması önemlidir. Ancak kemoterapötiklerin yarattığı bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık, mukozit gibi yan etkiler nedeni ile beslenme önerilerine uyum göstermesi zordur. Hem hastalığın yarattığı güçsüzlük, halsizlik, kilo kaybı gibi nedenler, hem de ilaç yan etkileri nedeni ile fiziksel olarak hastalar genellikle inaktiflerdir (5).

Metformin insüline bağımlı olan ve olmayan mekanizmalar ile antitümör etki gösterir. AKT-mTOR yolağının inaktivasyonu ve/veya AMPK ve mitokondrial kompleks I üzerinde etki göstererek sırası ile apoptoz artışına, protein sentezinin inhibisyonuna ve hücre büyümesinin inhibisyonuna yol açar. Bu nedenle herhangi bir kontrendikasyon bulunmadıkça tüm kanserli diyabetik vakalara metformin verilmelidir. Pek çok vakada metformin diyabet kontrolünde yeterli olmamaktadır. Bu durumda oral antidiyabetikler eklenebilir. Post-prandiyal hiperglisemi varsa glükazid gibi kısa etkili sulfonilüreler düşünülebilir. Bulantı, kusma nedeni ile hastanın besin tüketimi öngörülemiyor ise glinidler iyi seçenektirler. Ancak hipoglisemi riski göz ardı edilmemelidir (2,5).

Tek doz steroid alan hastada açlık plazma glukozu nispeten normaldir. Buna karşılık öğle ve akşam tokluk glisemileri yüksektir. Bu hastalarda sabah bazal insülin uygulanması uygundur. Genellikle her 10 mg prednizolon için 0.1 ü/kg NPH önerilir. Gerekirse öğün öncesi (özellikle öğle ve akşam öğünlerine) kısa/hızlı etkili insülin eklenebilir. Steroidi bölünmüş dozlarda alan hastalarda bifazik insulin yararlı olabilir. Hiperglisemi kontrol altına alınamaz ise bazal+bolus insülin tedavisi başlanmalıdır (2).

Diyabetik Bir Hastanın 18F- FDG PET/CT Hazırlığı

Malignte tanısında, evrelemesinde, tedavi planlanması ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde 18F-FDG-PET/CT önemli bir tetkiktir. 18F-FDG; glukoz gibi tümör hücreleri tarafından sodyumdan bağımsız kolaylaştırmış difüzyon ile tutulur. 18F-FDG'nin yoğun tutulumu, öncelikle anaerobik glikoliz ile ener-

ji üreten neoplastik hücrelerin varlığını düşündürür. 18F-FDG ve glukozun kanser hücreleri tarafından tutulumunda oluşan yarışma nedeni ile hiperglisemik durumlarda 18F-FDG tutulumunun bozulduğu gösterilmiştir. Diyabet, hiperglisemi ve antidiyabetik tedavi, malignite tanısında 18F-FDG PET-BT nin duyarlılığını azaltabilir (7). Bu nedenle çekim randevusundan önceki bir kaç gün evde glukoz monitorizasyonu sıklaştırılmalı ve yüksek seyrediyor ise gerekli tedavi değişiklikleri yapılmalıdır.

Normal şartlarda FDG-PET/BT çekiminden en az 4 saat önce aç olmak gerekir. Çekim öğleden sonra ise, çekimden 4 saat öncesinde aç olacak şekilde hafif bir kahvaltı yapılabilir. Çekim öncesi hidrasyon yeterli olmalıdır. Enjeksiyondan 2 saat öncesinde 1 lt su tüketilmelidir. Kahve ve kafeinli içecekler çekim öncesinde tüketilmemelidir. Parenteral beslenme ve glukoz içeren IV sıvılar FDG enjeksiyonundan en az 4 saat öncesinde kesilmelidir. Kaslardaki aktiviteyi önlemek için FDG enjeksiyonu ve sonraki fazlarda hasta oturur veya yatar pozisyonda olmalı ve sıcak tutulmalıdır. Mesane aktivitesini önlemek için öncesinde mesane boşaltılmalıdır (8).

FDG uygulanmadan önce kan glukoz düzeyi ölçülmeli ve ideal olarak glukoz <120 mg/dL olmalıdır, ancak <200 mg/dl ise çekim yapılabilir. Glisemi değeri >200 mg/dL ise çekim yapılmamalıdır. Bu durumda iki yol izlenebilir. Birincisi, diyabet tedavisi gözden geçirilerek randevuyu bir başka güne ertelemektir, ki bu durum hastanın tedavisi için zaman kaybı yaratacaktır. Bir başka yol ise hızlı etkili insülin uygulayarak glukozu düşürmek, insülin uygulandıktan 4 saat sonra glukoz <200 mg/dL ise FDG-PET/CT çekmektir.

Oral antidiyabetikler ile glisemik kontrolü iyi olan Tip 2 Diyabetli hastalarda rutin protokol uygulanır. Sülfonilüreler, tiazolidinedionlar çekimi etkilemez. Metformin ise 18F-FDG' nin gastrointestinal tutulumunu arttıracığı ve PET/CT duyarlılığını azaltacağı için çekimden 48-72 saat önce kesilmelidir (9).

Tip 1 Diyabetik veya insülin kullanan Tip 2 Diyabetli hastanın çekimi sabah erken saatlerde ise gece uzun etkili insülin yerine orta etkili insülin yapılır. Çekim sonrası hasta rutin insülinini ve ardından kahvaltısını yapabilir. Çekim sabah geç saatlerde veya öğleden sonra ise sabah rutin insülin yapıp kahvaltı edebilir (07:00 civarı). Daha sonra su hariç sıvı veya katı bir şey tüketmemelidir. FDG hızlı etkili insülininden en az 4 saat, kısa etkili insülininden en az 6 saat sonra uygulanabilir. 18F-FDG uygulanan gün içinde enjeksiyon öncesi orta ve uzun etkili insülin yapılmamalıdır (10).

İnsülin pompası kullanan hastalarda mümkün ise çekimin sabah erken yapılması tercih edilir. FDG uygulanmadan en az 4 saat önce pompa kapatılmalıdır. Bu

süre içinde hiperglisemi gelişmemesi için gece NPH insülin yapılabilir. Çekim sonrası hasta tekrar pompasını açarak insülin uygulayıp kahvaltı yapabilir.

Tablo 2: İnsülin kullanmakta olan bir hastada FDG-PET/CT hazırlığı için önerilen şema (12)

Randevu genellikle öğlene doğru bir saate istenir.	
Çekim öncesindeki gün rutin dozlar uygulanır.	
Gece 23:00	NPH insülin veya Detemir
03:00	Kan glukozuna bak >200 mg/dL ise hızlı etkili insülin ekle 201-250 mg/dL ise 2 ünite hızlı etkili insülin 251-300 mg/dL ise 3 ünite hızlı etkili insülin 301-350 mg/dL ise 4 ünite hızlı etkili insülin 351-400 mg/dL ise 5 ünite hızlı etkili insülin
06:00	Kan glukozuna bak Gerekirse tekrar hızlı etkili insülin uygula

KAYNAKLAR

1. King EJ, Haboubi H, Evans D, Baker SC, Bain SC, Stephens JW. The management of diabetes in terminal illness related to cancer. *Q J Med* 2012;105-3-9.
2. Salman S, Adaş M. Özel durumlarda diyabet yönetimi. Ed: İmamoğlu ve ark. sayfa 527-536. Geçmişten geleceğe Diabetes Mellitus.
3. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, et al. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96(6):1789-96.
4. Flory J, Farooki A. *Oncology* (Williston Park) Diabetes Management in Cancer Patients. 2016, Jun;30(6):565-70.

5. Brady VJ, Grimes D, Armstrong T, LoBiondo-Wood G. Management of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with cancer: A Review. *ONF* 2014, 41(6), E355–E365. doi: 10.1188/14.ONF.E355-E365
6. Harper W, Clement M, Goldenberg R, et al. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 1):S61-S68.
7. Diederichs CG, Staib L, Glatting G, et al. FDG-PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. *J Nuc Med*, 1998, 39: 1030-33,
8. Boellaard R, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2015) 42:328-354. DOI 10.1007/s00259-014-2961-x
9. Ozulker T, Ozulker F, Mert M, Ozpacaci T. Clearance of the high intestinal 18F-FDG uptake associated with metformin after stopping the drug. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.2010;37:1011-17.
10. Surasi DS, Bhambhvani P, Baldwin JA, Almodovar SE, O'Malley JP. 18F-FDG PET and PET/CT Patient Preparation: A Review of the Literature. *J Nucl Med Technol* 2014; 42:5–13 DOI: 10.2967/jnmt.113.13262

Atipik Prezantasyonu Olan Bir MODY-1 Olgusu ve Literatür Derlemesi

*Neslihan Başgöl Tütüncü**

**Başkent Üniversitesi, Endokrinoloji BD, Ankara*

Rutin diyabet takibi için endokrinoloji polikliniğimize başvuran 46 yaşındaki hastanın 38 yaşında diyabet, 40 yaşında hipertansiyon ve 45 yaşında koroner arter hastalığı (KAH) tanısı aldığı öğrenildi. Diyabet tedavisi için günde 2 kez 1000 mg metformin ve 50 mg sitagliptin kombinasyonu almaktaydı. Hipertansiyon ve KAH tedavisi için günde 50 mg losartan, 2,5 mg nebivolol, 100 mg asetilsalisilik asit kullanmaktaydı. Ayrıca ötiroid hashimoto tiroiditi, hepatosteatoz, nefrolitiazis, kolelitiazis tanıları olduğu ve kolelitiazis için operasyon planlandığı öğrenildi. Tanı anında açlık kan glukozu (AKG) 130 mg/dL, HbA1c düzeyi: %7,8 saptanmış. Tanı anında normal kiloda olan hastaya metformin ve sitagliptin kombinasyon tedavisi başlanmış. Takipte HbA1c düzeyi %6,9-7,3 arası seyrederken son 1 yıldır yükselmeye başlamış, %8'e kadar çıkmış ve en son 6 ay önce %7,5 saptanmış. Tedaviye 30 mg/gün glüklazid MR eklenmiş, ancak kan glukozu 45 mg/dL'ye kadar düşünce iki gün sonra glüklazid MR tedavisini kesmiş. İki gün boyunca kan glukozu ara ara 50-70 mg/dL düzeylerine kadar düşmüş. Hastanın sigara ve alkol kullanım öyküsü yoktu. Hastanın aile öyküsünde, annede ve abide tip 2 Diabetes Mellitus (T2 DM) olduğu öğrenildi. Annesinin şu anda 66 yaşında olduğu, diyabet tanısının 30 yaşında konulduğu, tanı anında normal kilolu olduğu, başlangıçta oral anti-diyabetik (OAD) verildiği ve sonradan insülin tedavisine geçildiği ve halen daha insülin kullandığı, kan glukoz regülasyonunun iyi olduğu ve herhangi bir diyabet komplikasyonunun gelişmediği öğrenildi. İki kardeşi olan hastanın, abisinin şu anda 46 yaşında olduğu, diyabet tanısının 38 yaşında konulduğu, tanı anında normal kiloda olduğu, tanıdan itibaren premiks insülin tedavisi kullandığı, ancak buna rağmen kan glukoz regülasyonunun bozuk olduğu öğrenildi. Abisinde de herhangi bir diyabet komplikasyonunun gelişmediği öğrenildi. Kız kardeşinin şu anda 42 yaşında olduğu ve diyabetinin

olmadığı öğrenildi. Hasta ve kardeşlerinde neonatal hipoglisemi olmadığı ve hastanın 3750 gr, abisinin 3310 gr, kız kardeşinin ise 3500 gr ağırlıkları ile doğduğu öğrenildi. İki yaşayan kardeşi olan hastanın, iki kardeşinin de ölü doğduğu öğrenildi. Kız olan birincisinin 7 aylık doğum sonrası, erkek olan ikincisinin zamanında doğum sonrası, ölü doğum tanısı konulduğu ve erkek olan bebeğin 4500 gr olduğu kaydedilmiş. Ölüm sebeplerinin ne olduğuna dair, hastanın ve ailesinin bir bilgisi yok. Babasında ve babasının ailesinde diyabet olmadığı ancak teyzesinde diyabet olduğu öğrenildi. Anneanne ve dedesinin (annesinin babasının) sağlık öyküsü bilinmiyor. Biri kız, diğeri erkek, iki çocuğu olan hastanın kız çocuğu 10 yaşında, erkek çocuğu ise 16 yaşında. Doğumda hipoglisemi yaşamamışlar ve makrozomi öyküleri yok. Şu anda sağ ve sağlıklılar. Ailede başka erken başlangıçlı bilinen diyabet tanısı olan akrabaları yok. Ayrıca annede ve babada koroner kalp hastalığı olduğu, babada inme öyküsü olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde vücut kitle indeksi (VKİ), 25,5 kg/m² saptandı. Biyoimpedans analiz (BİA) yöntemi ile ölçülen tüm vücut yağ yüzdesi %20,9, abdominal BİA yöntemi ile ölçülen visseral yağ miktarı 13,5 birim (orta düzeyde artmış), bel çevresi 95 cm saptandı. Hastanın laboratuvar incelemesinde AKG: 191 mg/dL, HbA1c: %7,4, kreatinin: 0,9, ALT:55 U/L, GGT: 63 U/L, LDL-K: 67 mg/dL, HDL-K: 31 mg/dL, trigliserit: 349 mg/dL, ürik asit: 5,6 mg/dL saptandı. Spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı 14,5 mg/g saptandı. Anti-TPO antikor: 153 IU/mL (Pozitif), anti-tiroglobulin antikor: 270 IU/mL (Pozitif), TSH düzeyi 2,59 µIU/mL saptandı. Anit-GAD (Glutamik asit dekarboksilaz), anti-adacık antikor ve anti-insülin antikorları negatif saptandı. Hastanın tedavisine 10 mg/gün dapagliflozin eklendi. Erken yaşta diyabet tanısı alması, tanı anında normal kiloda olması, ailede erken yaşta başlayan diyabet öyküsünün yaygın olması ve sülfonilüreeye duyarlı olması nedeniyle MODY genetik analizi istendi. Dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra kontrole gelen hastanın 3 ayda 2,6 kg verdiği ve VKİ'nin 24,6'ya düştüğü görüldü. BİA yöntemi ile ölçülen tüm vücut yağ yüzdesi %19,1, abdominal BİA yöntemi ile ölçülen visseral yağ miktarı 14 birim (orta düzeyde artmış), bel çevresi 95 cm saptandı. Bu sonuçlara göre tüm vücut yağ yüzdesi azalırken, bel çevresinin ve visseral yağ miktarının değişmediği gözlemlendi. Laboratuvar incelemesinde AKG: 119 mg/dL, HbA1c: %6,5, kreatinin: 0,86 mg/dL, ALT:24 U/L, LDL-K: 78 mg/dL, HDL-K: 36 mg/dL, trigliserit: 246 mg/dL, ürik asit: 5,3 mg/dL saptandı. Tam idrar tahlilinde glukoz: 1000 mg/dL iken keton: negatif saptandı. Bu kontrolde insülin düzeyine bakıldı ve 11,4 mU/L saptandı. Bu kontrolden kısa bir süre sonra genetik analizi sonuçlandı. MODY ve tek gen diyabeti ile ilişkili olduğu bildirilen ABCC8, GCK, INS, HNF1A, HNF1B, HNF4A, KCNJ11 genlerine ait tüm ekzon ve ekzon-intron kavşakları DNA dizi analizi yöntemiyle çalışıl-

muş ve analiz sonucunda HNF4A (NM_001030003) genine ait 10. ekzonda c. 1237C>T p.(Pro413Ser) genomik değişikliği heterozigot olarak tespit edilmiş. Bu sonuç üzerine hastaya MODY-1 tanısı konuldu ve başta diyabeti olanlar olmak üzere ailedeki diğer bireyler, genetik değerlendirmeden geçmek üzere kontrole çağrıldı. Genetik tanı konulması üzerine hastada sülfonilüre tedavisi planlandı, ancak mevcut tedavi ile kan glukoz kontrolünün sağlanmış olması, mevcut tedavi kombinasyonunun hipoglisemi riskinin olmaması, hastanın iyilik hali ve tedavi değiştirmek istememesi nedenleri ile mevcut tedaviye devam edildi. Hastanın mikrovasküler komplikasyonu yoktu. Koroner arter hastalığı dışında makrovasküler hastalık da saptanmadı. Henüz hasta yakınlarına ulaşılamadı. Ancak tüm birinci derece yakınlarına genetik analiz yapılması için hasta yakınlarına randevu verildi.

MODY, Türkçede “gençlerde görülen erişkin diyabeti” olarak isimlendirildiğimiz, İngilizcesi “maturity onset diabetes of young” olan cümlelerin baş harflerinin kısaltmasıdır. MODY, otozomal dominant kalıtılan bir grup monogenik diyabet formudur. Monogenik diyabetler tek gende defekt ile ortaya çıkan diyabetin nadir nedenlerini oluştururlar. Monogenik diyabetin üç temel alt grubu vardır, bunlar: 1) Neonatal diyabetler, 2) Sendromik diyabetler ve 3) MODY. Monogenik diyabetlerin en sık nedeni MODY’lerdir. MODY, pankreas β hücresinin otozomal dominant genetik defektleri içinde de sınıflandırılabilir. Pankreas β hücresinin diğer otozomal dominant defektleri, insülin geni (INS) ve ATP duyarlı potasyum kanalı olan KCNJ11 ve ABCC8 gen defektleridir (1,2). MODY olarak tanımlanan bu monogenik diyabet formunda, pankreas β hücresinde disfonksiyon ve glukoz insülin yanıtının kısmi eksikliği söz konusudur. Avrupa ve Kuzey Amerika gibi batı toplumlarında diyabet hastalarının yaklaşık % 1-5’inin monogenik diyabet olduğu bilinmektedir (1, 3-5). OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) veritabanına göre, MODY’nin 14 farklı tipi tanımlanmıştır ve her birinde farklı bir gende mutasyon görülmektedir. Ancak genetik bilimindeki gelişmeler ve birçok genin aynı anda daha düşük maliyetle incelenmesine olanak sağlayan yöntemler sayesinde bazı aday MODY genleri de tanımlanmaya devam etmektedir ve ülkemizden de bildirilen aileler vardır (2, 6). MODY-2, bir glukoz sensörü olan glukokinaz enziminde anormallik sonucu oluşmaktadır. Bunun dışındaki diğer tiplerin çoğu ise, β hücre fonksiyonunu ve gelişimini kontrol eden nükleer transkripsiyon faktörlerinin mutasyonlarına bağlı oluşmaktadır. Erken başlangıçlı diyabet öyküsünün olduğu bir ebeveyn olması ve bu ebeveynin çocuklarının yarısında görülmesi, genetik geçişin otozomal dominant olduğunu göstermektedir. Bu hastalar T2 DM hastalarından farklı olarak, genellikle obez değildirler. Daha çok glukoz ile uyarılan insülin salgısında sorun vardır. Ketoza yatkın değildirler ve insülin dışı tedavilere başlangıçta iyi cevap vere-

bilirler. Klasik olarak 25 yaşından önce ortaya çıkan, insülin bağımlı olmayan, patogeneğinde otoimmünite veya insülin direncinin gösterilemediği bir diyabet formudur (1).

Kimlerde MODY taraması yapılması gerektiğine dair farklı kılavuzlarda farklı kriterlerden bahsedilse de ADA (American Diabetes Association)'nın 2020 kılavuzunda, tip 1 veya Tip 2 Diyabet özelliği olmayan, atipik diyabeti olan ve çok sayıda aile üyesinde benzer diyabet olan kişilerde MODY taraması önerilmektedir (7). Atipik diyabet, tip 1 Diabetes Mellitus (T1 DM) fenotipine uyan birisi için antikorların negatif olması iken, T2 DM fenotipine uyan birinde obez olmamak, erken yaşta tanı konması, T2 DM'a eşlik eden diğer metabolik sorunların bulunmaması olarak tanımlanabilir. Ancak ADA kılavuzunda da belirtildiği üzere, atipik diyabeti tanımlamak çok açık ve kolay değildir. Tanı yaşı için 25 yaş altı kabul edilse de çok daha geç yaşlarda tanı konulan MODY vakaları bildirilmiştir. Obez MODY vakaları da literatürde tanımlanmıştır. Otoantikorların saptanması, MODY ihtimalini ortadan kaldırırsa da otoantikor pozitif MODY vakası da literatürde mevcuttur (8). Ayrıca üriner C-Peptid/kreatinin oranı ve antikor taramasının hangi hastalarda MODY taraması yapılması gerektiği konusunda yönlendirici olabileceği bildirilmiştir (9). Yakın zamanda yayınlanan ve mayıs 2020'ye kadar yayınlanmış MODY literatürlerinin derlendiği bir güncellemede, sık görülen MODY tipleri için ayrı ayrı tarama kriterleri sunulmuştur. MODY-3 için tarama kriterleri şu şekilde sıralanmıştır: 1) En az 2 jenerasyonda diyabet aile öyküsü olması, 2) En az bir aile üyesinde 25'yaştan önce diyabet olması, 3) Pankreatik adacık antikorlarının negatif olması, 4) Kan glukozu <180 mg/dL iken, glukozüri saptanması, 5) Sülfonilürelelere karşı artmış duyarlılık (kötü kontrollü diyabeti olan birinde insülin sekretokoguna geçtikten sonra hipoglisemi yaşanması), 6) OGTT testinde glukoz artışının >90 mg/dL olması (Açlık değerleri normalden, 2.saat kan glukozu değerinin diyabetik aralıkta olması sık ve kullanışlı bir bulgudur), 7) Obezite, akantozis nigrikans gibi T2 DM'u işaret eden insülin direnci bulgularının olmaması, 8) İnsülin kullanmayan birinde ketoasidoz olmaması, daha düşük insülin dozlarında iyi glisemik kontrol sağlanabiliyor olması, glukoz >140 mg/dL iken insülin altında C-Peptid düzeyinin saptanabilir düzeylerde ölçülmesi gibi, kısmi insülin bağımlılığını gösteren bulguların mevcudiyeti (10). Bu güncellemede bu kriterlerin belli farklılıklarla MODY-1 için de uygulanabileceği belirtilmiştir. MODY-1 tanısının daha geç yaşlarda konulması, glukozüri olmaması, makrozomi ve neonatal hipoglisemi görülmesi, başlıca farklılıklardır. Özellikle ailede yaygın makrozomi veya diazoksite yanıtı neonatal hipoglisemi öyküsü ve ailesel diyabet öyküsü varsa, MODY-1 taraması önerilmektedir.

MODY-1, ilk kez Almanya'dan ABD'ye 1861'de göç eden, R-W ailesi olarak bilinen bir Alman ailenin torunlarında tanımlanmıştır. Bu aile, 1958'den beri takip edilmiş ve 1996'da hastalığı ortaya çıkaran patolojinin, pankreas β -hücrelerinde olduğu kadar karaciğerde de bulunan bir nükleer transkripsiyon faktörünün nonsense mutasyonundan kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu gen, hepatosit nükleer faktör-4 α (HNF-4 α veya HNF4A) olarak isimlendirilmiştir ve 20. kromozom üzerinde yer almaktadır. Bu hastalarda, β hücre fonksiyonunda progresif bir kayıp ve neticede T1 DM'e benzer sıklıkta mikrovasküler hastalık görülebilmektedir (1).

Birleşik Krallıkta yapılan büyük ölçekli bir çalışmaya göre, MODY vakalarının %10'unu MODY-1, %32'sini MODY-2, %52'sini ise MODY-3 oluşturmaktadır. Yani MODY vakalarının %94'ünü MODY-1, 2 ve 3 oluşturmaktadır (11). Ancak farklı ülkelerde farklı MODY mutasyon prevalansları mevcuttur. Örneğin Fransa, İtalya ve İspanya gibi asemptomatik hastalarda glukoz düzeyi taranan ülkelerde MODY-2, rastgele glukoz testi yapılmayan İngiltere gibi ülkelerde ise MODY-3 en sık görülen formdur (12). Ülkemizde Güneydoğu Anadolu bölgesindeki çocuklarda yapılan bir çalışmada ise dünya literatürüne benzer şekilde MODY-2 en sık MODY tipi saptanırken, ikinci sıklıkta MODY-1 saptanmıştır (13).

Klasik HNF4A mutasyonu olan MODY-1 vakaları genellikle 25 yaştan önce tanı alırlar, trigliserit düzeyleri düşüktür, LDL kolesterol düzeyleri yüksektir ve HDL kolesterol düzeyleri düşüktür. Fetal makrozomi ve neonatal hipoglisemi öyküsü mevcuttur (1). Dolayısıyla HNF4A mutasyonunun bifazik bir prezantasyona yol açtığı, infantlarda geçici ve kalıcı neonatal hipoglisemi ve genç erişkinlerde diyabete yol açtığı söylenebilir. Klasik MODY-1 olgularının %71'i 30 yaşından önce diyabet geliştirmektedir. Ortalama tanı yaşı ise 20 olarak bildirilmiştir (14). Bir çalışmada bu mutasyon bulunan infantların yaklaşık %56'sında makrozomi olduğu ve %15'inde neonatal hipoglisemi olduğu saptanmıştır (15). Oysa bizim vakamızda diyabet tanısı 38 yaşında konmuştur. Ayrıca makrozomi veya neonatal hipoglisemi öyküsü yoktur. Ayrıca vakamızda klasik vakaların aksine LDL kolesterol düzeyleri düşükken, trigliserit yüksek saptanmıştır. HDL kolesterol ise klasik vakalara benzer şekilde düşüktür. Bizim vakamızda olduğu gibi, bu klasik bulgulardan farklı prezente olan başka atipik vakalar da literatürde mevcuttur. Spiro ve arkadaşlarının 2018 yılında ABD'den bildirdikleri MODY-1 vakasında tanı 41 yaşında konulmuştur ve mikrovasküler bir komplikasyon saptanmamıştır. Hatta bu vaka ilaç gereksinimi olmadan, yaşam tarzı değişikliği ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmiştir. Ayrıca beklenenin aksine hipertrigliseritemi saptanmıştır. Hafif yüksek LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol bu tabloya eşlik etmiştir. Bu va-

kada HNF4A geninde otozomal dominant, heterozigot missense mutasyon (c.991C> T; p.Arg331Cys) saptanmıştır (16).

HNF4A, pankreas, karaciğer ve böbrekte eksprese edilen bir transkripsiyon faktörüdür. HNF4A mutasyonlarının, β hücre fonksiyonunu ve insülin sekresyonunu nasıl bozduğu ve lipid profilini nasıl değiştirdiği henüz net olarak anlaşılmış değildir. Bilindiği kadarı ile HNF4A glukoz transportunda (GLUT2), glikolizde (aldolaz B, karaciğer piruvat kinaz) ve lipid metabolizmasında (Apo AII, apoB, ve apoCIII) görevli genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Düşük trigliserit düzeyinin, bu gendeki mutasyon sonucu apo B ve apoCIII ekspresyonunu azaltması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (17). Vakamızda trigliserit düzeyinin düşmemesi apo B ve apoCIII ekspresyonunda bir etkilenme olmadığını düşündürülebilir. Ancak hem annede hem de babada koroner kalp hastalığı olduğu, babada inme öyküsü olduğu düşünüldüğünde, vakamızdaki trigliserit yüksekliğinin başka bir metabolik soruna yakınlıkla ilgili olabileceği ve HNF4A mutasyonu ile ilişkili olmayabileceği de düşünülebilir. Vakamız Spiro ve arkadaşlarının vakasında olduğu kadar olmasa da, diyabet progresyonu açısından klasik MODY-1 vakalarına göre daha iyi seyretmektedir. Diyabet tanısının 8. yılında üçlü oral anti diyabetik tedavi ile regüledir. Ayrıca hipoinsülinemi ve mikrovasküler komplikasyon geliştirmemiştir. Ancak yine de yaşam tarzı değişikliğine rağmen, tedavi ihtiyacı yıllar içinde bir oral antidiyabetik ilaçtan, üç ilaca kadar artmıştır. Bu özellikler, pankreastaki β hücre fonksiyonunda ve insülin sekresyonundaki bozulmanın daha yavaş olduğunu düşündürmektedir.

Bu mutasyonun fetal ve neonatal hayatta insülin fazlalığına, ilerleyen yıllarda insülin eksikliğine nasıl yol açtığına dair mekanizma net değildir. Mevcut kanıtlar, yeni doğan periyodunda içe doğru rektifiye edici potasyum kanalı alt biriminin (Kir 6.2) ekspresyonunda bir azalmayı ve/veya peroksisom proliferatör ile aktive edilen reseptör alfa (PPAR α) seviyelerinde azalma olmasının uygunsuz insülin salgılanmasına neden olduğunu ve hipoglisemi ile sonuçlandığını göstermektedir. HNF4A eksik β hücrelerinde düşük PPAR α seviyeleri rapor edilmiştir. Bu da lipidlerin birikmesine neden olur. Böylece sitozolik uzun zincirli açıl-CoA seviyelerini arttırarak, insülin salımına neden olabilir. Uzun vadede ise β hücrelerinin yağ asitlerine uzun süre ve yüksek konsantrasyonlarda maruz kalması, β hücre disfonksiyonuna neden olarak diyabete yol açıyor olabilir (18). HNF4A mutasyonunda görülen ikili fenotip için önerilen teorilerden diğeri ise HNF4A bağımlı geçici gen ifadesindeki varyanstır. Bu teoriye göre fetal yaşamda ve bebeklik döneminde aşırı salgılamadan kaynaklanan β hücre yorulması veya tükenmesi ve pankreas adacıklarında β hücre fonksiyonunu sürdüren transkripsiyon faktörlerinin sonradan yanlış işlev görmesi, ileri yaşamda diyabete yol açıyor olabilir (19,20).

Hastalık karakteristiklerini ve seyrini ortaya koymak amacı ile Warncke ve arkadaşları 20 yaş altı hastaların bulunduğu veri tabanlarını kullanarak, MODY-1 ve MODY 5 vakalarını, tip 1 ve Tip 2 Diyabet ile karşılaştırmışlar. Bu çalışmada, ortalama tanı yaşı, MODY-1 vakalarında 13,8 bulunurken, T1 DM vakalarında 8,8 bulunmuştur. MODY-1 vakalarının daha çok kız çocuklarında olduğu (%72,7), T1 DM vakalarının ise her iki cinsiyette benzer olduğu görülmüştür. VKİ, T1 DM'dan daha yüksek bulunurken, T2 DM vakalarından belirgin olarak düşük bulunmuştur. Çalışmada tespit edilen 44 MODY-1 hastasından yalnız birinde, pankreas β hücresi antikoru saptanmıştır. MODY-1 olgularının %10'unda dislipidemi saptanırken, bu oran T2 DM'lu olgularda %69, T1 DM'lu olgularda %42 bulunmuştur. Hipertansiyon yüzdesi ise her üç diyabet tipinde de benzer bulunmuştur. Bu çalışma popülasyonundaki vakaların yaklaşık %36'sı insülin ile tedavi edilmektenken, %43'ü yaşam tarzı değişikliği ile kontrol altında, geriye kalan yaklaşık %21'i ise yalnızca OAD kullanmaktaymış. Popülasyonun %9'u ise insülin ile kombine OAD kullanıyormuş. MODY-1 hastalarında kullanılan OAD'ler arasında metformin, sülfonilüre ve glinid grubu ilaçlar mevcutmuş. MODY-1 hastalarının takipte ortalama HbA1c değerleri (%6,9), T1 DM olgularına göre (%9,5) belirgin düşük, T2 DM olguları ile benzer bulunmuştur. Hipoglisemi sıklığı açısından ise her üç grup benzer bulunmuştur (21). Bu çalışmadaki MODY-1 vakalarındaki insülin kullanma oranı yüksektir. Bunun sebebi olarak, MODY-1 vakalarının az görülmesi ve hekimlerin bu vakaların tedavisinde OAD kullanılabileceğinden haberdar olmaması ihtimali üzerinde durulmuştur.

Literatürde 173 ailede 103'den fazla farklı HNF4A mutasyonu saptanmıştır ve mutasyon tipleri arasında oldukça büyük bir varyasyon söz konusudur (missense, frameshift ve nonsense gibi...) (22). En sık bildirilen HNF4A mutasyonu, p.R114W mutasyondur (NM_175914.4:c.340C>T p.Arg114Trp, rs137853336, bu mutasyon önceleri p.R127W olarak tanımlanmaktaydı). Bu mutasyonun görülme oranı değişik kohortlarda %17-83 arasında tanımlanmıştır (14,23,24). Literatürde p.R114W mutasyonunun penetransının düşük olduğu, doğum ağırlığına etkisinin olmadığı ve sülfonilürelere daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir (14). Bu çalışmada bildirildiği gibi mutasyon tipi, aslında hastalığın fenotipini belirlemektedir. HNF4A mutasyonunda görülen varyasyonlar, hastalık fenotiplerindeki farklılıkları açıklayabilir. Hastamızda saptanan mutasyon ise daha önce literatürde tanımlanmış değildir ve aile ağacı çıkarıldıktan sonra literatüre bildirilecektir.

MODY-1 olgularının, sülfonilüre tedavisine iyi yanıt verdiği ve MODY-1 ve 3 olgularında glisemik kontrolü iyileştirdiği ve insülin gereksinimini azalttığı literatürde gösterilmiştir (22, 25). Olgumuz tanıdan önce metformin ve

sitagliptin almaktaydı ve regülasyonu kötü olmadığı için sülfonilüre verilmedi. Dapagliflozini de içeren mevcut üçlü tedavi ile glisemik hedeflere ulaşıldığı için şimdilik tedavi değişikliği düşünülmemiştir. Ayrıca en azından kısa süreli takipte bu üçlü tedavinin de MODY-1 tedavisinde etkin olduğu söylenebilir. Ancak uzun vadede hastalığın seyrini gördükten sonra bu konuda daha net bir yargıya varılabilir. Literatürde MODY-3 olgularında GLP1-RA (glukagon like peptid 1 reseptör analogu) tedavilerin başarılı olduğunu gösteren nispeten çok sayıda yayın vardır. Docena ve arkadaşları bir MODY-3 ailesinin 3 jenerasyonunda GLP-1 RA ile tedavinin başarılı olduğunu bildirmiştir (26). MODY-3 olgularında faydalı olduğunu gösteren randomize çalışma da mevcuttur (27). Ancak GLP-1 RA ilaçların MODY-1 tedavisinde kullanımına dair tek bir vaka raporu bulabildik. Çok yakın zamanda bildirilen bu raporda, GLP-1-RA ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir MODY-1 ailesinin 2 üyesi bildirilmiştir (28). Çocukta 20 yaşında diyabet tanısı konulmuş ve 2 yıl 8 mg/gün glimeperid aldıktan sonra, HbA1c'nin %8,7'ye yükselmesi üzerine haftalık 1 mg/gün semaglutid tedavisiyle değiştirilmiş ve HbA1c'nin %6,2'ye düştüğü gösterilmiştir. Babada ise 20'li yılların başında tanı konulmuş ve 40 yaşına kadar sülfonilüre tedavisi verilmiştir. Bu yaşta bazal-bolus insülin tedavisine geçilmiş. Bu tedaviye rağmen HbA1c'nin %9,6 olması üzerine bazal insüline liraglutid eklenmiş ve liraglutid dozu 1,8 mg/güne kadar artırılmıştır. Bu tedavi ile kısa etkili insülin tedavisi kesilebilmiş. HbA1c %5,9'a kadar düşmüş ve hipoglisemi sıklığı azalmıştır. Literatürdeki GLP-1 RA tedavisi verilen ilk MODY-1 ailesinin bildirildiği bu raporda, GLP1-RA ilaçların MODY-1 olgularında faydalı olabileceği vurgulanmıştır. Bu raporda Østoft ve arkadaşlarının çalışmasında tedavinin nasıl faydalı olabileceği ile ilgili olarak öne sürülen hipotezde, MODY-3 ve MODY-1 ile ilişkili azalmış ATP konsantrasyonlarının GLP1-RA ilaçlar tarafından bypass edilerek, insülin sekresyonunu doğrudan uyarabildiği ve bu şekilde tokluk kan glukozunu düşürdüğü ileri sürülmektedir (27,28).

Bir çok MODY olgusu düşük doz sülfonilüreler ile tedavi edilebilmekte hatta 3 dekat boyunca glukoz regülasyonu sağlanabilmektedir (19). Ancak HNF4A mutasyonu olanlarda yaşla birlikte progresif β hücresi disfonksiyonu geliştiği için insülin ihtiyacı olabilmektedir. Transkripsiyon faktörü mutasyonuna bağlı MODY olgularında, sülfonilüre tedavisine yanıtızlık veya insülin ihtiyacının başlaması tanı konulduktan 3-25 yıl sonra olabilmektedir (29). Ayrıca GCK mutasyonlarının aksine hem HNF4A hem de HNF1A mutasyonlarında mikro ve makrovasküler komplikasyon riski arttığı için (11,30,31,32) erken ve kalıcı glukoz kontrolünün sağlanması önemlidir.

Bu hastalarda neonatal dönemde hiperinsülinemik hipoglisemi olmakta ve dakikada 8 mg/kg'dan daha fazla gibi yüksek dozlarda glukoz infüz-

yonuna ihtiyaç olmaktadır. Hipoglisemiye rağmen uygunsuz yüksek insülin ve C-Peptid düzeyleri söz konusudur. Neonatal hiperinsülinemik hipoglisemi yapan en az sekiz mutasyon tanımlandığını da vurgulamakta fayda vardır (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, HNF4A, HNF1A) (33). K_{ATP} kanallarını ilgilendiren mutasyonların olduğu çoğu vakanın aksine, HNF4A mutasyonuna bağlı hipoglisemi diazoksit tedavisine yanıt vermektedir. Hatta diazoksite yanıt veren hiperinsülinemik hipoglisemiler içinde en sık görülen üçüncü mutasyondur (34). Örneğin çok yakın zamanda bildirilen bir MODY-1 aile vakası raporunda, MODY-1 tanısının infantta saptanan ciddi hipoglisemiden sonra konduğu bildirilmiştir. Bu vakada apne ve siyanoz sonrası hipoglisemi saptanmış ve normoglisemiyi sağlamak için 16 mg/kg/dk hızında glukoz infüzyonuna gerek duyulmuştur. Hipogliseminin uzaması üzerine hastaya ayrıca 10 mg/kg/gün dozunda diazoksit verilmiştir. Bu hastada 36. aya kadar diazoksit tedavisi sürdürülmüştür. Hastada heterozigot yeni bir HNF4A missense mutasyonu tanımlanmıştır (p.Asp345Tyr (c.1033G>T)). Aynı mutasyon babasında ve büyük kız kardeşinde saptanmıştır. Annesi ve babanın ebeveynleri ise negatif saptanmıştır. Böylece bu probandin babasının MODY ile uyumlu bir de novo mutasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Oysa babasının 15 yaşında T1 DM tanısı aldığı ve insülinle tedavi edildiği öğrenilmiş. Genetik tanının doğrulanması üzerine, 1700 mg/gün metformin, günde 2 kez 16 ünite insülin glarjin ve her öğünde 10-14 ünite insülin glulisin alırken, tedaviye glibenklamid eklenmiştir. Glibenklamid dozu 10 mg/gün'den 15 mg/güne kadar artırıldıktan sonra bolus tedavilerinin kesildiği, yalnız 1700 mg/gün metformin ve 8 ünite/gün insülin glarjin ile kan glukozunun regüle edildiği gösterilmiştir. Neticede bu vakada yalnızca tedaviye sülfonilüre eklemek, insülin enjeksiyon sayısını beşten teke düşürdüğü gibi, günlük toplam insülin dozunu >60 ünite'den 8 üniteye düşürmüştür. Bazal bolus tedaviye rağmen %9 olan HbA1c değeri, sülfonilürel tedaviden yalnızca 2 hf sonra, ambulator kan glukoz takibine göre hesaplanan tahmini HbA1c değerine göre %7,7'ye kadar gerilemiştir. Sonraki takiplerinde ise tokluk glukoz yükselmeleri olduğu için bolus ihtiyaçları tekrar başlayan hastanın, son vizitte günlük insülin ihtiyacının 1 ünite/kg/gün'den, 0,5 ünite/kg/güne kadar gerilediği kaydedilmiştir. İnsülinin kesilememesi veya sülfonilüreye tam yanıt olmaması ise, hastanın 23 yıllık diyabet öyküsü nedeniyle progresif β hücre kaybına, evre 2 obez olmasına ve vakanın yaşam tarzı değişikliklerine uyumunun olmamasına bağlanmıştır (35). Bu vakada hem baba yanlış tanı almış ve 23 yıl boyunca, belki de gerekmediği halde, çoklu insülin tedavisi kullanmış, hem de çocukta mortal olabilecek hipoglisemi gelişmiştir. Örneğin bu vakada yaşı nedeniyle otoantikör bakılmadan direk T1 DM tanısı konulmuştur. Otoantikör bakılsaydı ve negatif olduğu görülseydi MODY açısından uyarıcı

olabilirdi. Ayrıca babanın tanı anında obez olması, MODY açısından uyarıcı olabilirdi. Literatürde MODY ilişkili diyabet olgularının %80'e varan oranlarda, yanlışlıkla tip1 veya T2 DM teşhisi aldığı ve uygunsuz tedavi edildiği bildirilmektedir (11). Bu vakaların tanınması, fetal makrozomi riskinin öngörülmesini ve önlem alınmasını sağlar. Her ne kadar makrozomi oranları %50 olarak bildirilse de kalıtım paterni bu oranı etkileyebilmektedir. Makrozomi riski, anneden geçen mutasyonlarda (% 64), babadan kalıtıma (% 46) kıyasla daha yüksektir. Bunu sebebi annedeki hiperglisemik intrauterin ortamın ek katkısıdır (30).

Türkiyeden yapılan ve yayın aşamasında olan bir çalışmada Karaoglan ve arkadaşları, 954 tane hiperglisemi ve/veya glukozüri olan çocuğu taramış ve tip 1 ve Tip 2 Diyabet açısından atipik özellikler gösteren 230 çocuğa MODY için genetik analiz yapmıştır. Neticede yaklaşık olarak vakaların % 75'i T1 DM, %10,5'i MODY (24 vaka) ve %3'ü ise T2 DM tanısı almıştır. Kalanların ise renal glukozüri, steroide bağlı hiperglisemi veya sağlıklı olgular oldukları kaydedilmiştir. MODY olgularının %62,5'i MODY-2 , %29,1'i MODY-1, %9,2'si MODY-3 ve %9,2'si MODY 4 saptanmıştır. MODY-1 saptanan 7 olgunun beşinde I441V mutasyonu, ikisinde T117I mutasyonu olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, ölçülebilir C-Peptid düzeylerinin olması, ailede erken başlangıçlı diyabet öyküsü olması ve günlük insülin ihtiyacının düşük olması, çocuklarda MODY düşündüren en öne çıkan özellikler olarak belirlenmiştir. Ayrıca literatüre benzer şekilde en sık görülen form MODY-2 iken, dünya literatürünün aksine ikinci en sık görülen form MODY-1 bulunmuştur (13). Bu literatür Türkiye popülasyonunda MODY sıklığının farklı olabileceğini ileri sürmektedir. Ancak bu çalışmanın etnik çeşitlilik ve akraba evliliklerinin yüksek oranda olduğu Güneydoğu Anadolu Bölgesinde gerçekleştirilmiş olması, bu farklılığın nedeni olabilir. Bu çalışmadaki MODY-1 olgularının ortalama tanı yaşı 8,6 iken en yaşlı vaka 15 yaşında, en genç vaka 2,6 yaşında bulunmuştur. Olgularda erkek/kadın oranı: 5/2 saptanmıştır. Beş çocuğun T1 DM tanısı olup düşük insülin gereksinimi olan veya antikor negatif hastalar olduğu, 2 çocuğun ise insidental hiperglisemi ile tarandığı bildirilmiştir. Bu çalışma popülasyonundaki MODY-1 olgularında da bizim vakamızda olduğu gibi neonatal hipoglisemi veya makrozomi saptanmamıştır.

Daha hafif derecede β hücresi bozukluğu olan ve tanı yaşı gecikmiş olan vakalar, vakamızda olduğu gibi T2 DM'yi taklit edebilir. Ancak obezite veya metabolik sendrom özellikleri göstermeyen olgularda, 25 yaş altı olmasa da nispeten daha erken yaşta diyabet tanısı konulanlarda ve ebeveynlerinde erken yaşta diyabet tanısı konulan ve diyabet seyri benzer olan olgularda, otoimmün belirteçleri negatif olan diyabetiklerde MODY için klinik şüphe

artmalıdır. Bu olguları T2 DM olgularından ayırmanın bazı önemli faydaları vardır. Öncelikle bu mutasyonu taşıyan anne veya babanın evliliğinden oluşan gebeliklerde makrozomi ve doğumdan sonra bebekte hipoglisemi olabileceği öngörülebilir ve bu komplikasyonlara yönelik önlemler alınabilir. Ayrıca bu mutasyonu taşıyan kişinin aile üyelerinde bu mutasyon için tarama yapılabilir ve mutasyonu taşıyanlara genetik danışmanlık verilebilir. Sağlıklı beslenme, kilo kontrolü ve yaşam tarzı ile ilgili uyarılar yapılabilir. Hastalık geliştiğinde ise uygun ilaçla erken tedavi başlanabilir. Bu nedenlerle, mutasyonu taşıyanların tüm aile üyeleri genetik taramaya tabi tutulmalı ve pozitif olanlar genetik danışmanlık almalıdır. Atipik, daha az şiddetli MODY-1 vakalarının teşhisi zordur ve büyük ölçüde yanlış olarak T2 DM olarak teşhis edilmektedir. Bu hastaların belirlenmesi, tedaviyi yönlendirme, gebelik komplikasyonlarının önlenmesi ve aile üyelerinin taranması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 10th Edition. Yazarlar: David G. Gardner (Author), Dolores M. Shoback (Author). Yayınevi: McGraw Hill Medical Books. ISBN: 9781260084436. Basım yılı:2018.
2. Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, Radha V, Amutha A, Anjana RM, Unnikrishnan R, Mohan V. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY)- A review. J Diabetes Complications. 2020;29:107640. doi: 10.1016/j.jdia-comp.2020.107640. Online ahead of print. PMID: 32763092
3. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, Ringdal M, Skriverhaug T, Undlien DE, Søvik O, Joner G, Molven A, Njølstad PR. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. Diabetologia. 2013;56(7):1512–1519.
4. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, Szadkowska A, Skala-Zamorowska E, Deja G, Jarosz-Chobot P, Techmanska I, Bautembach-Minkowska J, Mysliwiec M, Zmyslowska A, Pietrzak I, Malecki MT, Mlynarski W. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. Diabetologia. 2012;55(10):2631–2635.

5. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, Oram RA, Knight B, Hyde C, Cox J, Mallam K, Moudiotis C, Smith R, Fraser B, Robertson S, Greene S, Ellard S, Pearson ER, Hattersley AT; UNITED Team. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1879-1888.
6. Yalçın Çapan Ö, Aydın N, Yılmaz T, Berber E. Whole exome sequencing reveals novel candidate gene variants for MODY. *Clin Chim Acta*. 2020;6:510:97-104. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.005. Online ahead of print. PMID: 32645390.
7. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002. PMID: 31862745
8. Urbanova J, Rypackova B, Prochazkova Z, et al. Positivity for islet cell autoantibodies in patients with monogenic diabetes is associated with later diabetes onset and higher HbA1c level. *Diabet Med*. 2014;31(4):466-471.
9. Shields BM, Shepherd M, Hudson M, et al.; UNITED study team. Population-based assessment of a biomarker-based screening pathway to aid diagnosis of monogenic diabetes in young-onset patients. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1017-1025.
10. Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Jun 8;12:50. doi: 10.1186/s13098-020-00557-9. eCollection 2020. PMID: 32528556.
11. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S, et al. Maturity onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-8. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4.
12. Thanabalasingham G, Owen K.R. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343:d6044. doi: 10.1136/bmj.d6044.
13. Karaoglan M, Nacarkahya G. Clinical and Laboratory Clues of Maturity-Onset Diabetes of the Young and Determination of Association with Molecular Diagnosis. *J Diabetes*. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1111/1753-0407.13097. PMID: 32710514.

14. T. W. Laver, K. Colclough, M. Shepherd, Patel K, Houghton JAL, Dusatkova P, Pruhova S, Morris AD, Palmer CN, McCarthy MI, Ellard S, Hattersley AT, Weedon MN. The common p.R114W HNF4A mutation causes a distinct clinical subtype of monogenic diabetes. *Diabetes*. 2016;65(10):3212–3217, 2016. doi: 10.2337/db16-0628.
15. Gardner DSL, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:101-8. doi: 10.2147/DMSO.S23353
16. Spiro AJ, Vu KN, Warnock AL. An Atypical HNF4A Mutation Which Does Not Conform to the Classic Presentation of HNF4A-MODY. *Case Rep Endocrinol*. 2018;28(2018):1560472. doi: 10.1155/2018/1560472. PMID: 29998026 PMCID: PMC5994579
17. Lehto M, Bitz'en PO, Isomaa B, Wipemo C, Wessman Y, Forsblom C, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. Mutation in the HNF-4 α gene affects insulin secretion and triglyceride metabolism. *Diabetes*. 1999;48(2):423-425. doi: 10.2337/diabetes.48.2.423.
18. Gremlich S, Nolan C, Roduit R, Burcelin R, Peyot ML, Delghingaro-Augusto V, Desvergne B, Michalik L, Prentki M, Wahli W. Pancreatic islet adaptation to fasting is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor alpha transcriptional up-regulation of fatty acid oxidation. *Endocrinology*. 2005;146(1):375-82. doi: 10.1210/en.2004-0667.
19. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*. 1993;16(9):1254-61. doi: 10.2337/diacare.16.9.1254
20. Ryffel GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol*. 2001;27(1):11-29. doi: 10.1677/jme.0.0270011.
21. Warncke K, Kummer S, Raile K, Grulich-Henn J, Woelfle J, Steichen E, Prinz N, Holl RW. Frequency and Characteristics of MODY-1 (HNF4A Mutation) and MODY 5 (HNF1B Mutation): Analysis From the DPV Database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(3):845-855. doi: 10.1210/jc.2018-01696. PMID: 30535056

22. 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. *Human Mutation*. 2013;34 (5):669-685.
23. Delvecchio M, Ludovico O, Menzaghi C, Di Paola R, Zelante L, Marucci A, Grasso V, Trischitta V, Carella M, Barbetti F, Gallo F, Coccioli MS, Zecchino C, Faienza MF, Cardinale G, Franzese A, Mozzillo E, Iafusco D, Zanfardino A. Low prevalence of HNF1A mutations after molecular screening of multiple MODY genes in 58 Italian families recruited in the pediatric or adult diabetes clinic from a single Italian hospital. *Diabetes Care*. 2014;37(12):e258–260. doi: 10.2337/dc14-1788.
24. Ludovico O, Carella M, Bisceglia L, Basile G, Mastroianno S, Palena A, De Cosmo S, Copetti M, Prudente S, Trischitta V. Identification and Clinical Characterization of Adult Patients with Multigenerational Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135855. doi: 10.1371/journal.pone.0135855. eCollection 2015.
25. Anik A, Atli GC, Abaci A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(3-4):251-263.
26. Docena MK, Faiman C, Stanley CM, Pantalone KM. Mody-3: novel HNF1A mutation and the utility of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist therapy. *Endocr Pract* 2014;20(2):107-111. doi: 10.4158/EP13254. OR.
27. Østoft SH, Bagger JJ, Hansen T, Pedersen O, Faber J, Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T. Glucoselowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1797-1805
28. Broome DT, Tekin Z, Pantalone KM, Mehta AE. Novel Use of GLP-1 Receptor Agonist Therapy in HNF4A-MODY. *Diabetes Care*. 2020 Jun;43(6):e65. doi: 10.2337/dc20-0012. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32265191 PMCID: PMC7245355.
29. Brunerova L, Rahelic D, Ceriello A, Broz J. Use of oral antidiabetic drugs in the treatment of maturity-onset diabetes of the young: a mini review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(1):e2940. doi: 10.1002/dmrr.2940

30. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med.* 2007;4(4):e118. doi: 10.137/journal.pmed.0040118.
31. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HA, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Clark PM, Lebl J, Pedersen O, Ellard S, Hansen T, Hattersley AT. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4 alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia.* 2005;48(5):878-85. doi: 10.1007/s00125-005-1738-y
32. Bacon S, Kyithar MP, Condrón EM, Vizzard N, Burke M, Byrne MM. Prolonged episodes of hypoglycaemia in HNF4A-MODY mutation carriers with IGT. Evidence of persistent hyperinsulinism into early adulthood. *Acta Diabetol.* 2016;53(6):965-972. doi: 10.1007/s00592-016-0890-9.
33. Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy: current concepts in diagnosis and management. *Indian Paediatr.* 2015;52(12):1051-1059. doi: 10.1007/s13312-015-0772-1.
34. Flanagan SE, Kapoor RR, Mali G, Cody D, Murphy N, Schwahn B, Si-ahanidou T, Banerjee I, Akcay T, Rubio-Cabezas O, Shield JPH, Hussain K, Ellard S. Diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):987-992. doi: 10.1530/EJE-09-0861.
35. Chandran S, Rajadurai VS, Hoi WH, Flanagan SE, Hussain K, Yap F. A Novel HNF4A Mutation Causing Three Phenotypic Forms of Glucose Dysregulation in a Family. *Front Pediatr.* 2020;8:320. doi:10.3389/fped.2020.00320. eCollection 2020. PMID: 32670997 PMCID: PMC7332776.

MODY2 Olgusu

Nazlı Gülsoy Kıranp

Başkent Üniversitesi, Endokrinoloji BD, Ankara

Aktif şikayeti olmayan 33 yaşında kadın hasta, 12 yıldır bilinen açlık kan şeker yüksekliği öyküsü ile takip amaçlı polikliniğe başvuruyor. Ailesinde genç yaşta ılımlı diyabet öyküsü bulunmamakta. Hasta, BMI: 16,7 kg/m² ile düşük vücut ağırlıklıdır. Hasta öyküsünde her zaman düşük vücut ağırlıklı olduğu biliniyor. Kan şeker yüksekliği için herhangi bir diyet yapmamaktadır. Adetleri düzenli. Bilinen başka kronik hastalık öyküsü yok. Düzenli ilaç kullanım öyküsü yok. Fizik muayenesinde hiperandrojenizmi düşündüren görüntü/bulgu yok.

Yetişkinlerde yeni başlayan diyabet için ayırıcı tanı, Tip 2 Diyabet, Tip 1 Diyabet, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaca bağlı diyabet ve gençlerin olgunluk başlangıç diyabeti (MODY) gibi daha nadir nedenleri içerir. (1)

Yetişkinlerde Diabetes Mellitus dışındaki hipergliseminin birkaç nedeni vardır. Bilinen Diabetes Mellitusu olmayan erişkinlerde şiddetli hastalık sırasında geçici hiperglisemi oluşabilir. Bu bazen “stres hiperglisemi” olarak adlandırılır ve artan kortizol konsantrasyonları, katekolaminler, glukagon, büyüme hormonu, glukoneogenez ve glikogenoliz ve insülin direncine yol açan birçok faktörün bir sonucudur. Bu durum ciddi enfeksiyon, sepsis, akut miyokard infarktüsü gibi ciddi klinik durumlarda görülebilir (2,3).

Hastaya yapılan 75 gram- oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucu

Açlık glukoz 121 mg/dl

2. Saat 94 mg/dl

Bozulmuş açlık glukozu (IFG) - Açlık plazma glukoz düzeyi 100 ile 125 mg / dL arasında

Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) - 75 g OGTT sırasında ikinci saat plazma glukoz değeri 140 ile 199 mg / dL arasında olan değerler olarak tanımlanmıştır (4).

Hastanın genetik analizinde (Miseq-Illumina Genomic Quality Assessment) GCK geni; NM: 000162.5 c.127>t (p.R43C) (p.Arg43Cys) (Heterozigot varyant (HGMD: CM096809/ClinVar rs1486280029) saptanmıştır.

Maturity onset diabetes of the young (MODY) insülin bağımlı olmayan Diabetes Mellitus olarak tanımlanan klinik heterojen bir hastalıktır. Tip 1 DM'de tanımlanan otoantikorlar bu formda yoktur. Genç erişkinlerde (<25 yaş) görülür. (5). Diabetin %2-5'ini oluşturan en yaygın monogenik diyabet formudur (6). Bu hastalar oldukça heterojendir ve altta yatan patogenezi öngörmeye klinik özellikler güvenilir olmayabilir (7). Birçok hasta tip 1 veya 2 diyabetli olarak sınıflandırılır. Her biri farklı bir hastalığa yol açan birkaç farklı genetik anormallik tanımlanmıştır. MODY alt tipleri, bilinen genetik kusurların spesifik belirlenmesi ile tanımlanır. Pankreas beta hücresinin gelişimi, fonksiyonu ve regülasyonunu kontrol eden bu genlerdeki mutasyonlar, glukozun algılanmasında ve insülinin sekresyonunda bozulmalara neden olur (8). Bugüne kadar 13 farklı MODY tipi tanımlanmıştır (tablo 1). Bu MODY türlerinde 32 patojenik mutasyon tanımlanmıştır (her bir MODY tipi birkaç farklı mutasyon içerebilmektedir). Hepatosit nükleer faktör-1-alfa (HNF1A), HNF4A ve glukokinaz (GCK) genindeki mutasyonlar Avrupada tanımlanmış MODY vakalarının %80-90'nını oluşturur, ancak Asya kökenlilerde (Çin, Kore, Japon) bu oran sadece %10-20'dir. (9,10). Her coğrafyada muhtemelen şimdilik tanımlanmamış başka tip mutasyonlar olduğunu düşündürmektedir. Bir ailenin bazı üyelerinin genetik kusuru vardır, ancak diyabet geliştirmezler. Bunun sebebi açık değildir. Diğer hastalar klasik MODY fenotipine sahip olabilir, ancak MODY genlerinin hiçbirinde tanımlanabilir bir mutasyon saptanmayabilir (8)

Tablo 1: MODY tipleri

MODY	Gen Tipi
MODY 1	HNF4A
MODY 2	GCK
MODY 3	HNF1A
MODY 4	PDX1
MODY 5	HNF1B
MODY 6	NEUROD1
MODY 7	KLF11
MODY 8	CEL
MODY 9	PAX4
MODY 10	INS
MODY 11	BLK
MODY 12	ABCC8
MODY 13	KCNJ11

ABCC8: ATP-binding cassette transporter subfamily C member 8 BLK: B-lymphocyte kinase GCK: Glucokinase CEL: Carboxyl Ester Lipase HNF1A: Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha HNF4A: Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha HNF1B: Hepatocyte Nuclear Factor 1 Beta INS: Insulin gene KCNJ11: Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 11 KLF11: Kruppel Like Factor 11 NEUROD1: Neuronal Differentiation 1 PAX4: Paired Box 4 PDX1: Pancreatic And Duodenal Homeobox 1

Glukokinaz geni - Kromozom 7 üzerindeki GCK geninde bir düzineden fazla mutasyon tanımlanmıştır. MODY2 olarak adlandırılmıştır (11). Glukozu glukoz-6-fosfata fosforile eden ve muhtemelen bir glukoz sensörü olarak işlev gören GCK ekspresyonundaki kusurlar, glukozla uyarılan insülin sekresyonu için daha yüksek bir eşik ile sonuçlanır. Bazen, eksprese edilen enzim işlev görür, ancak yetersizdir ve ılımlı bir insülin salgılama defekti ile sonuçlanır (12).

Hastanın beslenme düzeni küçük porsiyon ancak karbonhidrat ağırlıklı idi. Hastaya diyabetik diyet verildi. Takibinde HbA1C %5.6 AKŞ 108 mg/dl kreatinin: 0,78 mg/dl GFR 100 ml/dk LDL: 119 mg/dl Trigliserid: 80 mg/dl Hb: 13,7 g/dl idi.

Ortaya çıkan hiperglisemi genellikle hafiftir ve diğer Diabetes Mellitus türlerinde yaygın görülen vasküler komplikasyonlarla ilişkili değildir. GCK geninde mutasyonu olan hastalar genellikle sadece diyetle kontrol edilebilir (12).

Genç erişkin yaştan beri bilinen asemptomatik bozulmuş açlık glukozu olan, obezite ve dislipidemi öyküsü olmayan, genetik analiz ile MODY 2 tanısı konmuş vakamızı sunduk.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41:S13.
2. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? Eur Heart J 2006; 27:2413.
3. McAllister DA, Hughes KA, Lone N, et al. Stress hyperglycaemia in hospitalised patients and their 3-year risk of diabetes: a Scottish retrospective cohort study. PLoS Med 2014; 11:e1001708.

4. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43:S14.
5. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975; 24:44.
6. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28:1028
7. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345:971
8. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:422.
9. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345:971
10. Liang H, Zhang Y, Li M, et al. Recognition of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) in China [published online ahead of print, 2020 Aug 2]. *J Diabetes Investig.* 2020;10.1111/jdi.13378.
11. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328:697
12. Velho G, Blanché H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997; 40:217

MODY3 Diyabetli Vaka Sunumu

Ömercan Topaloğlu

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı/ Zonguldak

Gençlerde görülen erişkin başlangıçlı diyabet (maturity onset diabetes of the young: MODY), tek gen mutasyonu ile ortaya çıkan diyabet formlarından en sık rastlanımıdır. MODY genç yaşta ortaya çıkan diyabet vakalarında %2 oranında görülmesine rağmen bu vakalar, çoğu kez Tip 1 Diyabet tanısı alıp insülin ile tedavi edilmekte ve ancak %6 kadarına klinik olarak doğru tanı konulabilmektedir (1,2). Aşağıda 50 yılı aşkın bir süre Tip 1 Diyabet tanısı ile takip edilen ve daha sonra MODY3 olduğu anlaşılan bir vaka sunulmuştur.

Yakınma: Sık hipoglisemi atakları, kilo artışı.

Anamnez: Onüç yaşından beri Tip 1 Diyabet tanısı ile izlenen 57 yaşındaki kadın hasta, birkaç yıldır sık tekrarlayan hipoglisemi atakları nedeniyle Diyabet Polikliniğine başvurmuştu.

1957 yılında tanı alan hasta ilk 2 yıl çok sıkı diyet ve günde 1 doz NPH kullanmış, takiben 29 yıl günde 2 doz NPH ve ardından 9 yıl günde 2 doz hazır karışım (70/30) insülin kullanmış. Başvurudan 4 yıl önce bazal-bolüs insülin tedavisine geçilmesi ile birlikte sık hipoglisemi yaşamaya başlamış, Bu sebeple birkaç kilo almış, bir kez araç kullanırken trafik kazası geçirip yaralanmış. İnsülin pompası kullanmak istiyor.

Hasta lise mezunu, günde 2 kez evde rutin olarak kan şekerini ölçüyor, beslenme programına uyumlu.

Öz Geçmişi: 3 doğum yapmış (seksiyo), 10 yıldır menopoze.

Soy Geçmişi: 18 yaşında iken anne, baba ve ağabeyini trafik kazasında kaybetmiş. Anneanne ve dayısında diyabet varmış.

Fizik Muayene Bulguları: Boy 1.57 m, kilo 63, BKİ 25.5 kg/m², KB 130/85 mmHg, tiroid diffüz palpabl.

Laboratuvar Bulguları: Serum kreatinin 0.8, LDL- kolesterol 132, HDL- kolesterol 44, trigliserid 86 mg/dL; ALT 38 u/L, hafif demir eksikliği anemisi var.

Vitamin-B12 238 pg/mL, HbA1c %6.9, idrarda albumin/kreatinin 14 mg/g, serum kortizol 16 mcg/dL bulundu. TSH 1.3 mIU/L, sT4 18 pmol/L, anti-TPO 16, anti-Tg 64 u/L, USG'de tiroid parankimi heterojen. EKG normal.

Bilateral hafif background retinopati bulguları saptandı. Mide boşalma zamanı normaldi.

Klinik Seyir: Hastaya tıbbi beslenme tedavisi ve karbonhidrat sayımı için eğitim verildi. 2003 yılında insülin pompası uygulamasına başlandı. Karbonhidrat / insülin (KH/I) ve insülin düzeltme faktörü (IDF) hesaplandı. İnsülin ihtiyacı 0.28-0.40 IU/kg/gün ve HbA1c %6.4-%6.9 aralığında seyretti.

2006 yılında akut koroner sendrom nedeniyle %90 tıkalı bulunan LAD'ye 1 adet stent yerleştirildi. Bu sırada yapılan tetkiklerde hs-CRP 0.3 mg/L ve C-Peptid 1.3 ng/mL olduğu fark edildi. 2008 yılında papiller tiroid karsinomu nedeniyle yapılan total tiroidektomi öncesinde de hs-CRP 0.2 mg/L ve C-Peptid 1.1 ng/mL bulundu.

2009 yılında 27 yaşındaki oğlunda diyet ile kontrol altına alınabilen hafif seyirli diyabet başladı.

2010 yılında hastanın insülin pompası çıkarıldı ve gündüz sulfonilüre (Gliklazid MR 30 mg), akşam bazal insüline (Glargin insülin 10 IU) geçildi: HbA1c %6.8 iken 2011'de bazal insülin kesilerek sulfonilüre (Gliklazid MR 30 mg) ve metformin (Glucophage retard 850 mg 2x1) tedavisine başlandı, HbA1c %6.9 bulundu. Osteoporoz nedeniyle bisfosfonat ve kalsiyum/D-vitamini almakta iken 2012'de düşme sonrası sağ femur boynu kırığı nedeniyle opere edildi. Operasyon sonrası kognitif fonksiyon bozukluğu gelişti ve hızla ilerledi. Halen düşük doz sulfonilüre ve günde tek doz bazal insülin kullanıyor, Ciddi hipoglisemi atakları yok, HbA1c %7.1.

Hastadan ve oğlundan MODY3 için genetik tetkik istendi. Her ikisinde de hepatosit nükleer faktör 1 alfa (HNF1A) mutasyonu olduğu kanıtlandı.

Hastada uzun süreli Tip 1 Diyabet tanısına rağmen çok ciddi diyabet komplikasyonlarının gelişmemesi, ciddi boyutlarda hiperglisemi yaşamaması, insülin ihtiyacının düşük olması hatta insülin kesilmesine rağmen düşük doz sulfonilüre ile glisemi kontrolünün bozulmamaması, tanıdan sonra 50 yılı aşkın bir süre geçmesine rağmen C-Peptid pozitif bulunması ve oğlunda genç yaşta başlayan diyabet ortaya çıkması ile gerçek tanının MODY olabileceği düşünülerek genetik test istendi. İnflamatuvar süreçlerde bile hs-CRP düzeylerinin düşük bulunması sebebiyle öncelik MODY3'e verildi ve HNF1A mutasyonu saptanarak tanı doğrulandı (3,4).

Şimdiye değin 13 farklı gende mutasyon sonucu farklı MODY tipleri tanımlanmıştır. Bunlar içinde en sık görülenler %65 ile HNF1A mutasyonu (MODY3), %15 ile glukokinaz (GCK) mutasyonu (MODY2) ve %5 ile HNF4A mutasyonu (MODY1)'dir. Bu üç tip MODY'nin klasik tip 1 ve Tip 2 Diyabetten ayırıcı tanı özellikleri tablo 1'de görülmektedir (5).

Farklı MODY tiplerinin genetik tanısı maliyetli olup her yerde yapılması mümkün değildir. Bu nedenle hastamızda olduğu gibi klinik özelliklerine göre seçilmiş vakalarda rasyonel genetik testler istenerek tanı doğrulanmalı ve uygun tedavi yapılmalıdır. Şekil 1'de hangi hastya hangi genetik testin istenebileceği ve tedavi önerileri özetlenmiştir (6).

Sonuç olarak hastanın kendisinden başka iki veya daha fazla kuşakta tekrarlayan; genç yaş başlangıçlı, adacık antikorları negatif, C-Peptid pozitif ve hs-CRP düşük bulunan diyabet olgularında MODY3 düşünülmeli ve gerekirse HNF1A gen mutasyonu için genetik test istenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, D'Agostino RB Jr, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study.. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2011;34(7):1628-33.
2. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, et al; 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.
3. Tallapragada DS, Bhaskar S, Chandak GR. New insights from monogenic diabetes for "common" type 2 diabetes. *Front Genet* 2015;6:251.
4. Owen KR. RD Lawrence lecture 2012: assessing aetiology in diabetes: how C-Peptide, CRP and fucosylation came to the party! *Diabet Med* 2013;30(3):260-6.

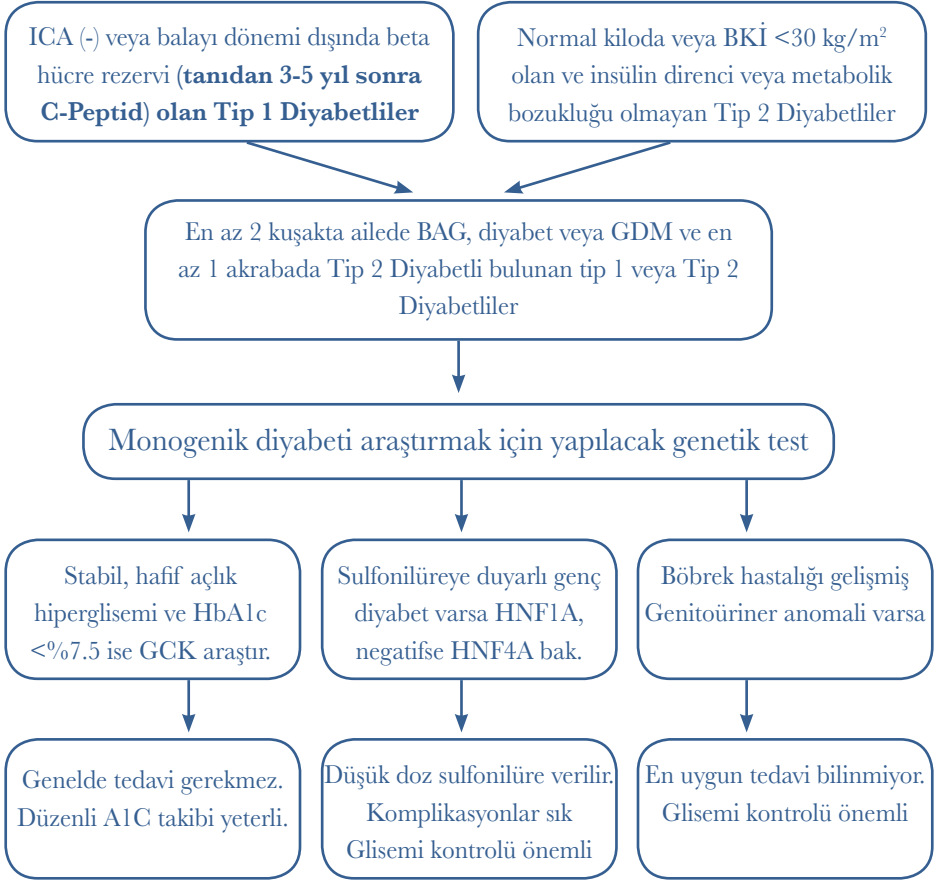
5. Besser RE, Shepherd MH, McDonald TJ, Shields BM, et al. Urinary C-Peptide creatinine ratio is a practical outpatient tool for identifying hepatocyte nuclear factor 1- α /hepatocyte nuclear factor 4- α maturity-onset diabetes of the young from long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(2):286-91.
6. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(4):422-6.

Tablo 1. HNF1A/HNF4A-MODY ve GCK-MODY olgularının Tip 1 Diyabet ve Tip 2 Diyabetten ayırıcı tanısı

Özellik	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet	GCK-MODY	HNF1A/HNF4A-MODY
Diyabet başlangıç yaşı	5-30 yıl	>25 yıl	Doğumdan itibaren açlık hiperglisemisi	10-45
Diyabetik ketoasidoz	Sıklıkla	Nadir	Nadir	Nadir
Ebeveynde diyabet	%10-15	>%50 Genç başl T2DM	Anne/babada BAG (de novo mutasyon olabilir)	%60-90
C-Peptid	Sıfır/düşük	Normal/yüksek	Normal	Normal
Metabolik sendrom, obezite	Seyrek	Yaygın	Seyrek	Seyrek
Adacık hücre antikolları	Tanıda >%90	Negatif	Nadir	Nadir
hs-CRP	Normal	Sıklıkla kronik yüksek	Normal	HNF1A'da düşük, HNF4A'da normal
Birinci basamak tedavi	İnsülin	Metformin	Gerekmez	Düşük doz sulfonilüre/glinid

Front Genet 2015;6:251; Owen KR. *Diabetic Medicine* 2013;30:260-6; Besser REJ, et al. *Diabetes Care* 2011;34:286-91

Şekil 1. Kimlere, hangi MODY genetik testi yapılmalı ve nasıl tedavi edilmeli?



Beş Yıldır Tip 1 Diyabet Tanı ve Tedavisi ile İzlenen MODY3 Vakası

Yüksel Altuntaş, Adnan Batman**

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Metabolizma Bilim Dalı*

19 yaşında erkek hasta M.K.öğrenci.

Kilo:77 kg Boy:178 cm BMI:24,3 kg/m²

Şikayeti: Halsizlik,yorgunluk

Hikayesi: Hasta yaklaşık 5 yıl önce (14 yaş) Tip 1 DM tanısı almış. Hastanın tanı konulduktan itibaren insülin ile tedavi edildiği, son 2 yıldır metformin kullanmaya başladığı öğrenildi.En son 3 x 16Ü insülin lispro ,1 x 30 Ü insülin detemir (1.01 U / kg) kullanan hasta askerlik yoklama muayenesi nedeni ile tarafımıza yönlendirilmiş.Poliklinikte bakılan tetkiklerinde HbA1C %13.5, açlık kan şekeri 282 mg/dl ,C-Peptid 2.3 ng/ml, adacık hücre antikor (ICA) ve anti-GAD negatif saptanan hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yatırıldı.

Özgeçmiş: Doğum kilosunun boyunun normal olduğunu ifade ediyor.Tanı aldığı dönemde de zayıf olduğunu belirtiyor.Glokomu nedeniyle alphagen (Brimonidin) kullanmaktadır.

Soygeçmiş:Anne MI nedeni ile < 40 yaş ex. annenin babası Tip 2 Diyabet.

Alışkanlıklar:Sigara:3 günde bir paket,Alkol:Sosyal içici

Kullandığı ilaçlar:İnsülin lispro 3x16 Ü, İnsülin detemir 1x30 Ü,metformin 2x1000 mg,alphagen göz damlası 2x1

Gelişindeki labaratuvar sonuçları:

Tetkik (birimi)	Değer	Tetkik (birimi)	
GLUKOZ (mg/dl)	285	Hb A1C (%)	13.5
ÜRE (mg/dl)	18	C-Peptid (ng/ml)	2.3
Kreatinin (mg/dl)	0,55	İnsülin (uIU/ml)	8.4
Ürik asit (mg/dl)	5,7	TSH (uIU/L)	2.04
Kolesterol (mg/dl)	137	FT4 (ng/dl)	1.38
LDL (mg/dl)	84	Kortizol(µg/dL)	9
HDL (mg/dl)	45	Ca (mg/dl)	9.4
AST(U/L)	21	P (mg/dl)	3.5
ALT (U/L)	26	Na mmol/l	137
ESR mm/h	10	K mmol/l	4.,5
CRP mg/L	3		

Klinik Seyir:Kliniğimize yatırılan hastaya diyabetik diyetin yanında kullanmakta olduğu 3x16 ü insülin lispro,1x30 ü insülin detemir (1.01 ü/kg) ve metformin 2x1 gr tedavisi başlandı.Mevcut tedavi altında glukoz profili açlık kan şekeri (AKŞ) 200-260 mg /dl,tokluk 2.saat kan şekeri (TKŞ) 250-350 mg/dl bandında seyretti.Bunun üzerine bazal insülin dozu 36Ü'ye (1.09ü /kg) çıkarıldı.Hastanın kan şekeri takipleri AKŞ 130-260,TKŞ(2.saat) 180-300 mg/dl düzeylerine geriledi.Hastanın yapılan tetkiklerinde 5 yıldır tip 1 DM olması-na rağmen C-Peptid 2.3 ng /ml geldi. Tekrarlanan serum açlık C-Peptid düzeyi 2.22 ng/ml ve uyarılmış C-Peptid düzeyi 3.74 ng/ml olarak saptandı. Hastada güçlü aile öyküsü olması,ketoasidoz tablosunun olmaması,oto antikorlarının negatif olması ve C-Peptid rezervinin devam etmesi nedeniyle Tip 1 DM tanısı şüphe uyandırmıştır.Hasta bunun üzerine ayrıntılı incelendiğinde grade 2 hepatosteatoz olması, güçlü aile öyküsünün olması desteklemekle beraber, BMI normal aralıkta olması, insülin direnci bulguları olmaması (akantozis nigrikans gibi...) hipertrigliserideminin olmaması erken başlangıçlı Tip 2 Diyabet tanısından uzaklaştırmaktadır. Bunun üzerine MODY açısından yapılan genetik testlerinde HNF1a geni 4. ekzonunda aminoasit değişikliğine yol açmayan heterozigot p.Gly288Gly* (c.864G>C) (CM067044) mutasyonu ve yine HNF1a geninde heterozigot c1545 G>A polimorfizmi tespit edildi. Heterozigot p.Gly288Gly* (c.864G>C) (CM067044) mutasyonu sessiz bir mutasyon olarak değerlendirildi.Bu mutasyon MODY 3 için tipik bir mutasyon olmamakla beraber aynı zamanda polimorfizmin de tespit edilmesi MODY3 tanısını kuvvetle

muhtemel haline getirmektedir. Ayrıca MODY 1 için gen mutasyon tespit edilmedi. Hastanın uygulanmakta olan bolus insülinleri kesilerek Gliklazid MR 60 mg, insülin detemir 36ü ve metformin 2x1 gr olarak devam edildi. Glisemik profili AKŞ 110-150 mg/dl bandında seyreden hastanın bazal insülin dozu kan şekeri profiline göre azaltılarak kesildi ; Gliklazid MR 90 mg ve metformin 2x1 gr olarak devam edildi. Bu tedavi altında glisemik regülasyonu sağlandı (AKŞ 112-154 mg/dl). Hastanın sülfonilüre tedavisine cevap vermiş olması MODY 1 ve MODY 3 tiplerinde mümkündür. Bu hali ile MODY 1 gen mutasyonu saptanmayan ancak MODY3 gen mutasyonu saptanan hasta sülfonilüre tedavisine cevap açısından klinik olarak muhtemel MODY 3 olarak değerlendirildi.

Hastaya diyabetik diyet ve hipoglisemi eğitimleri verildi. Hastanın mikrovasküler komplikasyonlar açısından yapılan değerlendirmesinde göz dibinde diyabetik retinopati saptanmadı. Spot idrar Albumin/kreatin oranı 179 mg/gr ve 159 mg/gr olarak saptandı. Delix 2.5 mg tb 1x1 başlandı. Hastada belirgin grade 2 hepatosteatoz tablosunun olması nedeni ile bir dönem metformin tedavisinin devam etmesi uygun görülmüş olup Gliklazid 90 mg ve metformin 2x1000 mg tedavi önerileri ile taburcu edilmiştir.

Kliniğe giriş tedavisi	Çıkış tedavisi
2x1000 mg metformin 3x16 ü insülin lispro 1x30 ü insülin detemir	2x1000 mg metformin 1x90 mg Gliklazid

Maturity-Onset Diabetes of Young (MODY) genelde 25 yaş altında tanı konulan otozomal dominant geçişli, otoantikorların yokluğu ile karakterize heterojen kliniğe sahip genelde insülin bağımlı olmayan bir diyabet tipidir (1). MODY monogenik diyabetlerin en yaygın tipi olup tüm diyabet hastalarının % 2-5'ini oluşturur (2,3). Bu hastalar oldukça heterojen ve değişken klinik varyasyonlarla karakterize olup birçoğu yanlış tanı konularak Tip 1 DM veya Tip 2 DM tanıları ile takip edilebilmektedir (4). Biz de burada 5 yıldır Tip DM tanısı ve tedavisi ile takip edilmekte olup yapılan tetkiklerinde MODY 3 tanısı konulan vakamızı sunduk.

Bazı diyabetik olgularda hafif açlık hiperglisemisi, glukoz yüklemesi sonrası orta derecede glukoz yükselmesi, diyabetik komplikasyonların ilerlemediği ve insülin ihtiyacının az olduğu gözlemlendi (5). Bu farklılıklar üzerinden yapılan çalışmalarda MODY alt tiplerini tanımlayan genetik mutasyonlar saptanmıştır. Tattersall ve arkadaşları 1975 yılında MODY tanısı koymak için gerekli klinik bulguları şu şekilde önerdi (1).

1-Erken yaşta diyabet tanısı almak(<25y)

2-En az iki yada 3 aile üyesinde erken başlangıçlı diyabet öyküsü olması

3-Otozomal dominant kalıtım

4-İnsülin bağımlılığı olmayan (tanı konduktan 5 yıl sonra bile ihtiyaç gerektirmeyen).

MODY alt tipleri arasında HNF1A (MODY 3) ve glukokinaz (MODY 2) gen mutasyonu en sık gözlenen mutasyonlardır ve yapılan çalışmalarda sıklığı MODY 3 %52-65 ve MODY 2 % 15-32 olarak saptanmıştır (5,6). HNF4 α (MODY 1) % 10 olarak gözükmele beraber ,diğer MODY tipleri daha nadirdir.

MODY 3'te 12.kromozom üzerindeki HNF 1A genindeki mutasyon saptanmıştır(7). Mutasyon sonucu anormal insülin sekresyonu olmakla beraber Diabetes Mellitus fenotipine sadece bu mutasyon mu ya da eşlik eden mekanizmaların olup olmadığı tam aydınlatılamamıştır (8). Hastalarda 25 yaş altında diyabet tanısı alması,en az iki kuşakta DM öyküsünün olması,oto antikorların yokluğu,sülfonilüreye belirgin yanıt vermesi başlıca özelliklerindendir (Tablo-1). Bu mutasyona sahip bireyler sülfanilüre monoterapisine çok etkin bir şekilde yanıt vermekle beraber yapılan bir çalışmada daha önce insülin kullanan MODY 3 tanılı hastaların %70'i başarılı bir şekilde sülfonilüre monoterapisine yanıt vermişlerdir (10) .Bizim vakamızda da gözleendiği gibi günde 1,09 Ü/kg insülin tedavisiyle tam bir glisemik yanıt sağlanamamasına rağmen glüklazid tedaviyi başlanması ile hastada glisemik yanıt sağlanmıştır.HNF1A ve HNF4A (MODY 4) benzer klinik özelliklere ve sülfonilüre duyarlılığına sahiptir. HNF4A'da HNF1A'ya göre daha geç yaşlarda başlamakta,renal glukozüri daha nadir gözlenmekte (11),makrozomi ve neonatal hipoglisemi riski mevcuttur (9). Glukokinaz gen mutasyonu (MODY 2) olan bireylerde hafif kalıcı açlık hiperglisemisi,normal limitin hemen üzerinde HbA1C düzeyleri,glukoz yüklemesi sonrası glukoz düzeyi artışının düşük olması(2.saat glukoz düzeyi-açlık glukoz düzeyi genelde <83 mg/dl) ile karakterizedir.Aile bireylerinde diyabet fenotipi ve diyabetik komplikasyonlar gözlenmez ,çok nadiren tedaviye ihtiyaç olur(9) .HNF 1B mutasyonları (MODY 5) sonucu renal kist,renal displazi,renal trakt anomalileri ,kadın genital malformasyonları,hiperürisemi,pankreas atrofisi ve anormal karaciğer fonksiyon testleri gibi bulgular gözlenebilir (12,13). Burada önemli olan asemptomatik vakalarda GCK mutasyonu açısından AKŞ,HNF1A/HNF4A mutasyonu açısından OGTT başlangıç tarama testi olabilir. Şüphelenilen vakalarda özellikle HNF1A/HNF4A mutasyonunda genetik tanı koymak hastanın tedavi yaklaşımını tamamen değiştireceği için önemlidir. Güç-

l  aile öyküsü ola genç diyabetik hastalarda   phelenildiği durumda ilk önce HNF1A, eğer negatif saptanması durumunda HNF4A mutasyonu aranmalıdır. Renal anomalilerin eşlik ettiği genç diyabetiklerde HNF1B taranmalıdır (9).Teknolojik gelişmelerin artması ve moleküler genetik testlerin maliyetinin daha da azalmasıyla birlikte özellikle glukokinaz mut (MODY2) olmakla birlikte toplundaki MODY sıklığı artacaktır. Belki de gelecekte bu genetik mutasyon taramaları rutin labratuvar testlerimiz arasına girecektir.

MODY 3 (HNF 1 ) gen mutasyonu taraması hangi hastalarda yapılmalıdır?

- **Genç yaşta ba layan DM**
- **En az 2 ku akta DM  yk s **
 - En az bir aile bireyinde 25 ya ından önce
- **Pankreas adacık antikorlarının yokluğu**
- **S lfonil reye belirgin yanıt olması**
- **K   düzeyi 180 mg/dl (10 mmol/l) nin altında glikozüri olması**
- **Normal balayı evresinin dışında insülin bağımsız DM (3 yıl)**
- **Erken dönemlerde OGTT de glukoz artı ının (2. Saat kan glukoz düzeyi – açlık glukoz düzeyi) 90 mg/dl (5 mmol/l) den yüksek olması**
- **Genç yaşta ba layan Tip 2 DM’un klinik özelliklerinin olmaması**
 - Normal kilolu,
 - Diyabetik aile bireylerinde insülin direncinin olmaması
 - DM için düşük risk taşıyan etnik grup

Ellard, Diabetologia 2008, 51- 546-55

KAYNAKLAR

1. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. Diabetes 1975; 24:44-53.

2. Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M. Maturity onset diabetes of the young--review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3 Suppl 3:514.
3. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28:1028.
4. Dussoix P, Vaxillaire M, Iynedjian PB, et al. Diagnostic heterogeneity of diabetes in lean young adults: classification based on immunological and genetic parameters. *Diabetes* 1997; 46:622.
5. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010; 53:2504.
6. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345:971.
7. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; 384:455.
8. Stride A, Ellard S, Clark P, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care* 2005; 28:1751
9. Ellard , *Diabetologia* 2008, 51- 546-553.
10. Shepherd M, Shields B, Ellard S, et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med* 2009; 26:437.
11. Fajans SS, Brown MB (1993) Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 16:1254–1261,32.
12. Bellanne-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D et al (2005) Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 54:3126–3132.
13. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M et al (1997) Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 17:384–385.

MODY 5 Tanısı Konan Diyabetik Olgu

Hülya Hacışahinoğulları

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

43 yaşında kadın hasta, 7 yaşındayken kan şekerinin yüksek saptanması üzerine Tip 1 DM tanısı ile bazal bolus insülin tedavisi başlanmış. Hasta son 3-4 ayında kan şekeri regülasyonunun bozulması ve replasma rağmen düzelmeyen magnezyum düşüklüğü olması nedeniyle ileri tetkik ve tedavi amacıyla tarafımıza yönlendirilmiş.

Soy geçmişinde babasında ve 3 erkek kardeşinde Tip 2 DM mevcut.

Hastanın boyun bölgesinde belirgin akantazis nigrigans ve skin tagleri mevcut. Stria ve bufalo hörgücü yoktu.

Laboratuvar değerlendirmesinde açlık kan şekeri 215 mg/dL, HbA1c % 10,4 , C-Peptid 0,32 ng/mL , Na:137 mmol/L, K: 3,5 mmol/L, Magnezyum: 0,41 mmol/L, Ca: 8,9 mg/dL, fosfor: 2,85 mg/dL, LDL: 120 mg/dL, trigliserid: 157 mg/dL, HDL:43 mg/dL, CRP 2,34 mg/dL, ötiroid ve tiroid otoantikörleri negatif. Serum laktat seviyesi normaldi. Anti GAD, adacık hücre antikoru negatif. Anti insülin antikoru 4 U/mL (normal değeri <0,4 U/mL) saptandı. Tıbbi beslenme tedavisi sonrası kan şekeri takibi ile kullanmakta olduğu insülin aspart 3x10 üniteden 3x7 üniteye, insülin glarjin 30-10-28 ünite dozu 26 + 20 ünite olacak şekilde tekrar düzenlendi. Diyabet komplikasyon taramasında göz dibi incelemesinde mikroanevrizmalar ve leke hemorajiler saptandı, background retinopati ile uyumlu bulundu. EMG incelemesinde duyuşal liflerin etkilendiğı ılımlı bir polinöropati ve bu zeminde gelişmiş duyuşal liflerin etkilendiğı iki yanlı hafif bilek kanalı sendromu saptandı. Diyabetik nefropati saptanmadı. EKO da sol ventrikul relaksasyonda azalma, sol ventrikül fonksiyonları normal ve EF % 67 idi. Periferik arter muayenesinde özellik saptanmadı.

Karpal tünel sendromu varlığı ve IQ 84 olması nedeniyle olası mukopolisakkaridoz açısından yapılan kornea değerlendirmesi normal, metabolik hastalık düşündüren bulguya rastlanmadı. İdrar taraması MPS açısından normal so-

nuçlandı. Odyotimpanometrik incelemesi normaldi.

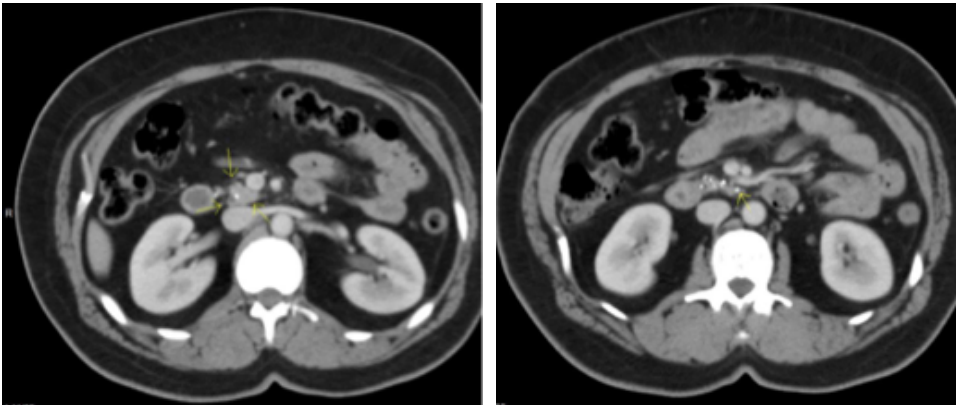
Hastanın hipomagnezemisi nedeniyle oral magnezyum replasman (magnezyum karbonat-magnezyum oksit) dozu artırıldı 5x1 dozuna çıkıldı, semptom durumuna göre aralıklı parenteral replasman yapıldı. Kan magnezyum seviyesi 0,4 mmol /L, 24 saatlik idrarda 347 mg/gün eş zamanlı kreatinin 1328 mg/ gün ölçüldü. Renal magnezyum kaybı olarak değerlendirildi. 24 saatlik idrar kalsiyumu 112mg/gün idi. Renal magnezyum atılımını azaltmak amaçlı amilorid 1x 5 mg başlandı. Kontrol tansiyon elektrolit durumuna göre 2x5 mg dozuna çıkıldı. İki hafta sonra magnezyum seviyesi 0,66 mg/dL idrar magnezyum seviyesi 256 mg/gün ölçüldü. Renal kaybın azaldığı, kan magnezyum seviyesinin bazal değerlendirmeye göre arttığı gözlemlendi. Yarar görmesi sebebiyle tedaviye devam edildi.

Belirgin insülin direnç bulgularının olması nedeniyle olası hiperkortizolemi dışlanması amacıyla bakılan bazal kortizol 13 mcg /dL, 1 mg deksametazon supresyon testi ile kortizol seviyesi 0,889 mcg/dL suprese olup tükürük kortizolu 54 ng/dL normal saptandı.

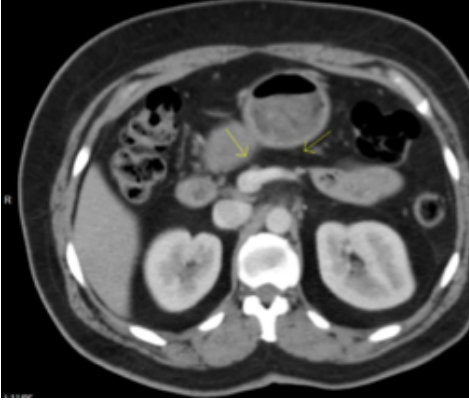
Anamnezinde ara ara ishal öyküsü de olan hastanın çölyak belirteçleri negatif olup dışkı incelemesinde 1(+) nişasta saptandı. Dışkı elastazı 49 µg/gr düşük olarak saptandı. Ekzokrin pankreas yetersizliği nedeniyle pankreas enzim suplementasyonu 10.000 ü 3x2 başlandı.

Batın görüntülemesinde pankreas hipoplazik görünümde, yalnızca uncinat proses mevcut olup uncinat proceste de kalsifikasyon saptandı. Sol böbrek orta kesimde milimetrik kistik lezyon saptandı.

Radyolojik İncelemeler:



Şekil 1-2: Pankreas Başı- kalsifikasyon ile birlikte



Şekil 3: Pankreas Korpus Lokalizasyonu - Pankreas Korpus Agenezisi

Hastanın başlangıç yaşı, ailede öyküsü, C-Peptid seviyesi, magnezyum düşüklüğü, pankreas hipoplazisi ve diyabet süresine rağmen komplikasyonların belirlenir olarak ortaya çıkmadığı göz önünde bulundurulduğunda genetik nedenli diyabet MODY tip 5 açısından genetik testi istendi.

Mody genetik sonucu: MODt tip 5 DNA analizinde HNF 1BETA (promotor bölge ekzon 1a-1b-2-3-4-5-6-7-8-9) ekzonlarında mutasyon saptanmadı.

Hepatik Nükleer Transkripsiyon Faktör 1 Beta (HNF1 β) pankreasın gelişimi ve farklılaşması için kritik bir öneme sahiptir. Mody Tip 5 ise HNF1 β mutasyonuna bağlı, otozomal dominant geçişli monogenetik diyabet sebeplerinden biridir. Şimdiye kadar bu gende 297 farklı mutasyon bildirilmiş olup bunların yarısını nokta mutasyonları, yarısını ise delesyon/duplikasyon ve yeniden düzenlenmeler oluşturmaktadır. Erken yaşta başlayan diyabet, pankreas hipoplazisi, ekzokrin pankreas yetersizliği (1), genital malformasyonlar (vajinal aplazi, rudimenter uterus), üriner sistem patolojileri (renal displazi, tek ya da multipl sayıda renal kistler, renal hipoplazi, hidronefroz, atnalı böbrek), hipomagnezemi (2), hiperürisemi, erken başlangıçlı gut, asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği, kognitif bozukluk gibi oldukça geniş klinik spektrumu mevcuttur. Ek olarak özellikle nörokognitif bulguların ve otizm spektrum bozukluğunun eşlik ettiği hastalarda HNF1B'yi de içeren 17q12 mikrolelesyon sendromu saptanabilmektedir (3). HNF1B mutasyon taşıyıcılarında pankreas kalsifikasyonunun diyabet gelişikten sonra geç bir bulgu olarak ortaya çıktığı gözlenmekte ve bunun da ekzokrin pankreas disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşünülmektedir (4). Hastamızda da pankreas hipoplazisi, erken başlangıçlı Diabetes Mellitus, ekzokrin pankreas yetersizliği, renal kist, hipomagnezemi, kognitif fonksiyonlarında bozukluk da düşünüldüncə MODY 5 olabileceği düşünüldü.

Olgumuzda HNF1B geni dizi analizi ile bu gendeki nokta mutasyonları dışlanmış olup, bu yöntem ile gen içindeki küçük insersiyon/delesyonlar, yeniden düzenlenmeler veya tüm geni içine alan büyük delesyonlar gösterilememektedir. Dolayısıyla olgunun klinik tanısı dışlanmamıştır. Tanının moleküler analiz ile konfirmasyonu için HNF1B MLPA veya array-CGH analizi çalışılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004;140:510–7)
2. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1123–31
3. Edghill ve ark., 2008, Clissold ve ark., 2015.
4. Haldorsen IS, Vesterhus M, Raeder H, et al. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. *Diabetes Med* 2008;25:782–7

Tip 1 Diyabet Tanısı Alarak Takip Edilen MODY 5

Ramazan Gen

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

A.K 20 yaşında erkek hasta. 17 yaşında iken çok su içme, çok idrar yapma ve kilo kaybı nedeni ile gittiği klinikte Tip 1 Diyabet olduğu söylenerek insülin başlanmış. Hasta sabah, öğlen ve akşam yemeklerinden önce insülin aspart 6 ünite ve her akşam 2100'de insülin glarjin 10 ünite kullanıyor. Hastanın 3 yıl önce diyabet tanısı konulduğunda tetkikleri;

- AKŞ; 240 mg/dl,
- Tokluk kan şekeri 320 mg/dl,
- HbA1C; %10,4
- ALT; 32 IU/L
- Kreatinin; 1,8 mg/dl olarak saptanmış.
- Tam idrar: glukoz +++, keton -

Diyabet etyolojisine yönelik ileri tetkik yapılmamış bu tetkiklerle Tip 1 Diyabet olduğu söylenmiş.

Hasta kliniğimize hem açlık hem de tokluk kan şekerlerinde düşme nedeni ile başvurdu. Hasta bu hipoglisemilerden dolayı haftanın çoğu zamanında insülinlerini yapmadığını bildirdi. İnsülin yapmadığı dönemlerde kan şekerleri 160 ile 220 mg/dl arasında seyrediyormuş. İnsülin yapmadığı dönemlerde hiperglisemiye bağlı gelişmemiş.

Hastanın aile öyküsünde genç yaşta diyabet öyküsü yok. Sadece dedesi 60 yaşından sonra diyabet tanısı almış.

Hasta kliniğe başvurduğu dönemde fizik muayenesi;

Boy; 184 cm, kilo; 68, VKİ; 20 kg/m² . Vital bulguları normal, diğer fizik muayenesinde özellik yoktu.

Hastanın labarotuvan incelemesinde;

- AKŞ 132 mg/dl, TKŞ; 190 mg/dl, HbA1C; %6,6
- ALT; 34 IU/L, AST; 28 IU/L
- Kolesterol; 190 mg/dl, HDL-K; 38 mg/dl, LDL-K; 128 mg/dl, TG; 120 mg/dl
- Kreatinin; 2 mg/dl, GFR; 44 ml/dk
- Tam idrar; protein -, glukoz -, keton -, nitrit negatif, dansite; 1015, PH;5,4
- İdrar mikroskopisi; eritrosit <1, lökosit negatif, yassı epitel 1-2.
- İdrarda mikroalbumin/kreatinin oranı 22 mg/gr.
- 24 saatlik idrarda proetin; 78 mg/gün, mikroalbumin; 13 mg/gün

Hastanın böbrek yetmezliğine yönelik yapılan abdominal USG’de her iki böbrek korteksinde en büyüğü 14 mm olan multipl kistler saptandı.

Hastanın diyabet tipini belirlemek için yapılan testlerde;

- Anti-GAD antikor, anti-insülin antikor, insülinoma-associated protein 2 antikorlar negatif saptandı.
- ZnT8 antikor bakılamadığı için çalışılmadı.
- C-Peptid düzeyi; 2,1 ng/ml olarak saptandı.

Hastanın diyabet tipine yönelik yapılan tetkiklerde antikorların negatif olması ve pankreas rezervinin yeterli olması ve çok düşük doz insülin (<0,5 ünite/kg) ihtiyacının olması Tip 1 Diyabet tanısından çok Tip 2 Diyabet veya MODY olabileceğini düşündürdü. Hastanın aile öyküsünün olmamasına rağmen böbrek yetmezliğine eşlik eden böbrek kistlerine diyabetin eşlik etmesi MODY 5 olabileceğini düşündürdü.

MODY; genç erişkinlerde ortaya çıkan ve oto-immün olmayan monogenik diyabettir. Prevelansı erişkinlerde 1/10000, çocuklarda ise 1/23000 oranında görülürken tüm diyabetlilerin %1-3’ünü oluşturur. MODY genellikle 25 yaşından önce ortaya çıkar. Beta hücrelerine spesifik gen bozuklukları sonucu insülin sekresyon bozukluğuna yol açar. MODY’e yol açan 15 üzerinde gen tanımlanmıştır. Glukokinaz gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan MODY 2 en sık görülen tiptir (1-3).

Kimlerde MODY düşünelim;

-Ailede erken yaşta (25 yaş öncesi) diyabet gelişim öyküsü olması,

-Tip 1 Diyabet için atipik özelliklerin bulunması; pankreatik antikorların negatif olması, tedavide düşük doz insülin ihtiyacının olması ($<0,5$ ünite/kg/gün), diyabet başlangıcından 3-5 yıl sonra endojen insülin salgısını gösteren bulguların olması (kan şekeri 72 mg/dl üzerinde iken C-Peptid düzeyinin $>0,6$ ng/ml olması)

-Tip 2 Diyabet için atipik klinik özelliklerin bulunması; normal veya düşük VKİ olanların 45 yaşından önce diyabet tanısı alması ve akantozis nigrikansın olmaması,

-Pankreas dışında böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sisteme ait bulguların olması,

-Hafif açlık hiperglisemisi olup stabil seyretmesi veya verilen tedaviye iyi cevap vermesi,

-Sulfonilürelelere aşırı duyarlılık olması.

Hastamızın aile hikayesi dışında tüm klinik bulguları MODY ile uyumluydu. Hastanın diyabetine böbrek yetmezliği ve böbrek kistleri eşlik ettiğinden MODY 5 (HNF1 β mutasyonu) düşünüldü.

MODY 5 ilk kez bir Japon olguda tanımlanmıştır. HNF1 β gen mutasyonu sonucu ortaya çıkar. HNF1 β ; TCF2 geni ile kodlanır ve görevlerinden biri doku spesifik gen ekspresyonunun regülasyonudur. Karaciğer, böbrek, pankreas adacık hücreleri, bağırsaklarda eksprese olur ve embriyolojik gelişimden sorumludur (4-6).

MODY 5'in en önemli klinik özelliği erken yaşta ortaya çıkan diyabete böbrek yetmezliğinin eşlik etmesidir. Olguların %50'inde böbrek yetmezliği 45 yaşından önce gelişir. Böbrekte Pkhd1 geninin proksimal promotерinde HNF1 β için bağlanma yeri vardır. HNF1 β 'daki mutasyonlar Pkhd1 ekspresyonunu inhibe ederek kist oluşumuna yol açar.

MODY 5 genetik mutasyonlarının % 30-50'inin soydan gelmeyen mutasyon sonucu geliştiği bildirilmiştir. Sporadik gelişen MODY 5 vakalarının %50'inden HNF1 β tüm gen delesyonu sorumludur. Tüm gen delesyonlarının ise %70'inden 17q12 mikrodelsiyon sendromu neden olur. 17q12 mikrodelsiyon sendromu oldukça nadirdir. MODY 5'in klinik ve genetik farklılığından sorumludur (7).

Bizim olgumuzda da genetik analiz sonucu HNF-1A, HNF-4A, GCK ve HNF-1 β genlerinde MODY'e sebep olan tek gen mutasyonları negatif saptandı. Ancak HNF-1 β geninde sporadik MODY 5'e neden olan 17q12 mikrodelsiyon saptandı.

KAYNAKLAR

1. Fajans SS, Bell GI. MODY: History, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011;34:1878-1884.
2. 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;53:2504-2508.
3. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier J-F, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med*. 2004;140:510-517.
4. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther*. 2020;11:1667-1685.
5. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:1265-1272.
6. Roehlen N, Hilger H, Stock F, Gläser B, Guhl J, Schmitt-Graeff A, Seufert J, Laubner K. 17q12 Deletion Syndrome as a Rare Cause for Diabetes Mellitus Type MODY5. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103:3601-3610.
7. Omura Y, Yagi K, Honoki H, Iwata M, Enkaku A, Takikawa A, Kuwano T, Watanabe Y, Nishimura A, Liu J, Chujo D, Fujisaka S, Enya M, Horikawa Y, Tobe K. Clinical manifestations of a sporadic maturity-onset diabetes of the young (MODY) 5 with a whole deletion of HNF1B based on 17q12 microdeletion. *Endocr J*. 2019 25;66:1113-1116.

Nadir Rastlanan Monogenik Diyabet Olgusu: MODY 12

Nur Sinem Şengöz Coşkun, Gamze Akkuş**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Adana

28 yaşında, yaklaşık 10 yıl önce poliüri, polidipsi nedeniyle yapılan tetkikler sonucu Tip-1 Diabetes Mellitus (DM) tanısı almış olan erkek hastaya o dönemde intensif insülin tedavisi başlanmış. Hastanın kan şekerleri regüle edilemeyince yaklaşık 7 yıl önce servisimize yatırılarak insülin dozları düzenlenmiş. Bu dönemde bakılan C-Peptid: 0.062 ng/ml saptanmış.

Tip-1 DM, otoimmün veya diğer nedenlerle beta hücre harabiyetine bağlı olarak gelişen mutlak insülin yetmezliği sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Tip 1 Diyabet genellikle 30 yaş altı zayıf bireylerde; akut ve semptomatik başlangıçlı, aile öyküsünün negatif olduğu, ketoasidoz komasının eşlik ettiği, otoantikor pozitifliği ve otoimmün hastalıkların eşlik ettiği bir diyabet formudur. Hastalık prezentasyonu esnasında beta hücre rezervi ve dolayısıyla endojen insülin üretimi büyük ölçüde azaldığı için C-Peptid düzeyleri düşük saptanmaktadır. T1 DM tedavisinde “bazal-bolus” insülin tedavisi esastır. Sosyokültürel ya da fiziksel engeller nedeni ile çoklu doz insülin tedavisini uygulayamayacak olgularda hazır karışım insülinler, günde iki ya da üç kez uygulanabilir (1).

6 yıl boyunca poliklinik takibine gelmeyen hasta yaklaşık 1 yıl önce kontrol için tekrar polikliniğimize başvurdu. Gönderilen kan biyokimyasında AKŞ:344 mg/dl, HbA1c:%10.8, C-Peptid:1.38 ng/ml saptandı. Evde kan şekeri takiplerinde özellikle kısa etkili insülinlere bağlı postprandial hipoglisemilerin olduğu gözlemlendi. Hastadan olası laboratuvar hatası açısından 3 gün sonra tekrar gönderilen C-Peptid:1.62 ng/ml olarak sonuçlandı. Hastadan gönderilen islet cell antikor (ICA) negatif saptandı, Anti-GAD düzeyi o dönem hastanemizde çalışılmadığı için görülemedi.

C-Peptid düzeyi pankreas beta hücre (endojen insülin) rezervini yansıtır. Tip 1 Diyabette rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur. LADA gibi otoimmün diyabet formlarının genetik (MODY) ve Tip 2 Diyabetten ayrılmasında ve insülin tedavisine geçilecek Tip 2 Diyabet olgularının belirlenmesinde açlık ve uyarıl-

mış C-Peptid düzeyleri ölçülebilir. Ancak, aşırı hiperglisemi durumunda glukoz toksisitesinin pankreas b-hücrelerine etkisi nedeniyle, C-Peptid düzeyi gerçek endojen insülin rezervini yansıtmayabilir. Bu nedenle normoglisemi sağlandıktan sonra ölçümün tekrarlanması, hücre rezervinin doğru değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Adacık otoantikorları; Anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikor (islet cell antibody: ICA), insülin otoantikoru (insulin autoantibody: IAA) ile anti-tirozin fosfataz, anti-fogrin antikorları (IA2 ve IA2-b) ve çinko transporter-8 antikoru (anti-ZnT8)'dur. Tip 1 Diyabette rutin olarak otoantikorların ölçülmesine gerek yoktur. Ancak MODY şüphesinde veya LADA gibi otoimmün diyabet formlarının belirlenmesinde yararlanılabilir (2).

Sorgulamasında, hastanın diyabetik ketoasidoz nedeniyle hiç hastane yatışının olmadığı, annesinde ve anneannesinde Tip-2 DM tanısının mevcut olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde de BMI:21 saptanan hastadan MODY şüphesi olması üzerine gönderilen mutasyon analizinde ABCC8 geninde c.1447C>G varyantı heterozigot tespit edildi, Tıbbi Genetik tarafından daha önceden tanımlanmamış yeni ve patolojik bir varyant olarak değerlendirildi.

Genç yaşta ortaya çıkan erişkin tip diyabet (MODY), pankreas β hücrelerinin işlev bozukluğuna yol açan gen mutasyonları ile ilişkili heterojen bir hastalık grubudur (3). Çeşitli popülasyonlarda MODY alt tiplerinin sıklığında önemli değişikliklere rağmen, en yaygın mutasyonlar sırasıyla MODY3 ve MODY2'ye neden olan hepatosit nükleer faktör la (HNF1A) ve glukokinaz (GCK) genlerini etkiler (4). MODY'den şüphelenilmesi gereken durumlar; genç yaş başlangıçlı diyabet (tipik olarak <35 yaş), pankreas adacık otoantikorlarının yokluğu, balayı dönemi geçmesine rağmen devam eden endojen insülin üretimi (diyabetin süresi > 5 yıl), tedavi için düşük insülin gereksinimi (<0.5 U / kg / d), insülin yokluğunda ketoasidoz görülmemesi, obezite olmaması, akantozis nigrikans olmaması, normal lipid seviyeleri, sülfonilürelelere karşı aşırı duyarlı kan şekeri profili, otozomal dominant kalıtımla uyumlu bir aile diyabet öyküsü şeklindedir (5). MODY'nin doğrulanması karmaşık ve pahalıdır, ancak uygun tedavinin seçilmesini ve genetik danışmanlık yapılmasını sağlar (6, 7).

ABCC8 geninde mutasyona bağlı ATP duyarlı potasyum kanal disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan MODY tip 12, tüm MODY vakalarının %1'inden azını oluşturmakta olup klinik özellikleri en sık görülen MODY tipleriyle benzerdir (5). ABCC8'deki mutasyonlar aynı zamanda Tip 2 Diyabet, gestasyonel diyabet ve yenidoğanlarda hiperinsülinemi ile de ilişkili olabilir (8, 9). ABCC8 mutasyonlarının, glukoz intoleransı, açık diyabet veya insülin gerektiren diyabeti genç yaştan yetişkinliğe kadar değişken klinik fenotiplere neden olduğu gösterilmiştir.

Mutasyonun türü ve yeri veya diğer değiştirici genetik ve üst üste getirilmiş çevresel faktörler gibi ailelerde de görülen bu değişkenliği açıklayabilir (10).

Hasta MODY Tip 12 olarak kabul edilerek almakta olduğu kısa etkili insülin tedavisine ara verilerek bazal insülin ve düşük doz sülfonilüre (SU) tedavisine geçildi. Kan şekerleri iyi seyretmeye başlayan hastanın bazal insülini yavaşça azaltılırken bir yandan almakta olduğu SU dozu artırıldı. Takiplerinin iyi gittiği görülen hastanın almakta olduğu bazal insülin kesildikten sonra sadece SU ile izlemine devam edildi. Hastanın tedavi değişiminden 6 ay sonra bakılan C-Peptid: 3.17 ng/ml saptandı.

Yetişkin ABCC8 mutasyon taşıyıcılarında glukozu yanıt olarak bozulmuş insülin sekresyonunun önemli bir metabolik özellik olduğu gösterilmiştir (10). ABCC8'de mutasyonları olan diyabetik hastalar genellikle sülfonilüre tedavisine yanıt verir (10,11). Bu hastalarda insülinde sülfonilüre'ye geçiş metabolik kontrolün iyileşmesine yol açar (12).

Sonuçta; genetik, metabolik ve klinik farklılıklar gösteren MODY olgularının büyük çoğunluğu tip 1 veya tip 2 DM tanısı ve gereksiz yere insülin tedavisi almaktadır. Olgumuzda olduğu gibi hiperglisemisi olan 25 yaşın altında, aile öyküsü mevcut olan, normal kilolu, ketozise eğilim göstermeyen, insülin direncine ait fizik muayene bulguları (akantozis nigrikans, skin tag) saptanmayan, adacık antikorları negatif olan, pankreas otoantikorları negatif olarak saptanan, ölçülebilir C-Peptid düzeyi olan ve düşük dozda insülin tedavisi ile glisemik kontrolü iyi olan hastalarda MODY tanısı akılda tutulmalı ve bu olgulara genetik testler uygulanmalıdır (5).

KAYNAKLAR

1. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, Türkiye Diyabet Vakfı, İstanbul, 2017.
2. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, 2019.
3. Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhtshneider EV, et al. ABCC8-Related Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY12): Clinical Features and Treatment Perspective. *Diabetes Ther.* 2016;7(3):591–600. doi:10.1007/s13300-016-0192-9
4. Delvecchio M, Ludovico O, Menzaghi C, Di Paola R, Zelante L, Ma-

- rucci A, et al. Low prevalence of HNF1A mutations after molecular screening of multiple MODY genes in 58 Italian families recruited in the pediatric or adult diabetes clinic from a single Italian hospital. *Diabetes Care*. 2014;37:e258–e260.
5. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. 2018 May 24. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
 6. Voevoda MI, Ivanova AA, Shakhtshneider EV, et al. Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young. *Ther Arch*. 2016;88(4):117–124.
 7. Pihoker C, Gilliam MK, 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4055–4062.
 8. Haghverdizadeh P, Sadat Haerian M, Haghverdizadeh P, Sadat Haerian B. ABCC8 genetic variants and risk of Diabetes Mellitus. *Gene*. 2014;545(2):198–204.
 9. Baier LJ, Muller YL, Remedi MS, Traurig M, Piaggi P, Wiessner G, et al. ABCC8 R1420H loss-of-function variant in a Southwest American Indian community: association with increased birth weight and doubled risk of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(12):4322–4332.
 10. Riveline JP, Rousseau E, Reznik Y, Fetita S, Philippe J, Dechaume A, et al. Clinical and metabolic features of adult-onset diabetes caused by ABCC8 mutations. *Diabetes Care*. 2012;35(2):248–251.
 11. Zwaveling-Soonawala N, Hagebeuk EE, Slingerland AS, Ris-Stalpers C, Vulsma T, van Trotsenburg AS. Successful transfer to sulfonylurea therapy in an infant with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes (DEND) syndrome and a novel ABCC8 gene mutation. *Diabetologia*. 2011;54(2):469–471.
 12. Fanciullo L, Iovane B, Gkliati D, Monti G, Sponzilli I, Cangelosi AM, et al. Sulfonylurea-responsive neonatal Diabetes Mellitus diagnosed through molecular genetics in two children and in one adult after a long period of insulin treatment. *Acta Biomed*. 2012;83(1):56–61.

Semptomatik Hiperglisemi ile Başvuran Bileşik Heterozigot Mutasyon Saptanan Monogenik Diyabet Olgusu

Ömercan Topaloğlu

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Zonguldak

18 yaşında kadın hasta halsizlik ve kilo kaybı şikayetleri ile endokrinoloji kliniğimize başvurdu.

Hasta son 1 ay içerisinde vücut ağırlığının 58 kg'den 51 kg'a indiğini belirtti. Hastanın ağız kuruluğu, poliüri ve polidipsi yakınmaları mevcuttu. Bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayetleri bulunmayan hastanın bakılan açlık kan glukozu (AKG) 261 mg/dL saptandı. Diabetes Mellitus açısından tetkik edilmek üzere servisimize yatırılan hastanın özgeçmişinde başka bir kronik hastalığı veya sürekli ilaç kullanımı mevcut değildi. Hastanın aile öyküsü sorgulandığında annesinde tip 2 Diabetes Mellitus tanısı olduğu öğrenildi. Hastanın, annesinin diyabet tanı yaşı ve kullandığı antidiyabetik ilaçlar hakkında bilgisi yoktu.

Fizik muayenesinde; vital bulguları stabil ve genel sistem muayeneleri olağan saptandı. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde; AKG:261 mg/dL, kreatinin:0.7 mg/dL, trigliserid:72 mg/dL, LDL:120 mg/dL, HDL:38 mg/dL, AST:16 U/L, ALT:9 U/L, Na:135 mmol/L, K:4.16 mmol/L, Ca:9.6 mg/dL, P:4.3 mg/dL, Hb:14.2 g/dL, MCV:87.3 fL, lökosit:6900/mm³, trombosit:212000/mm³, idrar ketonu ve glukozu pozitif saptandı. HPLC yöntemi ile bakılan HbA1C:%9.58, C-Peptid düzeyi 0.9 ng/mL olarak saptandı.

Diyabet tanısı koyulan hastanın yaşı ve klinik bulguları itibarıyla öncelikle tip 1 Diabetes Mellitus tanısı düşünüldü. Hastanın kan şekeri yakından takip edilerek hastaya intensif insülin tedavisi başlandı. İnsülin doz ayarlaması yapılarak insülin aspart 3 öğün öncesinde 8'er ünite subkütan uygulandı; insülin detemir gece 23.00'te 12 ünite subkütan uygulandı. Hastanın kan şekeri düzeyi stabil hâle geldi. Hastaya tıbbi beslenme tedavisi başlandı. Tip 1 Diabetes Mellitus tanısını kesinleştirmek amacıyla hastanın otoimmün antikor düzeylerine bakıldı. AntiGAD ve Anti-insülin antikor negatif saptandı.

Ciddi diyabet semptomları ile başvuran, C-Peptid düzeyi düşük saptanan hastanın insülinopenik olması sebebiyle kan şekeri düzeyi takip edilerek intensif insülin rejimi başlandı. Öncelikle Tip 1 Diyabet düşünüldü, ancak otoimmün belirteçleri negatif saptandığı için hastada tip1b Diabetes Mellitus olabileceği göz önünde bulunduruldu. Ayrıca, hastanın annesinde diyabet öyküsü bulunması sebebiyle, hastanın MODY (maturity onset diabetes of the young) açısından değerlendirilmesine karar verildi.

Hastanın MODY açısından genetik tetkikleri yapıldı. Hasta intensif insülin rejimi dozları ayarlanarak (insülin aspart 3x8 ünite ve gece 23.00'te insülin detemir 1x12 ünite subkütan) kan şekeri takip sonuçları ve genetik tetkik sonuçları ile tekrar başvurmak üzere taburcu edildi.

Hasta 1 ay sonra kan şekeri takip çizelgesi ile başvurdu ve çizelgesi incelendiğinde ortalama açlık kan şekerlerinin 140 civarında, tokluk kan şekerlerinin 180 civarında seyrettiği görüldü. Hastanın kontrolde HPLC yöntemi ile bakılan HbA1C:% 8 olarak ölçüldü, AKG ise 135 mg/dL idi. Hasta intensif insülin rejimine ve beslenme tedavisine uyum gösterdiğini belirtti. Hastanın 'hepatocyte nuclear factor 1α' (HNF-1α) geninde Ile27Leu/Ser487Asn bileşik heterozigot mutasyonu saptandı. MODY 3 tanısı koyulan hastada insülin tedavisine devam edildi.

Monogenik diyabetler, MODY tiplerini ve maternal diyabet ve sağırılık sendromlarını içermektedir. Bizim vakamızda bireysel ve aile öyküsünde sağırılık olmadığı için bu sendrom düşünülmedi. Klinik prezentasyon hastamızda öncelikle tip 1 Diabetes Mellitus tanısını ön plana çıkardı, ancak otoimmün antikor negatifliği ve annede Tip 2 Diyabet varlığı sebebiyle monogenik diyabet olabileceği düşünüldü. Genç yaşta başlayan, otozomal dominant geçiş öyküsü olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet ile prezente olan vakalarda MODY tipleri ön tanımlar içerisinde yer almalıdır. HNF-1α defekti ile ortaya çıkan MODY tip 3, en sık görülen MODY tipidir ve tüm MODY vakalarının %52'sini oluşturmaktadır. MODY tip 3 vakalarında insülin sekresyon defekti mevcuttur ve tedavide beslenme tedavisi ve oral sülfonilüreler kullanılmaktadır. Hastalarda zaman içerisinde giderek bozulan glisemik kontrol, hastanın zamanla insüline bağımlı hâle gelmesine yol açabilmektedir. MODY 3 vakalarında renal glukoz atılım eşiği düşüktür ve bu hastalarda erken dönemde glukozüri görülebilmektedir. Bu sebeple yüksek riskli ailelerin çocuklarının, glukoz yüklemesi sonrasında glukozüri varlığı araştırılarak taraması yapılabilmektedir (1,2,3).

Shepherd ve arkadaşlarının tip 1 Diabetes Mellitus tanısıyla ortalama 4 yıl intensif insülin kullanan hastalarda yaptığı çalışmada, HNF-1α mutasyonu saptananlarda insülinde sülfonilüre rejimine geçildiğinde hastaların %71'inde kalıcı glisemik kontrolün sağlandığı gösterilmiştir (4). Hastamızda tanı anında, kilo kaybının mevcut olması, idrar ketonunun az da olsa pozitif olması, aşikâr diyabet

semptomları bize insülinopeni klinik tablosunu düşündürdü. Hastaya bu sebeple intensif insülin rejimi başlandı. Geç tanı almış MODY vakalarında, tanı anında insülin gereksinimi olabilmektedir. Ayrıca, HNF-1 α geninde çok çeşitli mutasyonlar saptanmıştır ve saptanan mutasyonun çeşidine göre hastanın klinik bulguları değişkenlik gösterebilmektedir. Bizim hastamızda HNF-1 α geninde Ile27Leu/Ser487Asn bileşik heterozigot mutasyonu saptanmıştır; bildiğimiz kadarıyla literatürde MODY 3 tanılı hastalarda saptanan ilk bileşik heterozigot mutasyondur. Bu mutasyon da hastalığın daha agresif seyretmesine neden olmuş olabilir.

Riskli hastalarda, MODY varlığından şüphe duyulursa laboratuvar testleri ve genetik testler yapılmalıdır (5). Hastanın klinik, laboratuvar ve genetik özelliklerine göre uygun tedavi başlanmalıdır.

Sonuç olarak;

- Tip 1 Diyabet düşünülen hastaların klinik ve laboratuvar değerlendirmesinde atipik bulgular mevcutsa MODY açısından tetkik edilmelidir.
- MODY 3 tanısı alan hastaların sülfonilürelelere iyi cevap vermesi beklenir ancak akut ciddi hiperglisemi varlığında intensif insülin tedavisi gerekebilir.
- MODY tanısı giderek daha sık koyulmaktadır ve saptanan farklı mutasyonlar hastalığın seyri ile ilişkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 75:422.
2. Ramesh SC, Marshall I. Clinical suspicion of Maturity Onset of Diabetes of the Young in pediatric patients diagnosed with Diabetes Mellitus, Indian J Pediatr 2012; 79:955.
3. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). BMJ 2011; 343:d6044.
4. Shepherd M, Shields B, Ellard S, et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. Diabet Med 2009; 26:437.
5. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care vol.40 suppl.1 Jan 2017.

“Maturity-Onset Diabetes of the Young” Tanısı Olan Obeziteli Hastalarda Glisemik Regülasyonda Bariatrik Cerrahi Etkili midir?

Ömercan Topaloğlu

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Zonguldak

Olgu 1

Ondokuz yaşında kadın hasta obezite şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hasta 6 yıldır tip 1 Diabetes Mellitus ve polikistik over sendromu tanılarıyla takip edilmekteydi. Hasta Diabetes Mellitus tanısı aldığıında kilo kaybı şikâyetinin olmadığını, o dönemde kilolu olduğunu, ancak vücut ağırlığını ve boyunu hatırlamadığını belirtti. Diyabet tanısının ilk yılında metformin kullanan hastanın tedavisi daha sonra intensif insülin rejimi ile değiştirildi. Preprandiyal insülin aspart 3x22 ünite ve gece 1x40 ünite insülin detemir kullanmaktaydı. Son 1 yıldır oral kontraseptif (drospirenon+etinil estradiol) tedavi alıyordu. Hastanın annesinde tip 2 Diabetes Mellitus tanısı mevcuttu.

Hastanın fizik bakısında; boy:164 cm, vücut ağırlığı:105 kg, vücut kitle indeksi (VKİ):39.17 kg/m² olarak ölçüldü. Vücut sıcaklığı 36.7°, nabız:74/dakika, solunum hızı:14/dakika ve kan basıncı 120/75 mmHg olarak ölçüldü. Akciğer, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem muayenelerinde önemli bir özellik yoktu. Nörolojik muayenesi normaldi. Ferriman-Gallwey skoru 21 olarak bulundu.

Laboratuar değerlendirmesinde açlık kan glukozu(AKG):199 mg/dL, postprandiyal kan glukozu(PPKG):239 mg/dL, HbA1c:%11.1, bazal açlık C-Peptid: 1.53 ng/mL ölçüldü. Tip 1 Diyabet tanısını doğrulamak için ölçülen otoantikorlardan AntiGAD ve ICA negatif saptandı. Diğer laboratuar testleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların başvuru laboratuvar değerleri.

Parametreler	Olgu 1	Olgu 2
Kreatinin (mg/dL)	0.68	0.66
ALT (U/L)	14	37
Na (mmol/L)	140	139
K (mmol/L)	4.34	4.5
B12 (pg/mL)	245	363
Folat (ng/mL)	12.3	8.75
TSH (mIU/L)	1.29	2.26
sT4 (ng/dL)	1.22	1.18
sT3 (pg/mL)	3.36	3
Trigliserid (mg/dL)	90	173
Toplam kolesterol (mg/dL)	200	193
LDL (mg/dL)	143.1	121.6
HDL (mg/dL)	38.9	36.8
25(OH)D3 (ng/mL)	5.06	13.8
Zn (mcg/dL)	82	63
Lökosit (/mm ³)	11.300	8440
Hb (g/dL)	14	12.6
Trombosit (/mm ³)	260.000	320.000
Glukozüri	4+	2+
Ketonüri	Negatif	Negatif

Hastamız çocukluk çağında tanı almıştı ve tanı aldığı anda kiloluydu. Annesinde tip 2 Diabetes Mellitus öyküsü mevcuttu. Hastanın C-Peptid düzeyi, tip 1 Diabetes Mellitus'ta görülenin aksine yeterli düzeyde (>0.6 ng/mL) ölçüldü (1). Obezitesi ve polikistik over sendromu öyküsü olan, diyabet tanısının ilk yılında metformin ile glisemik kontrol sağlanabilen hastamızda, C-Peptid düzeylerinin yeterli olması tanıyı tip 1 Diabetes Mellitus'tan uzaklaştırmaktaydı. Tip 1 Diyabet tanısını doğrulamak için ölçülen otoantikorlardan AntiGAD ve ICA'nın negatif saptanması da bizi tip 1 Diabetes Mellitus tanısından uzaklaştırdı. Otoantikorların negatif olması, C-Peptid düzeyinin yeterli olması ve aile öyküsünün olması "Maturity-onset diabetes of the young (MODY)" tanısını düşündürmekteydi.

MODY tanısında suçlanan mutasyonları saptamak amacıyla genetik analiz istendi. Genetik analizde HNF1A geninde c.942C>T pozisyonunda heterozigot mutasyon saptandı ve bu mutasyon önemi belirsiz varyant (variance of unknown significance) olarak rapor edildi. Hastaya MODY 3 tanısı koyuldu. Hastaya bariatrik cerrahi için istekliydi. Multidisipliner obezite konseyinde, hastanın klinik durumu, laboratuvar bulguları ve bariatrik cerrahi isteği tartışıldı. Laparoskopik Roux-n-Y gastrik bypass (RYGB) cerrahisi yapılmasına karar verildi.

RYGB uygulanan hasta postoperatif dönemde 3 ayda 20 kg kaybetti. Kan şekeri takipleri iyi seyreden hastanın insülin tedavisi kesildi. Hastaya metformin 1000 mg 2x1 ve gliklazid MR 30 mg 1x1 verildi. Menstrüel siklusu düzelen ve oral kontraseptif verilmeyen hastanın postoperatif 6 ayda 29 kg kaybı oldu. Postoperatif 6. ayda HbA1c değeri %5.5 ölçüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların klinik ve laboratuvar bulgularının takibi.

Olgu 1	Preoperatif	1.ay	2.ay	6. ay	12. ay
Vücut ağırlığı (kg)	105	95	85	76	70
VKİ (kg/m ²)	39.17	35.32	31.60	28.25	26.02
Tedavi	İntensif insülin	Metformin +Gliklazid	Metformin	Metformin	Almıyor
Menstrüasyon	Oligomenore	Düzenli	Düzenli	Düzenli	Düzenli
AKG (mg/dL)	199		87	94	
HbA1c (%)	11.1		6.2	5.5	
C-Peptid (ng/mL)	1.53		2.09		
İnsülin (U/mL)			7.99		
Olgu 2	Preoperatif	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay
Vücut ağırlığı (kg)	110.9	100	89.1	74.7	65
VKİ (kg/m ²)	44.4	40.05	35.69	29.92	26.03

Tedavi	İntensif insülin	Almıyor	Almıyor	Olmesartan / hctz	Olmesartan / hctz
AKG (mg/dL)	195	99	116	89	105
HbA1c (%)	9.4	7.4	6	5.5	5.5
C-Peptid (ng/mL)	1.89	2.14			
İnsülin (U/mL)		20		6	12.9

Olgu 2

Otuzüç yaşında kadın hasta obezite şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hasta 7 yıldır tip 2 Diabetes Mellitus ile takip edilmekteydi. Diyabet tanısının ilk ayında metformin ve glimepirid kullanan hastanın tedavisi daha sonra intensif insülin rejimi ile değiştirildi. Preprandiyal insülin aspart 3x12 ünite ve gece 1x24 ünite insülin detemir kullanmaktaydı. Hastanın annesinde tip 2 Diabetes Mellitus tanısı mevcuttu.

Hastanın fizik bakışında; boy:158 cm, vücut ağırlığı:110.9 kg, vücut kitle indeksi (VKİ): 44.4 kg/m² olarak ölçüldü. Vücut sıcaklığı 36.9°, nabız:77/dakika, solunum hızı:15/dakika ve kan basıncı 125/75 mmHg olarak ölçüldü. Akciğer, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem muayenelerinde önemli bir özellik yoktu. Nörolojik muayenesi normaldi. Ferriman-Gallwey skoru 21 olarak bulundu.

Laboratuvar değerlendirmesinde AKG:195 mg/dL, PPKG:269 mg/dL, HbA1c: %11.1, bazal açlık C-Peptid: 1.89 ng/mL ölçüldü. Tip 1 Diyabet tanısını doğrulamak için ölçülen otoantikorlardan AntiGAD ve ICA negatif saptandı. Diğer laboratuvar testleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Hastamız tip 2 Diabetes Mellitus hastalarına göre göreceli olarak daha küçük yaşta tanı almıştı. Tanıda ilk 1 aylık dönemde sülfonilürelelere yanıt vermişti. C-Peptid yeterli seviyede idi ve annesinde tip 2 Diabetes Mellitus öyküsü mevcuttu. Tüm bu bulgular MODY tanısı olasılığını artırıyordu. Hastanın obezitesinin olması, intensif insülin tedavisi ihtiyacı olması ve pozitif aile öyküsü aynı zamanda Tip 2 Diyabet açısından da önemli bulguları. Oral antidiyabetik tedaviden intensif insülin tedavisine geçişin hızlı olması ise tip 2 Diabetes Mellitus olasılığını azaltmaktaydı.

Klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak MODY açısından genetik analiz yapıldı. KCNJ11 geninde c.527G>A pozisyonunda heterozigot missense mu-

tasyon saptandı. Mutasyon önemi belirsiz varyant olarak rapor edildi. MODY 13 tanısı koyuldu. Bariatrik cerrahi açısından multidisipliner obezite konseyinde tartışıldı ve RYGB cerrahisine karar verildi.

RYGB cerrahisi uygulanan hasta postoperatif 3 ayda 21.8 kg kaybetti. Postoperatif dönemde insülin veya oral antidiyabetik tedavi ihtiyacı olmayan hastanın kan şekeri hedef aralıkta seyretti. Postoperatif 6.ayda 36.2 kg kaybı sağlandı ve HbA1c %5.5 ölçüldü (Tablo 2).

MODY, insülin sekresyon defektine yol açan ve tanımlanmış 14 genden birindeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar (1). Adölesan/genç erişkinlik (<35 yaş) döneminde başlayan diyabet olgularında, tedavi gerektirmeyen hafif açlık hiperglisemilerinde, sülfonilüreye cevap veren diyabetiklerde, eşlik eden hepatik/renal anomalisi olanlarda, neonatal diyabet/hipoglisemi öyküsü olanlarda, otozomal dominant geçişi gösteren güçlü aile öyküsü varlığında (≥ 2 jenerasyon) MODY tanısı göz önünde bulundurulmalıdır (2,3). Tip 1 Diyabet ile takip edilenlerde C-Peptid yeterli seviyedeysse (>0.6 ng/mL), otoantikörler negatifse, balayı dönemi uzamışsa (3-5 yıl) MODY tanısı düşünülmelidir (4,5). MODY 3 en sık rastlanan, MODY 13 ise en az rastlanan subtiplerden biridir (6). İkisinde de mutasyon insülin sekresyon defektiyle sonuçlanır ve ikisinde de sülfonilüreye iyi cevap gözlenir. MODY 3 ve 13'te uzun süreli sülfonilüre veya insülin kullanımı obezite gelişmesine yol açabilir. MODY 3'te GLP1RA kullanımı obezite için ilk tercih olabilir (7). Bariatrik cerrahi morbid obezlerde kilo kaybı için seçilebilen bir yöntemdir (8). MODY tanılı hastalarda bariatrik cerrahi obezite tedavisinde seçilebilir, ancak bu hasta grubunda etkinliğiyle ilgili henüz bir konsensus veya yayın mevcut değildir. RYGB malabzortif ve restriktif metodların ikisini de içerir, daha fazla kilo kaybı sağlar, ancak MODY 3 veya 13'te altta yatan insülin sekresyon defektini düzeltmez. Olgularımızda RYGB ile sağlanan ciddi kilo kaybı, "insülin direnci" bileşenini düzelttiği için RYGB glisemik regülasyona beklediğimizden fazla bir oranda katkıda bulunmuştur.

Sonuç olarak;

- Tip 1 veya tip 2 Diabetes Mellitus tanısı ile takip edilen ve atipik klinik/laboratuvar bulguları olan hastalarda MODY araştırılmalıdır.
- MODY ve obezitesi olan hastalarda kan şekeri ve/veya obezite yönetiminde bariatrik cerrahi etkinliğine dâir henüz yeterli çalışma yoktur.
- MODY hastalarında bariatrik cerrahi uygulanmadan önce, hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ve hasta tercihi multidisipliner bir konseyde mutlaka tartışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. 2018 May 24. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
2. Hattersley AT, Greeley SA, Polak M, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl.27):47–63.
3. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:1265–1272.
4. Fajans SS, Bell GI. MODY: History, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011;34:1878-84.
5. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343:d6044.
6. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Jul 8;12:1047-1056.
7. Østoft SH, Bagger JL, Hansen T, Pedersen O, Faber J, Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2014;37:1797–805.
8. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, Yashkov Y, Frühbeck G; European Association for the Study of Obesity; International Federation for the Surgery of Obesity - European Chapter. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*. 2013;6(5):449-68.

Tip 2 Diyabetli Bir Hastada Kan Glukoz Regülasyonunu Bozan Nadir Bir Neden: Cushing Hastalığı

Bekir Çakır

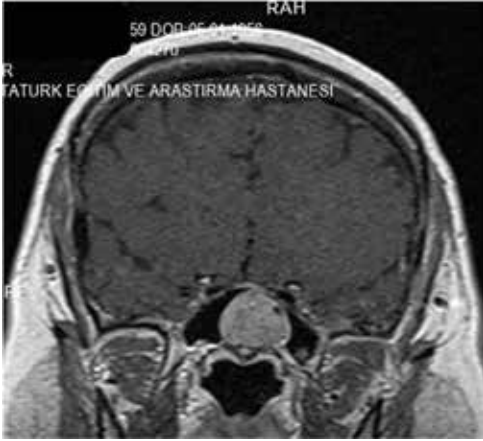
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

59 yaşında kadın hasta Tip 2 Diyabet nedeniyle rutin kontrol amaçlı polikliniğimize başvurdu. Hikayesinde 12 yıldır Tip 2 Diyabet nedeniyle takip edildiği, ilk 7 yıl oral antidiyabetik kullanırken kan glukoz yüksekliği nedeniyle 5 yıl önce insülin tedavisi başlandığı öğrenildi. Son olarak insülin aspart sabah 16 ü, öğlen 16 ü, akşam 16 ü, insülin detemir gece 40 ü olacak şekilde yoğun insülin tedavisi almaktaydı. Buna karşın açlık kan şekerlerinin 180-200 mg/dl, tokluk kan şekerlerinin 250 mg/dl civarında seyrettiğini belirtti. Özgeçmişinde 20 yıldır hipertansiyonu olduğu ve amlodipin 1x5 mg ve silazapril 1x2,5 mg kullandığı öğrenildi. Ayrıca, 2 yıldır diyabetik nöropati nedeniyle alfalipoik asit 1x600 mg ve gabapentin 3x300 mg almaktaydı. 10 yıl önce kolesistektomi öyküsü vardı. 2 çocuğu olan hasta 7 yıldır menopozda idi. Soygeçmişinde özellik yoktu.

Fizik muayenede genel durumu iyi bilinci açık, koopere idi. Boyu 1.56 cm, vücut ağırlığı 82 kg, beden kitle indeksi (BKİ) 33.6 kg/m² olarak bulundu. Kan basıncı 140/90 mmHg, nabız 84/dakika, vücut ısı 36.8° idi. Santral obezitesi olan hastanın yüzünde hafif pletore ve aydede yüzü mevcuttu. Tiroid grade 1 palpable, solunum ve kardiyovasküler sistem muayenesi doğaldı. Batın obez görünümde ve gri renkli strialar mevcuttu. Bilateral 2 pozitif pretibial ödemi ve bilateral tibia distalinde duyusal nöropatisi vardı.

Yapılan tetkiklerde açlık plazma glukozu 158 mg/dl, HbA1c %9.7, LDL kolesterol 76 mg/dl, trigliserid 183 mg/dL olarak bulundu. Serum sodyum 142 mg/dl, potasyum 3.7 mg/dl idi. Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid hormonları normal sınırlarda saptandı. Diyabet komplikasyonlarına yönelik yapılan spot idrar albumin/kreatinin normal saptandı, göz muayenesinde background retinopati bulundu, göz hastalıkları tarafından takibe alındı.

Hastadan kötü kontrollü diyabet ve fizik muayenede aydede yüzü nedeniyle Cushing sendromu açısından bazal kortizol ve ACTH istendi. Bazal kortizol 16 mcg/dL, ACTH 49 pg/mL (0-60 pg/mL), 24 saatlik idrar kortizol 189 mcg/gün (36-137 mcg/gün) saptandı. 1 mg deksametazon supresyon testi ile serum kortizol 9.2 mcg/dL olması üzerine 2 gün 2 mg deksametazon supresyon testi yapıldı ve sonucu 12 mcg/dL olarak bulundu. Bunun üzerine hastada ACTH bağımlı Cushing düşünülerek yatışı yapıldı. 2 gün 8 mg deksametazon supresyon testinde serum kortizol 2.1 mcg/dL saptandı. Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde intrasellar yerleşimli, ağırlıklı olarak sfenoid sinüs içine gelişen, yaklaşık 23x16x24 mm boyutlarında, T1A incelemede izointens, T2A incelemede heterojen sinyal intensitesinde heterojen yoğun opaklanma paterni gösteren lezyon saptandı, infundibulumda itilme ve optik kiazma basısı gözlenmedi (Resim 1). Görme alanı normaldi.



Resim 1: Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde sellar bölgeyi dolduran makroadenom

Yatışı döneminde serum tirotropin (TSH) 0.54 uIU/mL (0.27-4.2 uIU/mL), sT4 0.78 ng/dL (0.9-1.7 mg/dL), sT3 1.8 pg/mL (2.0-4.4 pg/mL) olan hastanın tiroid ultrasonografisi normal, tiroid otoantikörleri negatif idi. Hastaya levotiroksin 25 mcg başlandı. Diğer ön hipofiz hormonları normal sınırlarda bulundu.

Mevcut bulgularla hastada hipofizer Cushing hastalığı tanısı konularak transsfenoidal hipofiz cerrahisi uygulandı. Postoperatif 1. günde serum kortizol 2.4 mcg/dL olması nedeniyle prednisolon başlandı. Postoperatif 3. günde bakılan TSH 0.04 uIU/mL, sT3 2.4 pg/ml, sT4 1.2 mg/dL idi. Levotiroksin dozu 25 mcg olarak devam edildi. Hastanın postoperatif dönemde kan glukoz regülasyonunda iyileşme olduğu görüldü. Postoperatif 3. günde taburcu edilen hasta-

nın taburculuk esnasında günlük insülin ihtiyacı 48 üniteye düşmüştü.

Postoperatif 2. ayda bakılan FSH 5.3 mIU/ml, LH 3.1 mIU/mL, estradiol <5 pg/ml, IGF-1 82 ng/mL (81-225 ng/mL), prolaktin 5.4 ng/mL olan hastada postoperatif panhipopituitarizm düşünüldü. Hipofiz manyetik rezonans görüntülemeye hipofiz bez yüksekliği 3 mm bulundu, residü kitle saptanmadı. Synachten stimülasyon testi ile bazal kortizol 5.6 mcg/dl olan hastanın 30. dk kortizol 9.3 mcg/dl, 60. dk 12.5 mcg/dl idi ve yeterli kortizol yanıtı alınmadığından prednisolon 5 mg idame tedavisine devam edildi.

Hastanın insülin ihtiyacı devam etmekle birlikte günlük insülin dozu preoperatif dönemde 88 Ü iken postoperatif 3. ayda 34 ü'ye azalmıştı. HbA1c değeri 3. ayda %8.0, 6. ayda %7.2 olarak bulundu. Almakta olduğu antihipertansiflerden amlodipin kesilerek sadece silazapril ile devam edildi. Postoperatif 3. ayda 7 kg, 6. ayda 10 kg kaybı oldu.

Cushing sendromu, endojen glukokortikoid fazlalığı ile karakterize genellikle pitüiter bir tümör, daha az sıklıkla ise adrenal veya ektopik bir nöroendokrin tümör kaynaklı nadir bir endokrin hastalıktır. Klinik bulgular hafif, subklinik hastalıktan ciddi metabolik ve kardiyovasküler sonuçlara kadar giden geniş bir spektrumda değişir. Birçok sistemik komplikasyonla ilişkili olan Cushing sendromu ciddi morbidite ve artmış mortaliteye neden olmaktadır (1). Bu hastalarda genellikle klinik olarak aşikar diyabet gelişimi ile sonuçlanan glukoz metabolizma bozuklukları morbidite ve mortalite gelişimine katkıda bulunmaktadır. Cushing sendromlu hastalarda diyabet prevalansı %20-50 oranında bildirilmekle birlikte açlık plazma glukozu normal olan bazı hastalarda oral glukoz tolerans testi ile daha ileri araştırma yapılmadığından bu sayının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (2). Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olan bireyler de dahil edildiğinde Cushing sendromunda glukoz metabolizma bozukluğu sıklığı %70'lere ulaşmaktadır.

Glukokortikoidlerin metabolizma üzerindeki fizyolojik etkileri asıl olarak postprandial dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde lipoliz ve proteolizi stimüle ederek yağ asitlerinin ve aminoasitlerin açığa çıkmasına neden olurlar. Ayrıca glukoneogenezi uyararak ve glukojen sentezini baskılayarak glukoz yapımını arttırırlar. Bu özellikler ile insülin karşıtı hormon olarak görev yaparlar. Glukokortikoidler karaciğerde glukoneogenezin anahtar rol oynayan enzimlerini aktive ederek (primer olarak glukoz-6-fosfataz transkripsiyonunu arttırarak) direk olarak glukoz yapımını uyarır ve dolaylı olarak insüline hassasiyeti azaltırlar. Bu durum kan glukoz seviyelerinin artmasına neden olur. İskelet kasında ise insüline direnç gelişimine neden olarak glukoz alımını azaltırlar. Bunu da insülin reseptör sinyal yollarında bozukluğa neden olarak ve lipid ve protein

metabolizmasını etkileyerek gerçekleştirirler. Glukokortikoidlerin oluşturduğu insülin direncinde mekanizma insülin reseptör ekspresyonunda azalma değil daha çok postreseptör defekt yolu ileidir. Bunların dışında glukokortikoidlerin adipoz doku diferansiasyonu, dağılımı ve metabolizması üzerinde de önemli etkileri vardır. Preadipositlerin adipositlere dönüşümünü arttırarak vücut yağ kütlesinin özellikle de visceral obezitenin artmasına ve yağ hücrelerinden çeşitli adipokinlerin salınımını uyarak insülin direncinin artmasına neden olurlar. Kronik hiperkortizolemi pankreatik beta hücre disfonksiyonuna da neden olur. Beta hücrelerinde GLUT-2 ve glukokinaz ekspresyonunu azaltarak glukozun hücre içerisine alınmasına ve metabolize edilmesini engeller ve insülin salınımını bozar.

Cushing sendromu tip 1, tip 2 ve gestasyonel diyabet dışında sınıflandırılan “diyabetin diğer spesifik nedenleri” arasında, endokrinopatiler başlığı altında yer almaktadır (3). Glukoz metabolizma bozukluğu saptanan bir hastada egzogen glukokortikoid kullanımı varsa altta yatan neden kolaylıkla bilinebilirken, endojen glukokortikoid salgılamasına bağlı Cushing sendromu tanısı uzun süre gizli kalabilir. Özellikle klinik pratikte gittikçe artan sıklıkla karşımıza çıkan hafif hiperkortizolemi, subklinik Cushing sendromu gibi durumlarda belirti ve bulguların aşık olmaması tanının gecikmesine neden olabilir. Tanı ve tedavi geciktiğinde metabolik kontrol kötüleşebileceğinden ve kardiyovasküler olay riski arttığından erken tanı önemlidir. Yeni diyabet tanısı almış bireylerde Cushing sendromu taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı tartışılmakla birlikte, genel olarak diyabetli hastalarda böyle bir taramanın yapılması önerilmemektedir (2). Yapılan çalışmalarda diyabetli hastalarda Cushing sendromu prevalansı %0-3 arasında saptanmıştır (4). Bu konudaki en geniş seri Terzolo ve arkadaşları tarafından yayımlanan ve 813 diyabetli hastanın altısında (%0.7) (5 adrenal 1 pitüiter kaynaklı) Cushing sendromu saptanan çalışmadır (5). Çalışmalardaki bu farklı sonuçların hasta seçimindeki ve tanı yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülebilir. Nitekim BKİ>25 kg/m², HbA1c yüksek, kan glukoz regülasyonu kötü olan bireyler alındığında bu oranın daha yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur. Diyabeti olan bir hastada hirsutizm, menstrüasyon anormallikleri, dislipidemi, ciddi osteoporoz gibi diğer klinik bulguların varlığında Cushing sendromunun ekarte edilmesi gereklidir. HbA1c %9 üzerinde olan ve 3 antihipertansife rağmen kan basıncı regülasyonu istenen düzeyde olmayan hastalarda Cushing prevalansı %5.1 olarak bulunmuştur (5). Her ne kadar Tip 2 Diyabet yaşı gittikçe azalsa da 50 yaş öncesinde diyabet gelişimi, ailede diyabet hikayesi olmaması ve santral obezite uyarıcı olabilir.

Bazal kortizol ölçümünün Cushing sendromu tarama ve tanısında yeri yoktur. Sabah alınan serum kortizol değerinin yüksek bulunması şüphe uyandırır da

normal sınırlarda saptanması Cushing sendromunu ekarte ettirmez. Klinik ve fizik muayene bulguları ile Cushing sendromundan şüphelenildiğinde hastamızda olduğu gibi bazal kortizol değeri normal sınırlarda dahi olsa tarama testleri ile araştırma gereklidir. Bu tarama testleri 24 saatlik idrar kortizolu, gece yarısı tükürük kortizolu ve 1 mg deksametazon supresyon testidir. 1 mg deksametazon testi sonrası serum kortizolunun 1.8 mcg/dL (50nmol/L) üzerinde olması Cushing sendromu için anlamlıdır.

Cushing hastalığının primer tedavisi cerrahidir. Amaç, endojen aşırı kortizol salınımını ortadan kaldırarak Cushing hastalığının belirti ve bulgularını yok etmek, hiperkortizolemi ilişkili komorbiditeleri tedavi etmektir. Hipofizer Cushingde mikroadenom varlığında cerrahi başarı oranı %70-80'lerde iken makroadenom varlığında %43'lerde kalmaktadır (6). Başarılı Cushing cerrahisi sonrası hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi metabolik belirteçlerde her zaman tam düzelme olmasa da belirgin iyileşme olduğu bilinmektedir. Diyabetli hastalarda hiperkortizoleminin azaltılması veya düzeltilmesi sonrası kan glukoz değerlerinde de düşme beklenen bir durumdur. Oral antidiyabetik kullananlarda ilaç azaltılması veya kesilmesi, insülin kullananlarda da doz azaltılması gerekebilir. Bu nedenle hastalar operasyon sonrası taburcu edilmeden medikal tedavilerinin gözden geçirilmesi önemlidir. Daha sonraki dönemlerde de kilo kaybı ve fazla miktarda glukokortikoid maruziyetinin hücresel düzeyde etkisinin ortadan kalkması ile diyabet, dislipidemi, hipertansiyon gibi metabolik hastalıklar için kullanılan ilaç ihtiyacı daha da azalabilir. Hastamızda da Cushing hastalığı tedavisi öncesi insülin ihtiyacı 1.07 ü/kg iken, postoperatif 3. ayda bu değer 0.45 ü/kg'a düştüğü ve almakta olduğu antihipertansiflerin azaldığı görülmüştür.

Hafif derecede veya subklinik Cushing sendromunda klinik fenotip çok belirgin olmayabilir. Bu nedenle diyabetli hastaların tedavisi ile ilgilenen hekimlerin Cushing sendromu açısından farkındalığının artması erken tedavi şansının yakalanması için önemlidir. Özellikle kötü kontrollü diyabeti olan, kan basıncı uygun tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan, genç yaşta Tip 2 Diyabet tanısı konulan hastalarda Cushing sendromunu akla getirmek morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:135-149
2. Shimon I. Screening for Cushing's syndrome: is it worthwhile? *Pituitary*. 2015;18(2):201-205.
3. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S13- S22
4. Mullan K, Black N, Thiraviaraj A, Bell PM, Burgess C, Hunter SJ, McCance DR, Leslie H, Sheridan B, Atkinson AB. Is there value in routine screening for Cushing's syndrome in patients with diabetes? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2262-2265
5. Terzolo M, Reimondo G, Chiodini I, Castello R, Giordano R, Ciccarelli E, Limone P, Crivellaro C, Martinelli I, Montini M, Disoteo O, Ambrosi B, Lanzi R, Arosio M, Senni S, Balestrieri A, Solaroli E, Madeo B, De Giovanni R, Strollo F, Battista R, Scorsone A, Giagulli VA, Collura D, Scilitani A, Cozzi R, Faustini-Fustini M, Pia A, Rinaldi R, Allasino B, Peraga G, Tassone F, Garofalo P, Papini E, Borretta G. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3467-3475.
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-31.

Sekonder (Endokrinopati Nedeniyle) Diyabet

Şule Temizkan*, Mehmet Sargın**

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD /İstanbul

** İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı/İstanbul

Bilinen 2 yıldır diyabeti olan 36 yaşındaki erkek hasta, takip olduğu aile hekiminin fizik muayene sırasında hastanın karın cildindeki striaları fark etmesi nedeniyle polikliniğimize yönlendirilmiştir. Hastanın anamnezinden son yıllarda kilo aldığı (son 1 yılda yaklaşık 8 kg), halsizliği olduğu, özellikle oturup kalkarken güçlük yaşadığı, yüz cildinde aknelerin oluşmaya başladığı, kan şekerinin yüksek seyrettiği öğrenildi. Hasta, diyabet nedeniyle gliklazid 30 mg günde bir kez ve metformin 1 gr günde 2 kez kullanmaktaydı. Özgeçmişinde; menisküs ve appendektomi operasyonları geçirdiği ve soygeçmişinde anne-baba ve teyzesinde diyabet olduğu öğrenildi.

Hastanın başvuru sırasındaki kilosu 86 kg, boyu 173 cm, tansiyonu 140/100 mmHg idi. Muayene sırasında hastanın boyun arkasında ve supraklaviküler bölgede yağ birikimi olduğu görüldü. Abdominal obezitesi ve abdomen cildinde yaklaşık 1.0 cm genişliğindeki kırmızı-mor renkli striaları vardı. Göz fundus muayenesi normaldi. Alt ekstremitte duyu muayenesi normaldi.



Şekil 1. Hastanın 3 yıl önceki (sağda) ve 1 yıl önceki (solda) fotoğraflarının karşılaştırılması



Şekil 2. Sağ üst fotoğrafta hastanın boyun arkasındaki buffalo hump'ı izlenmekte, sağ alt fotoğrafta hastanın supraklaviküler dolgunluğu izlenmekte, sol fotoğrafta abdominal obezitesi geniş mor renkli striaları izlenmekte.

Tablo 1: Hastanın başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları

Biyokimya	Hemogram	Tam idrar tetkiki	Hormon
Glukoz: 143 mg/dl	Lökosit: $16.2 \times 10^3 / \text{mm}^3$	Glukoz: (-)	TSH: 1.24 $\mu\text{IU/ml}$
HbA1C: % 8.2	NE % 66.8	Keton: (-)	C-Peptid: 5.1 ng/ml
Kreatinin: 0.69 mg/dl	LY % 27.2	Protein: (-)	
ALT: 65 U/L	EO % 0.4	Dansite: 1020	
LDL-K: 110 mg/dl	BA % 0.5		
HDL-K: 62 mg/dl	MO % 5.1	MAU/Krea: 21.9 mg/gr	
Trigliserit: 203 mg/dl	Hb: 15.5 g/dl		
Ürik Asit: 5.0 mg/dl	Hct: % 46.7		
Na: 141 nmol/L	Platelet: $428 \times 10^3 / \text{mm}^3$		
K: 4.5 nmol/L			
Ca: 10.2 mg/dl			

MAU: Mikroalbuminuri

Hastanın hikayesinde ve fizik muayenesinde cushing sendromunu düşündüren bulgular olması üzerine hastanın ileri endokrin testleri planlandı. Hastanın bazal kortizolü 24 µg/dl, adreno-kortikotropik hormonu (ACTH) 5.5 pg/ml olarak tespit edildi. 1 mg deksametazon supresyon testinde (DST) kortizolü 22.9 µg/dl saptanması üzerine 2 gün 2 mg DST ile doğrulama yapıldı. Sonucunda kortizol 22.0 µg/dl tespit edildi. İki farklı günde bakılan 24 saatlik idrarda serbest kortizolü 975 µg/gün ve 825 µg/gün (50-190 µg/gün) tespit edildi.

Yeni diyabet tanısı alan bir hastada diyabet sınıflaması yapılması, sekonder nedenler açısından hastanın anamnezinin, fizik muaynesinin ve kullandığı ilaçların değerlendirilmesi tedaviyi büyük oranda belirleyeceği için çok önemlidir. Birçok endokrin hastalık, diyabetin etyolojisinde yer alabilmekte ve mevcut diyabetin regülasyonunu güçleştirebilmektedir. Aşağıdaki tabloda Diabetes Mellitusun etyolojik sınıflaması verilmiştir ve endokrin nedenler belirtilmiştir.

Tablo 2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 Diyabet
II. Tip 2 Diyabet
III. Gestasyonel Diabetes Mellitus
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri A. B hücre fonksiyonlarının genetik defekti (MODY) B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler C. Pankreası eksokrin doku hastalıkları D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing Sendromu • Feokrositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri E. İlaç ve kimyasal ajanlar F. İmmün aracılı nadir diyabet formları G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar H. Enfeksiyonlar

Cushing sendromu, endojen veya eksojen uzun süreli glukokortikoid fazlalığına maruz kalma sonucu oluşan, aydede yüzü, akne, çabuk yorulma, ciltte kolay morarma, stria, abdominal obezite, diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, kadınlarda amenore ve hirsutizm gibi semptomlar kompleksine neden olan bir hastalıktır. En sık görülen nedeni, çeşitli nedenlerle uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı oluşan iatrojenik Cushing sendromudur. Endojen kaynaklı Cushing sendromu ise nadir görülen bir hastalıktır ve yıllık insidansı milyonda 0.7-2.4 olarak bilinmektedir. Ancak, kötü kontrollü Diabetes Mellitus ve hipertansiyon olgularında bu oran %2-5 lere kadar ulaşabilmektedir. Cushing sendromu nadir görülmesine karşın tedavi edilmediği takdirde önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olduğu için tanısı önemli bir hastalıktır.

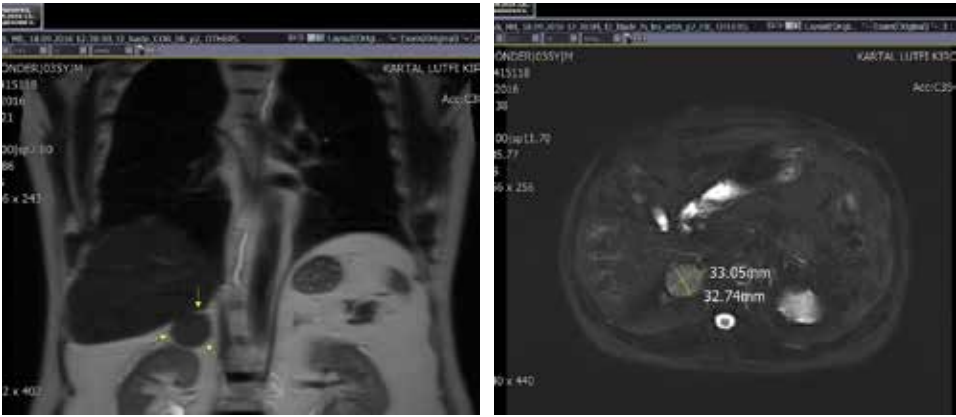
Endojen Cushing sendromu ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. ACTH bağımlı olan tipinde hipofiz (Cushing hastalığı) veya hipofiz dışı dokulardan ACTH'ın veya daha az oranda CRH'ın (Ektopik Cushing sendromu) uzun süreli fazla salgılanması sonucunda adrenal bezlerde hiperplazi gelişmesi sonucu oluşur. ACTH bağımlı olmayan Cushing sendromu, primer adrenal patoloji (adenom, karsinom veya nodüler adrenal hiperplazi) sonucu gelişir. Endojen Cushing sendromlu olguların yaklaşık %70-80'inde neden hipofizer bir mikroadenomdur. Primer adrenal tümörler Cushing sendromlu olguların %10-15'inden sorumlu olup, bunların çoğunluğunu benign adrenokortikal adenomlar oluşturmaktadır (1).

Cushing sendromu şüphesi olan olguların ilk değerlendirilmesinde sensitivitesi yüksek, kolay ve ayaktan uygulanabilen testler kullanılmalıdır. Bu amaçla 1 mg DST, 24 saatlik idrar serbest kortizolü, geceyarısı kortizolü, gece tükürük kortizolü kullanılabilir. Bir gecelik 1 mg DST sonrası serum kortizolünün 1.8 µg/dl (50 nmol/l) üzerinde olması Cushing sendromu için anlamlıdır. İdrar serbest kortizolünün laboratuvar referans aralıklarının üzerinde olması anlamlı kabul edilir. Geceyarısı serum kortizolünün, uykudayken 1.8 µg/dl'nin üzerinde, uyanırken ise 7.5 µg/dl'nin (207 nmol/l) üzerinde olması anlamlı kabul edilir. Tükürük kortizolü sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan bir testtir, Türkiye'de yaygın olarak çalışılmaması bir dezavantajdır. Gece 23.00-24.00 arası bakılan tükürük kortizolünün 145 ng/dl'nin (4 nmol/l) üzerinde olması Cushing sendromu açısından anlamlıdır. Bazı testlerin tercih edilmesi gereken özel durumlar olabileceği için hasta mutlaka bir endokrinoloji uzmanına konsülte edilmelidir (2,3).

Tablo 3. Cushing sendromu tanısında kullanılan testler**Birinci basamak testler**

- 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü (en az iki kez)
- Gece tükrük kortizolü ölçümü (en az iki kez)
- 1 mg gecelik DST ve bazı özel durumlarda 2 gün 2 mg DST

Hastaya, 1 mg ve 2 gün 2mg DST'leri, 24 saatlik idrarda serbest kortizolü yüksek olduğu için Cushing sendromu tanısı koyuldu. ACTH baskılı olduğu için (<10 pg/ml) lokalizasyon olarak öncelikle adrenal bezler düşünüldü. İstenilen surrenal MR incelemesinde sağ surrenal bezde 33x32 mm boyutlarında düzgün konturlu adenomla uyumlu lezyon tespit edildi.



Şekil 3: MR kesitleri. Sağdaki koronal kesitte T2 ağırlıklı sekansta sağda homojen iç yapıda adrenal lezyon izlenmekte. Soldaki aksial kesitte T2 ağırlıklı sekansta sağ surrenal glandda 33x32 mm boyutlarında düzgün sınırlı, kas planları ile izointens homojen iç yapıda yer kaplayıcı lezyon izlenmekte.

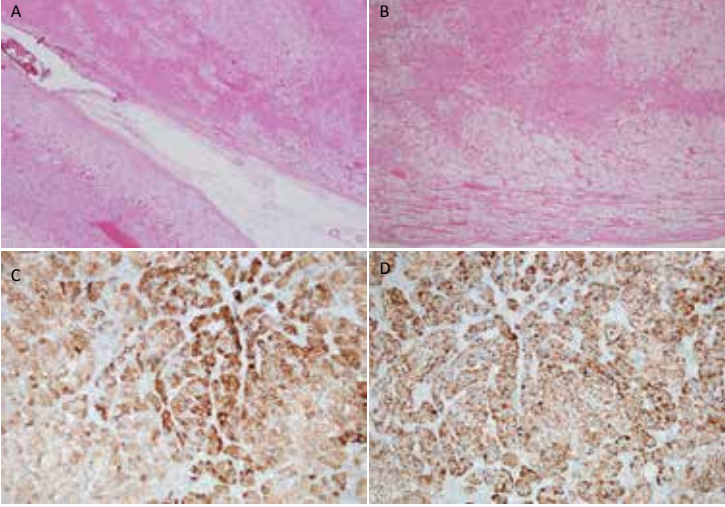
Hastada surrenal adenom tespit edilmesi üzerine 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin, serumda aldosteron ve plazma renin aktivitesi (PRA) düzeyleri istendi. İdrarda metanefrin 68.4 µg/gün (30-350 µg/gün), normetanefrin 116 µg/gün (50-650 µg/gün) ve serumda aldosteron 4.2 ng/dl, PRA 0.96 ng/ml/saat olarak değerlendirildi. Hastaya antihipertansif olarak ramipril 5 mg günde bir kez başlandı.

Cushing sendromu osteoporozu zemin hazırlayan bir hastalık olduğu için hastanın kemik mineral yoğunluğu değerlendirildi. L1-L4 Z skoru -3.4 ve femur boynu Z skoru -1.7 olarak belirlendi. Kanda 25(OH)D düzeyi 14.3 ng/ml olarak belirlenen hastaya haftalık 50 bin ünite toplam 8 hafta D3 tedavisi verildi. Kalsiyum karbonat 1000 mg günde bir kez başlandı. D3 replasmanı sonrası

bisfosfanat tedavisi başlanması planlandı.

Hasta sağ surrenalektomi için genel cerrahi kliniğine konsülte edildi. Operasyondan 72 saat öncesinde metformin ve sulfonilüre tedavisi kesilen hastaya intensif insülin tedavisi başlandı. İnsülin detemir gece 30 ünite, insülin aspart sabah, öğle, akşam 10 ünite şeklinde devam edildi. Kan şekeri takiplerinde açlık kan şekerleri 110-140 mg/dl toklukları 150-180 mg/dl aralığında seyreden hastaya operasyon sabahı, operasyondan 1 saat önce GIK infüzyonu (500 cc %5 dekstroze içinde 10 ünite kristalize insülin ve 10 mEq KCL amp) 100 cc/saat hızında başlandı. Hastaya laporoskopik sağ surrenalektomi uygulandı. Cushing sendromuna bağlı sol surrenalın supresyona bağlı hipofonksiyone olacağı düşünülerek postop. prednizolon 5 mg 1x1 başlandı.

Operasyondan 3 hafta sonra hasta patoloji sonucuyla değerlendirildi. Patoloji surrenal korteks adenomu olarak rapor edildi. Post op. dönemde yaklaşık 8 kg kaybeden hastanın günlük insülin ihtiyacı 20 ünitenin altına inmesi nedeniyle insülinleri kesildi metformin 1 gr 2x1 olarak devam edildi.



Şekil 4: A. H&E boyasıyla (x40) sol üst köşede bir kapsülle sağ altta normal adrenal korteksten adenomun ayrıldığı izleniyor. Sağ alt köşede adrenal korteksin zona glomerulosa, zona fasikülata ve zona retikularis kısımları seçilebilmekte. B. Adrenal korteks adenomu H&E boyasıyla (x200). C. Adrenal korteks adenomu inhibin boyası ile pozitif boyanması izleniyor D. Adrenal korteks adenomu melan -A ile pozitif boyanması izleniyor.

Postop. 3. ayda hastanın kilosu 72 kg ve tansiyonu 125/85 mmHg olarak ölçüldü. Açlık kan şekeri 105 mg/dl ve glikolize hemoglobini (HbA1C) % 6.9 olarak değerlendirildi. Metformin tedavisine devam edildi.

Bu olguda hastanın diyabetini kötüleştiren ve/veya altta yatan faktörün Cushing sendromu olduğu ve mevcut hastalığın cerrahi tedavisi ile hastanın durumunun iyileştiği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. The diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. May 2008, 93(5);1526-1540.
2. TEMD 2020 Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu
3. TEMD 2020 Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Klavuzu

Kontrolsüz Diyabetin Nadir Bir Nedeni: Akromegali

Nusret Yılmaz, Mustafa Kemal Balcı**

**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Antalya*

54 yaşında bilinen Tip 2 Diyabet tanısı olan kadın hasta kan şekeri yüksekliği nedeni ile endokrinoloji polikliniğine başvurdu. Diyetine uyduğunu ve ara öğünlerini düzgün aldığını belirtmekteydi. Hasta almakta olduğu insülin dozlarının arttırılmasına rağmen kan şekerlerinin yüksek gittiğini belirtmekteydi. Yapılan değerlendirmede, sol ayak lateral malleol düzeyinde enfekte olmayan diyabetik ayak yarası saptanan ve kan şekerleri yüksek seyreden hasta ileri tetkik ve tedavi amacı ile servise yatırıldı. Hastanın tip 2 diyabete ek olarak koroner arter hastalığı, hipotiroidi ve hipertansiyon öyküsü mevcuttu. Hasta diyabete yönelik metformin 2x1 gr ve insülin aspart+insülin aspart protamin 30/70 sabah 26 , akşam 18 ünite kullanmaktaydı. Hasta ek olarak pregabalin, famotidin, levotiroksin, metoprolol, furosemid, asetil salisilik asit, valsartan+amlodipin, klopidoğrel ve digoksin almaktaydı. Hasta ailesinde diyabet olup olmadığını bilmiyordu. Yatışında yapılan tetkiklerde Hemogloblin:10,9 g/dl, Lökosit: 6,52 bin/mm³, Trombosit: 224 bin/mm³, Kreatinin:0,93 mg/dl, ALT: 18 U/l, CRP:0,07 mg/dl, TSH:0,40 µIU/ml, serbest T4:1,29 ng/dl ve HbA1C : % 9,47 saptandı. Diyabet komplikasyonları yönünden yapılan taramalarında nöropati, nefropati ve retinopati bulundu. Spot idrarda 185 mg/l mikroalbuminüri saptandı.

Akromegalik görünümü olan hastanın bakılan IGF-1 düzeyleri 419 ng/ml ve 392 ng/ml (yaşa göre normal aralık 87-238 ng/ml) bulundu. FSH ve LH düzeyleri postmenapozal düzeylerle uyumluydu. Prolaktin ve diğer ön hipofiz hormonları normaldi. 1 mg deksametazon supresyon testi sonrasında kortizol 0,674 µg/dl . saptandı.Yapılan oral glukoz yükleme testi sırasında büyüme hormonu süprese olmadı. Hastaya bu bulgular ışığında akromegali tanısı konuldu. Çekilen hipofiz MR' da adenohipofiz sağ lateral kesimde koronal planda 5,5x5 mm çapında mikroadenom ile uyumlu lezyon saptandı. Hastaya beyin cerrahisi tarafından transsfenoidal yolla cerrahi girişim yapıldı. Operasyon materyalinin patolojik incelemesi GH ve prolaktin ile pozitif boyanan, Ki-67 proliferatif indeksi yaklaşık %1-2 olan hipofiz adenomu şeklinde raporlandı. Hastanın postoperatif dönemde IGF-1 düzeyleri yaşa göre belirlenen normal aralıkta ve büyüme hormonu düzeyleri de 1 ng/ml' nin altında

seyretti. İzlemede kan şekerleri düzenli seyreden ve hipoglisemileri başlayan hastanın insülin tedavisi kesildi. Hastada sadece oral antidiyabetik tedavilere devam edildi. Hastanın kan şekerleri metformin 2x1 gr ve dapagliflozin 1x10 mg ile regüle oldu.

Diabetes Mellitus hastalarında kan şekeri kontrolünün sağlanamamasının farklı nedenleri vardır. Hastaya veya sağlık çalışanlarına bağlı çeşitli nedenler söz konusu olabileceği gibi, hastada glukoz metabolizmasını etkileyen, farkına varılamamış eşlik eden başka hastalıkların mevcut olması diyabet hastalarında kan şekerinin regüle edilememesinin nedenlerinden biridir. Yetersiz diyabet eğitimi, Diabetes Mellitus hastalığını yeteri kadar anlamamak, önerilen ilaçlara uyumsuzluk, fazla sayıda antidiyabetik medikasyon alıyor olmak, tıbbi beslenme tedavisine uyumsuzluk ve glukoz takibini uygun bir şekilde yapmamak kontrolsüz diyabetin önemli nedenlerindendir. Söz konusu bu faktörlerin düzeltilmesi diyabet kontrol oranlarını artırmaktadır (1). Bunun yanında hastada mevcut olan akut ve kronik enfeksiyonlar, özellikle adrenal ve hipofizer endokrin hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar kontrolsüz diyabete neden olabilmektedir. Bu nedenle kontrolsüz diyabet hastalarının bu yönden de değerlendirilmeleri önemlidir. Bizim hastamızda yaptığımız değerlendirmelerde hastanın diyabet eğitiminin tam olduğunu saptadık. Hastaya defalarca diyabet eğitimcileri tarafından diyabet eğitimleri verilmişti. Hastanın hastalığına uyumu iyiydi. Diyetine uymakta ve düzenli egzersizlerini yapmaktaydı. Hastada akut veya kronik bir enfeksiyon bulgusu saptanmadı. Hastanın yapılan psikiyatri değerlendirmesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Eşlik edebilecek endokrin hastalıklar yönünden yapılan değerlendirmede tiroid fonksiyon testleri normaldi. Fizik muayenede hiperkortizolemiyi düşündürür bir bulgu olmamakla beraber olası subklinik hiperkortizolemiyi ekarte etmek için yapılan 1 mg deksametazon testi sonrası kortizol düzeyi normal saptandı. Ancak hastanın akromegalik görünümüne sahip olması nedeni ile bakılan IGF-1 düzeyi yüksek saptandı. Bunu takiben yapılan testlerde de hastada kontrolsüz diyabete neden olabilecek endokrin bir hastalık olan akromegali saptandı.

Diyabetin diğer spesifik tipleri; tip 1 Diabetes Mellitus, tip 2 Diabetes Mellitus ve gestasyonel diyabet dışındaki hastalıklarla ilişkili olan diyabet için kullanılan bir terimdir. Ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaçlar ve genetik sendromlar diyabetin spesifik tipleri olarak sıralanabilir. Pankreatit, pankreas kanserleri, kistik fibrozis, hemokromatozis ve pankreatektomi diyabete neden olan ekzokrin pankreas hastalıklarından bazılarıdır. Akromegali, Cushing sendromu, hipertiroidi, feokromasitoma ve aldosteronomalar diyabetle ilişkili endokrinopatilerden bazılarıdır. Pentamidin, glukokortikoidler, beta blokerler, tiyazidler, nikotinik asid ve diazoksid diyabete neden olabilirler. MODY (maturity-onset diabetes of the young) ve mitokondriyal DNA ile ilişkili diyabetler beta hücre fonksiyonlarında genetik defektler ile seyreden diyabet çeşitleridir. Tip A insülin direnci, lipoatrofik diyabet, Leprechaunism ve Rabson-Mendenhall sendromu insülinin etki mekanizmalarındaki ge-

netik defektlerden kaynaklanmaktadır. Down sendromu, Turner sendromu, Klinefelter sendromu, Wolfram sendromu gibi genetik sendromlar da diyabet ile ilişkili olabilirler (2). Yukarıda bahsedilen bu spesifik tiplerde farklı mekanizmalar diyabet gelişiminde rol oynayabilmektedir. Pankreas hastalıklarında gelişen diyabet tiplerinde ve toksik ilaçlara bağlı diyabette ön planda beta hücre kaybı ön planda iken, kontrregülatuar hormon sentezinin arttığı endokrinopatilerde ise beta hücre rezervi genellikle korunmuştur ve insülin direnci daha ön plandadır (3). Spesifik diyabet tipleri ile ilişkili hastalıkları olanların diyabet gelişimi yönünden değerlendirilmeleri ve takipleri gereklidir. Bununla birlikte, diyabet tanısı konan hastalarda, olası spesifik diyabet tiplerinin klinik ve muayene bulguları yönünden uyanık olunmalıdır. Anamnezde elde edilen bazı ipuçları hastada olası endokrin hastalıklarla ilişkili diyabeti düşündürülebilir. Örneğin tirotoksikoz semptomları eşlik eden hipertiroidiyi veya tansiyon atakları feokromasitomayı akla getirmelidir. Trunkal obezite, kolay çürük oluşumu, aydede yüz, buffalo hump, proksimal myopati veya mor strialar hastada olası bir Cushing sendromunu düşündürmelidir. Kaba yüz hatları, prognatizm, el ve ayaklarda büyüme hastada eşlik eden akromegali yönünden uyarıcı olmalıdır. Bizim hastamızda da fizik muayenede saptadığımız kaba yüz görünümü ve prognatizm bizim için uyarıcı olmuş ve yaptığımız laboratuvar tetkikleri sonucunda da hastaya akromegali tanısı konulmuştur.

Akromegali hastalarında glukoz intoleransı sıktır. Prediyabet prevalansı akromegali hastalarında % 16-46 arasında raporlanmaktadır (4-6). Aşkar diyabet vakaları ise 15-38 arasında raporlanmaktadır (7). Büyüme hormonu, insülinin hepatik glukoneogenez üzerine olan supresif etkisini inhibe eder. Glukoneogenez üzerine insülinin tersi bir etki gösterir (8).

Büyüme hormonuna hem akut hem de kronik maruziyet insülin direncini artırır, endojen glukoz yapımını uyarır ve kaslarda periferik glukoz kullanımını azaltır (9). Büyüme hormonu fazlalığına sekonder gelişen insülin direnci genellikle hiperinsülinemi ile kompanse edilir. Ancak insülin sekresyonu azaldığında anormal glukoz toleransı ve Diabetes Mellitus gelişebilir. Ancak büyüme hormonu ile hiperinsülinemi arasında zayıf bir korelasyon söz konusudur. Akromegali hastalarında eşlik eden tip 1 ve tip 2 Diabetes Mellitus söz konusu olabilir. Bu durum özellikle akromegali tedavi edildikten sonra diyabeti devam eden hastalarda düşünülmelidir (3). Akromegalinin tedavi edilmesi ile, büyüme hormonu ve IGF-1 düzeylerinde gözlenen düşüşe sıklıkla insülin direncinde azalma eşlik etmektedir. Ancak bu durum aşkar diyabeti olan hastalarda gözlenmeyebilmektedir (3). Bizim hastamızda da akromegali tedavi edildikten sonra hastada hipoglisemiler gözlenmeye başlandı. İzlemde hastanın almakta olduğu insülin tedavisi kesildi ve hastanın kan şekerleri sadece oral antidiyabetikler ile kontrol altına alındı. Bu durum bize hastanın zeminde bir diyabeti olduğunu, akromegalinin mevcut diyabetin kontrolünü bozduğunu ve

akromegalinin tedavisi ile diyabet kontrolünün tekrar sağlandığını düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. A Hartz, S Kent, P James, Y Xu, M Kelly, Factors that influence improvement for patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 74:227–232.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014;37 (Suppl. 1):S81–S90
3. Om P. Ganda. Sekonder Diyabet Formları. *Joslin's Diabetes Mellitus*. İstanbul Medikal Yayıncılık 2008 . Ed.C.Roland Kahn. Çeviri Editörü Prof Dr Volkan Yumuk
4. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrin Rev.* 2004; 25:102-152.
5. Biering H, Knappe G, Geri H, Lochs H Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med Austriaca*. 2000;27:27-31.
6. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factor for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J of Med Biol Res*.2001; 34:1429-1433.
7. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P. French Acromegaly Registry- Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution. Data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164:877-884.
8. Rizza RA, Mandarino RJ, Gerich JE, Effects of Growth Hormone on Insulin Action in Man: Mechanisms of Insulin Resistance, Impaired Suppression of Glucose Production, and Impaired Stimulation of Glucose Utilization. *Diabetes* 1982;31:663-669
9. N Møller, O Schmitz, J O Jørgensen, J Astrup, J F Bak, S E Christensen, K G Alberti, J Weeke. Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1012-1019

Diyabet Yönetimini Zorlaştıran Bir Endokrin Bozukluk: Akromegali

Seda Erem Basmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Derince / Kocaeli

50 yaş kadın hasta. Bilinen 12 yıldır diyabet tanısı mevcut olan hasta bu süre içinde intensif insülin tedavisi kullanıyormuş. Son dönemde parmak ucu kan şekeri ölçümlerinde yükseklik tespit ediyormuş. Hasta buna rağmen kontrollere gitmiyormuş. Hastanın annesinin tiroid biyopsisi sırasında refakatçi olarak bulunduğu sırada ellerde ve yüzde belirgin büyüme tespit edilerek endokrinoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Hastanın yapılan değerlendirilmesinde açlık kan şekeri 254 mg / dl ; HgbA1c :%14.9 olarak geldi. Yapılan fizik muayenesinde ellerde belirgin büyüme, yüzde frontal bölgede belirgin büyüme ve dişlerde belirgin ayrılma tespit edildi. Hasta akromegali ön tanısı ile araştırılmak ve diyabet regülasyonu amacıyla servise yatırıldı.

Akromegali somatik büyümenin olduğu bir klinik durumdur, tanımlandığı günden beri klinisyenlerin ilgisini çekmektedir. İlk kez 1886 yılında Pierre Marie tarafından 2 hastanın klinik özelliklerine göre tanımlanmıştır [1]. Marie miksödem ve osteodistrofi dışındaki özellikleri tanımlayarak akromegali adını önermiştir [1].

Akromegali büyüme hormonunun (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1' in kontrolsüz biçimde salgılanmasıyla olur [1].

Hasta servise yatırıldı. Operasyon öyküsü yoktu. Ailesinde diyabeti olan bir kişi mevcut değildi. Sigara ve alkol kullanmıyordu. 3x20 ünite insülin aspart, 1x40 ünite insülin glarjin, metformin 2x1000 mg kullanıyordu. Fizik muayenesinde ellerindeki büyüme belirgindi. Ayakkabı numarası 37 iken son dönemlerde 42 numaraya çıkmıştı. Yüzünde frontal bölgede kaş hizasında belirginleşme, çenede büyüme ve dişlerin arasında ayrılma mevcuttu. Hastanın yapılan kan değerleri Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1: İlk Başvuru Anındaki Laboratuvar Bulguları**Referans Değerleri**

Glukoz	254	74-106 mg /dl
Üre	20	10-49 mg /dl
Kreatinin	0.85	0.5-1.3 mg /dl
Alanin aminotransferaz	12	5-34 µ/L
Aspartat aminotransferaz	21	10-49 µ/L
Trigliserid	461	0-250 mg /dl
HDL Kolesterol	-	
LDL Kolesterol	73	60-140 mg /dl
Albumin	4.0	3.2-4.8 g/dL
Kalsiyum/fosfor	10.27/3.4	8.7-10.4/2.4-5.4 mg /dl
Na/K	140/4.9	132-146/3.5-5.5 mEq/L
HgbA1c	14.9	4-6%
Prolaktin	139	1.8-20.3 ng/mL
Kortizol	24.81	4.3-22.4 µg/dl
Folikül uyarıcı hormon	<0.2	23-115 mIU/ml
Lüteinizan hormon	<0.2	16-54 mIU/ml
Östradiol	12.2	0-32.2 pg/ml
Tiroid uyarıcı hormon	0.14	0.35-5.5 uIU/mL
Serbest T4	1.22	0.89-1.76 ng/dL
IGF-1	693	55-248 ng/mL

Akromegali kılavuzlarında şüphelenilen hastalarda ilk yapılması önerilen test IGF-1 ölçümüdür [2]. Hastada üst sınıra yakın veya yükselmiş IGF -1 değeri tespit edildiğinde oral glukoz tolerans testi sırasında oluşturulan hiperglisemi sırasında baskılanmayan büyüme hormonu (>1 g/L) seviyesi ile tanı konulur [2].

Hastanın kontrolsüz diyabeti mevcuttu. Açlık kan şekeri 245 mg/dl iken yapılan BH 34.5 mg /ml olarak geldi. Hiperglisemi anında BH seviyeleri oldukça yüksekti. Hastaya biyokimyasal olarak akromegali tanısı konuldu.

Biyokimyasal olarak akromegali tanısı konulduktan sonra tümörün büyüklüğü

ve görünümü tespit etmek amacıyla görüntüleme önerilmektedir. Öncelikli olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) önerilmektedir. Eğer MRI uygun değilse veya kontraendikasyon varsa bilgisayarlı tomografi (BT) önerilmektedir [2].

Hastanın yapılan hipofiz MR sonucunda; sellar ve suprasellar bölgede 23x30x33 mm boyutunda solda kavernoöz sinüse invaze görünümde iç yapısında kanama odakları içeren kontrastlı incelemede diffüz kontrast etkileşimi gösteren hipofizer makrodenom ile uyumlu kitle lezyon tespit edildi.

Hastaya transsfenoidal cerrahi önerildi. Operasyon öncesinde hastanın insülin tedavisi düzenlenmesi için diyetle başlandı. Kullandığı insülin dozları 3x30 insülin aspart ve 1x40 insülin glarjindi. Diyet ile birlikte insülin dozları tedrici olarak azaltıldı. Hastanın hipokortizolemisi tespit edilmedi. Hiperprolaktinemisi ve hipogonadotropik hipogonadizm tespit edildi. Mevcut durum sap basısı veya adenomdan olası prolaktin salınımı olabileceği düşünüldü. 1 mg deksametazon supresyon testi baskılıydı. Operasyon için referens merkeze yönlendirildi.

Operasyon öncesinde hasta hipopituitarizm açısından değerlendirilmeli ve gerekli hormon replasmanları yapılmalıdır. Hipopituitarizm tümör kompresyonuna veya hormon sekresyonuna bağlı olabilir. Santral adrenal, gonad ve tiroid yetmezliği olabilmektedir. Hiperprolaktinemi tümör sekresyonuna veya sap basısına bağlı olabilmektedir, bu durumda hipogonadizme sebep olabilmektedir [2].

Hasta opere oldu. Postop patoloji sonucunda tümör tipi hipofiz adenom (nöroendokrin tümör) Grade 1 , densely granüler sitoplazmalı adenom, BH ile boyanma mevcut. Diğer hormon boyanmaları negatif olarak geldi. Ki proliferasyon indeksi: %1-2 olarak tespit edildi. Hastanın operasyon sonrasında hipofiz fonksiyonları kontrol edildi ve herhangi fonksiyon kaybı tespit edilmedi. Operasyon sonrasında kan şekeri takibi takip edilerek ölçümlere göre tedrici olarak insülin dozları azaltıldı. Postop 3. ayda kontrole çağrıldı.

Operasyon sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar kanama, beyin omurilik sıvı kaçağı, menenjit, sodyum ve su inbalansı ve hipopituitarizmdir. Patoloji tarafından tümörün sınıflandırılması, dural invazyonu, agresifliğinin (Ki-67 indeksi) , granülasyonun derecesi ve hücrelerin atipikliğinin belirtilmesi oldukça önemlidir [2].

Postop 3. ayda hasta değerlendirildi. Ellerinde ve ayaklarındaki sertlikte belirgin azalma mevcuttu. Parmak ucu kan şekeri takipleri de hedef düzeylerdeydi. Postop 3. ay değerleri Tablo 2’ de verilmiştir.

Tablo 1: Postop 3. Ay Kontrolündeki Laboratuvar Bulguları**Referans Değerleri**

Glukoz	80	74-106 mg /dl
Trigliserid	116	0-250 mg /dl
HDL Kolesterol	-	
LDL Kolesterol	73	60-140 mg /dl
HgbA1c	5.5	4-6%
Prolaktin	60	1.8-20.3 ng/mL
BH	12.6	4.3-22.4 µg/dl
IGF-1	424	55-248 ng/mL

3. ay kontrol hipofiz MRI'da ise sella içerisinde sağ lateralde çevre beze göre hipointens 11x8 mm boyutlu rezidü adenom tespit edildi.

Tüm akromegali tanısı almış hastalarda olabilecek komorbiditeler (hipertansiyon, Diabetes Mellitus,kardiyovasküler hastalıklar,osteoartrit ve uyku apne sendromu) taranmalı ve mutlaka yönetilmelidir [2].

Diyabet ve hiperlipidemi akromegalili hastaların %20-40 'ında bulunmaktadır ve genel popülasyona göre daha sıklıkla görülmektedir. BH' nin aşırı salgılanması diyabetin ana belirleyicisidir, çünkü BH insülin etkisinin güçlü bir antagonistidir. Diyabet tanı yöntemleri akromegalisi olmayan popülasyonla aynıdır. Prognostik açıdan ve tedavi devamı için Glikolize hemoglobin A1c (HgbA1c) düzeyleri istenmelidir [3].

Akromegalili hastalarda primer ölüm nedeni kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardır. Bunlarda genel itibariyle akromegaliye eşlik eden hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemiye bağlı olmaktadır [2]. Diyabet tedavisinde ilk yöntem kan şekeri seviyelerinin sıkı kontrolü ve akromegalinin uygun tedavi edilmesidir [3].

Hastanın diyabeti operasyon sonrasında belirgin olarak regüle oldu. Kan şekeri takiplerine göre insülin dozları 3x8 ünite insülin aspart, 1x18 ünite insülin glarjin olarak devam edildi. Hastanın akromegali nedeniyle olabilecek diğer komplikasyon taramaları yapıldı. Toksik multinodüler guatr tespit edildi, operasyona gönderildi. Kolonoskopi önerildi, yaptırmak istendi. Hastanın değerlendiril-

mesinde postop dönemde IGF-1 seviyelerinde azalma oldu, fakat yeterince düşmedi. (Tablo2) Hastaya octreotid LAR 20 mg / 28 gün başlandı. Takibe alındı.

Uzun dönemde somatostatin reseptör analogları ile kontrol edilen hastalarda yakın kan glukoz seviyeleri takip edilmelidir. Bu dönemde glukoz seviyelerinde azalma meydana gelebilir. Diyabet devam ederse konvansiyonel olarak tedaviye devam edilmeli ve akromegali tedavisi uygun hale getirilmelidir. Somatostatin reseptör analogları ile tedavi edilen hastalarda yeterli BH düşmesi sağlanamazsa glukoz intoleransı devam edebilir. Aynı zamanda bu hastalarda trigliserid seviyesinde belirgin yükselme mevcuttur ve uygun tedavi ile beraber bu anormallikte düzelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Melmed, S., Acromegaly, in The pituitary. 2017, Elsevier. p. 423-466.
2. Katznelson, L., et al., Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. 2014. 99(11): p. 3933-3951.
3. Giustina, A., et al., Diagnosis and treatment of acromegaly complications. 2003. 26(12): p. 1242-1247.

Tip 2 Diyabet Olarak Takip Edilen Bir Kronik Fibrokalkünöz Pankreatit Olgusu

Ahmet Kaya

Emekli Öğretim Üyesi

HÇ, Erkek, 70 yaşında

Şikayeti: Ağız kuruluğu, sık idrara çıkma, kokulu yellenme, sık sık az ve sulu gaita yapma. Gaz ve gaita kaçırma, halsizlik, yorgunluk .

Hikayesi: 25 yıldır Tip 2 Diyabet tanısı alan ve bu nedenle gliclazide MR 60 1X1, metformin 1000 mg 2X1 kullanan hasta son zamanlarda kan şekerinin yüksek seyrettiğini belirtmekte. Ayrıca gaz ve gaita kaçırdığını, sık sık külot değiştirme zorunda kaldığını bildiren hasta büyük abdestinin yağlı olduğundan yakınmakta.

Öz geçmişi: 30 yıl önce total kolesistektomi

Soy geçmişi: Özellik yok

Sistemlerin Sorgusu: Sabahları öksürük ve balgam çıkarma, zaman zaman kuşak tarzında karın ağrısı, kokulu yellenme, şekilsiz, yağlı büyük abdest dışında belirgin yakınması yok

Alişkanlıklar:

Sigara: 40 yıldır günde 1-1.5 paket sigara içimi

Alkol: 15 yıl düzenli olarak alkol alımı. Son 25 yıldır kullanmıyor

Fizik Muayene: TA:142/96 mmHg, Ateş: 36.9, Nabız:92/dk ritmik, Solunum sayısı: 18/dk, ağırlık: kilo 64 Kg, Boy:175 cm, BKİ:20.91 kg/m²

Genel Durum: Hasta zayıf, mecburi durumu yok, mental durum normal, turgor, tonus hafif azalmış, kıllar dökülmüş, dil pash, dişetleri hiperemik, total protez mevcut. Boyunda patolojik özellik saptanmadı.

Solunum Sistemi: İncelemede her iki hemitoraks solunuma eşit olarak katılmakta. Perküsyonda akciğer sonoritisi artmış. Sinüsler derin inspiyumda açık. Dinlemekle her iki akciğerde yer yer kaba raller alınmakta.

KVS: Apeks tepe atımı midklaviküler hattın 5. İCA kestiği noktada. Dinlemekle ek ses, üfürüm alınmadı

Batın muayenesi: Batın incelemesinde normal bombelikle. Safra kese operasyonuna bağlı ameliyat skarı mevcut. Dinlemekle barsak sesleri artmış. Palpasyonda göbek çevresinde hafif hassasiyet tanımlıyor. Karaciğer ve dalak muayenesi normal

Ürogenital Sistem Muayenesi :Özellik yok.

Ekstremiteler muayenesi: Normal

Sinir sistemi: Adele kuvveti, tendon refleksleri normal. Temas duyusu azalmış. Derin duyu normal

Laboratuvar:

Lokosit: 10.600 mm³,

Hemoglobin: 15.3 g/dL,

Hematokrit: %44.4

Sedimentasyon: 18 mm/s,

Üre: 23.5 mg/dL (15-44),

Kreatinin 0.72 mg/dL (0.72-1.25),

Sodyum 138 mmol/L (136-145),

Potasyum 4.5 mmol/L (3.5-5.1),

Kalsiyum: 8.72 mg/dl (8.4-10.2),

Total protein 7.4 g/dL (6.4-8.3),

Albumin 4.1 g/dL (3.5-4.5),

Total bilirubin :0.42 mg/dL (0.2-1.2),

Direkt bilirubin 0.11 mg/dL ,(0-0.5)

Alkalen fosfataz 116 u/L (40-116),

Lipaz <4 u/L (8-78)

AKŞ: 163 mg/dL,

HbA1C %8.2

SGOT: 24 u/L (5-34),

SGPT: 31 u/L (0-55),

Demir 86 µg/dL,

Demir bağlama kapasitesi: 231 µg/dL,

B12 120 pg/mL (195-961),

TSH: 1.25 µIU/mL

Antigliadin paneli negatif,

Antiendomisyum antikor A negatif,

Antigliadin İGA negatif

Batın USG:08.07.2015 tarihinde çekilen üst batın USG incelenmesinde karaciğer konum, kontur, boyut ve ekotekstürü tabiidir. Pankreas ve paraaortakaval alan gaz nedeni ile değerlendirilemedi. Her iki böbrek normal büyüklüktedir. Konturları düzenlidir. Korteks kalınlıkları normaldir. Sol böbrek üst polde kaliks içerisinde 6 mm çapında akustik gölge veren ekojen yapı mevcuttur. Öncelikle kalkül lehine değerlendirildi. Batın içi sıvı saptanmamıştır.

Direk Akciğer Grafisi: Bronkovasküler arborizasyon belirgin, sağda azigos lobu mevcut. Sinüsler açık, sağ hilus dolgun görünümde. Toraks BT önerilir

Hastanın BT incelemesinde: Pankreas da yaygın kalsifikasyon. Kronik pankreatit ile ilgili atrofik görünüm izlendi.

Yorum: Hasta öyküsünde şiddetli karın ağrısı tanımlamakta. Bu nedenle hastanede 10 gün kadar yattığını ifade etmekte. Bundan yaklaşık 9 ay sonra kan şekerinin yükselmeğe başladığını ve diyabet ilaçları kullandığını ifade etmekte. Şu andaki gastrointestinal yakınmalar ve pankreas BT görüntüleme sonucu hastanın kronik pankreatite bağlı gelişen sekonder diyabet tanısı konuldu. Hastaya bazal bolus insüline geçildi (8 üX3 novorapid ve 24 ü Lantus başlandı. Creon 10.000 ünite ve B12 eksikliği göz önüne alınarak B12 uygulandı. Hastanın GİS yakınmaları kayboldu. Büyükabdestinin şekilli ve düzenli olarak günde 1 kez geldiğini belirtmekte. Halsizlik ve yorgunluk yakınmalarının kalmadığını belirtmekte.

Üç ay sonra yapılan rutin laboratuvar tetkikleri:

Lokosit: 8.700 mm³,

Hemoglobin: 14.4 g/dL

Hemotokrit:% 41.5

Sedim: 19 mm/h

Glukoz:89/ mg/dL

Kreatinin: 0.77 mg/dL

Ürik asid:4.0 mg/dL (3.5-7.2)

Kalsiyum: 8.89 mg/dL

SGOT: 18 u/L (5-34)

SGPT: 17 u/L (0-55)

HbA1C:%7.4

KAYNAKLAR

1. Goundan P, Junqueira A, Kelleher-Yassen D, Steenkamp D. Fibrocalculous pancreatic diabetes. *Minerva Endocrinol.* 2016 Mar;41(1):70-7.
2. Unnikrishnan R, Mohan V. Fibrocalculous pancreatic diabetes (FCPD). *Acta Diabetol.* 2015 Feb;52(1):1-9.
3. Mohan V, Nagalotimath SJ, Yajnik CS, Tripathy BB. Fibrocalculous pancreatic diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 1998 Jun;14(2):153-70.

Posttransplant Diabetes Mellitus Olgu Sunumu

Feride Pınar Altay, Özlem Turhan İyidir**

**Başkent Üniversitesi, Endokrinoloji BD, Ankara*

46 yaşında erkek hasta, genel cerrahi tarafından kan şekeri yüksekliği nedeniyle endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. Hasta son 1 aydır ağız kuruluğu, çok su içme, sık idrara çıkma yakınmalarının olduğunu ve son 1 ayda istemsiz 3 kg kaybettiğini belirtti. Fizik Muayenesinde, kan basıncı: 120/80 mmhg, beden kitle indeksi(BKİ): 31 kg/m²saptandı, sistemik muayenesi normaldi. Özgeçmişinden bilateral atrofik böbrek nedeniyle 5 ay önce canlı vericiden renal transplantasyon yapıldığı öğrenildi. Renal transplantasyon öncesi hastanın bilinen kan şekeri yüksekliği ve ek hastalığı yokmuş. Soygeçmişinden annesinin diyabet nedeniyle tedavi gördüğü öğrenildi. Kullandığı ilaçlar; prednol 1x16 mg, takrolimus 2x4 mg, mikofenolat mofetil 2x1000 mg, asetilsalisilik asit 1x100 mg, furosemid 1x40 mg, trimetoprim-sülfametoksazol 1x400mg-80mg, valgansiklovir 1x 450 mg. Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde, açlık plazma glukozu: 230 mg/dl, tokluk plazma glukozu: 380 mg/dl, HbA1c: % 11, kreatinin: 2,13 mg/dL, ALT: 31 U/L, LDL: 79 mg/dL, trigliserid: 94 mg/dL , crp <5 mg/L (N) olarak saptandı.

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (1). Yetişkinlerde yeni başlayan diyabet için ayırıcı tanıda; Tip 1 Diyabet, Tip 2 Diyabet, gestasyonel diyabet, diğer özel tipler; monogenik diyabet sendromları, ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaca ve kimyasallara bağlı diyabet (glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisi sırasında veya solid organ transplantasyonu sonrasında) düşünülmelidir (2).

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL (≥ 8 saat açlıkta) veya rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL ve eşlik eden semptomlar olması veya 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT)'de 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL veya HbA1c ≥ 6.5 olması ile diyabet tanısı konulmaktadır. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir (1,2).

Diyabet, solid organ transplantasyonundan sonra gelişen yaygın ve önemli bir komplikasyondur. Posttransplant Diabetes Mellitus (PTDM) ilk defa 1964'te tanımlanmıştır (3). Transplantasyon sonrası yeni başlangıçlı diyabet (NODAT-new onset diabetes after transplantation) ile ilgili ilk kılavuz 2003 yılında yayınlanmıştır (4). NODAT tanımlaması, 2014 yılında posttransplant Diabetes Mellitus olarak değiştirilmiştir (5).

Hiperglisemi, transplantasyon sonrası çok erken (<1 hafta) ve erken (1-6 hafta) dönemde, cerrahi sonrası stres ve yüksek doz glukortikoid kullanımı nedeniyle sık görülür. Bu nedenle transplantasyon sonrası ilk 6 haftada posttransplant diyabet tanısı konulmamalıdır (6). Posttransplant Diabetes Mellitus tanısı, kronik immü-supresif dozları oturduktan ve hasta taburcu edildikten sonra konulmalıdır (7). Transplantasyon yapılan hastalarda stabil immunosupresif tedaviye geçildiği ve akut enfeksiyonun olmadığı durumda hiperglisemi taraması yapılmalıdır (1,2). Bu hastalarda tanı testi olarak OGTT tercih edilmelidir. İmmunosupresif seçiminde, diyabet riskinden öte, ön planda hastanın yararlanımı dikkate alınmalıdır (1,2). Posttransplant Diabetes Mellitusun tanısında OGTT altın standart tanı testi kabul edilmiştir (5). Posttransplant Diabetes Mellitus renal transplant hastalarının % 10-20'sinde gelişmektedir (8).

Hastanın transplantasyondan önceki açlık plazma glukoz değerlerinin normal olması, plazma glukozunun akut enfeksiyonunun olmadığı ve stabil immüsupresif tedavi aldığı dönemde yüksek saptanması nedeniyle hastaya posttransplant diyabet tanısı konuldu. Hastanın tacrolimus tedavisi siklosporin ile değiştirildi. Hastaya diyabet eğitimi verildi ve diyetisyen tarafından diyabetik diyet düzenlendi. İnsülin eğitimi verilip, hastaya intensif insülin tedavisi başlandı.

PTDM risk faktörleri, yüksek yaş (>40), Afrika veya İspanyol kökenli olmak, obezite ($BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$), vericinin nitelikleri (erkek cinsiyet), HLA özellikleri, immün supresif ilaçlar ve HCV gibi enfeksiyonlardır (9). Ailede diyabet ve gestasyonel diyabet öyküsü de PTDM için risk faktörleridir (10).

İmmüsupresif ilaçlar indüksiyon tedavisi, idame tedavisi ve akut rejeksiyon tedavisinde kullanılırlar. Kullanılan başlıca immüsupresif ilaçlar: kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), antiproliferatif ajanlar (mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum, azathioprin), mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri (sirolimus, everolimus), poliklonal antikorlar (Anti-timosit globulin, Anti-lenfosit globulin), monoklonal antikor (Basiliksımab)'dır.

Glukokortikoidler önceden varolan insülin direncini kötüleştirerek, hepatik glukoneogenezi artırarak ve uzun dönemde iştahı ve kilo alımını artırarak hiperglisemiye neden olurlar. Bu etkileri doz bağımlıdır (11).

Kalsinörin inhibitörlerinden hem siklosporin, hem de takrolimus PTDM riskini artırır. Yapılan klinik çalışmalarda kalsinörin inhibitörlerinin insülin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (12). Sirolimus, solid organ transplantasyonunda kullanılan mTOR inhibitörüdür. Böbrek transplantasyonundan sonra PTDM sıklığını arttırdığı bilinmektedir (13). Sirolimus insülin sinyalizasyon yolağındaki mTOR'a bağlanır ve sinyalizasyonu inhibe eder. İnsülin sekresyonunu bozarak ve insülin direnci artırarak hiperglisemi yapar. Takrolimus veya siklosporin kullanan hastaların tedavilerinde sirolimusa geçilmesi var olan insülin direncini kötüleştirir.

Kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri diyabetojenik olan immünsupresif ajanlardır. Takrolimus, siklosporinden daha diyabetojenik saptanmıştır (14). Azatioprin ve mikofenalat mofetil'in bağımsız diyabetojenik etkileri yoktur.

Hepatit C virüs (HCV) ve sitomegalovirüs enfeksiyonu ile posttransplant diyabet riskinde artış ilişkilendirilmiştir (15).

İnsülin tedavisi, hipergliseminin, PTDM'nin ve transplantasyon öncesi bilinen diyabetin yönetilmesinde tercih edilen ajandır. Taburculuk sonrasında, önceden varolan diyabeti olan hastalar, transplantasyondan önce iyi bir kontrol altındaysalar pretransplant rejime geri dönebilirler. Öncesinde yeterli kontrol olmayanlar veya kalıcı hiperglisemisi olanlar insüline devam etmelidir. Ne zaman doz azaltımına gerek olduğunu veya ne zaman insülin olmayan ajana geçiş yapmasını belirlemek için, evde kendi kendine kan glukozu ölçümlü yapılmalıdır (2).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar PTDM'de insülin olmayan ajanlardan hangisinin en güvenli veya en efektif olduğunu ortaya koyamamıştır. Ajanın seçimi genellikle ilacın yan etki profiline ve hastanın immünsupresif tedavi rejimi ile muhtemel etkileşimine dayandırılarak yapılır (16). Transplant hastalarında yaygın olarak görülen komplikasyon olan glomerular filtrasyon oranındaki düşüş nedeniyle ilaç doz ayarlaması gerekebilir. Kısa dönem bir pilot çalışma, metforminin renal trasplant alıcılarında kullanımının güvenilir olduğunu göstermiştir (17), fakat bunun diğer organ transplantlarda güvenli olduğu belirlenmiş değildir. Thiazolidindionlar karaciğer ve böbrek transplantasyon hastalarında başarıyla kullanılmıştır, fakat yan etkileri sıvı tutulumu, kalp yetmezliği ve osteopenidir (18,19). Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri immünsupresif ilaçlarla etkileşime girmezler ve küçük klinik çalışmalar güvenilirliklerini göstermiştir (20,21). Bu tür ve diğer antihiperglisemik ajanların PTDM hastalarında etkinliğini ve güvenilirliğini göstermek için iyi tasarlanmış müdahale çalışmaları gereklidir (2).

Hastanın 2 hafta sonraki kontrolünde şikayetlerinin düzeldiği öğrenildi. Diyet ve tedaviye uyan hastanın 3 kg verdiği saptandı. Kan şekeri takiplerinde, kan şekeri regüle olan hastanın mevcut insülin tedavisinin devamına karar verildi. Hastanın tedavi başladıktan 3 ay sonraki kontrolünde HbA1c değeri %5.7 saptandı. Transplantasyondan 1 yıl sonraki kontrolünde ise insülin tedavisi altında HbA1c değerinin %6.5 olduğu görüldü.

Solid organ transplantasyonunun sıklığı günümüzde giderek artmaktadır. Kulanan immünsupresif ajanlar ve cerrahi tekniklerde ilerlemeler sayesinde alıcı ve greft yaşam süresi uzamıştır. Bu durum Diabetes Mellitus gibi metabolik bozuklukların sıklığında artışı da beraberinde getirmektedir. Posttransplant diyabet tarama, tanı ve tedavi yönetimi; renal allograftın ömrü ve diyabet komplikasyonlarının gelişmemesi açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu -2019; S15
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43:S14-S31
3. Starlz, TE. Experience in Renal Transplantation, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1964.
4. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. Transplantation 2003; 75:SS3.
5. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation Diabetes Mellitus: recommendations and future directions. Am J Transplant 2014; 14:1992.
6. Kidney transplantation in adults: Posttransplantation Diabetes Mellitus in kidney transplant recipients. www.uptodate.com
7. Birkan BOZKURT, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2015; 24 (2): 141-147

8. Jenssen T , Hartmann A. Post-transplant Diabetes Mellitus in patients with solid organ transplants . *Nat Rev Endocrinol* 2019 ; 15 : 172 – 88 .
9. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes Mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3:178.
10. Sumrani N, Delaney V, Ding Z, et al. Posttransplant Diabetes Mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1991; 23:1249.
11. Pirsch JD, Henning AK, First MR, Et Al. New-Onset Disbetes After Transplantation: Results From A Double-Blind Early Corticosteroid Withdrawal Trial. *Am J Transplant*. 2015;15:1982–1990.
12. Mieles L, Gordon RD, Mintz D, Toussaint RM, Inventarza O, Starzl TE. Glycemia And Insulin Need Following FK 506 Rescue Therapy In Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 1991;23:949 –953. Bloom RD, Rao V,Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association Of Hepatitis C With Posttransplant Diabetes In Renal Transplant Patients On Tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1374 –1380
13. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Et Al. The ORION Study: Comparison Of Two Sirolimus-Based Regimens Versus Tacrolimus And Mycophenolate Mofetil In Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant*. 2011;11:1633–1644.
14. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7:1506.
15. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant Diabetes Mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev*. 2016;37:37–61. 107.
16. Wallia A, Illuri V, Molitch ME. Diabetes care after transplant: definitions, risk factors, and clinical management. *Med Clin North Am* 2016;100:535–550
17. Kurian B, Joshi R, Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract* 2008;14:979–984
18. Budde K, Neumayer H-H, Fritsche L, Sulowicz W, Stomp^or T, Eckland D. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:368–374

19. Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of Diabetes Mellitus after transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:2135–2138
20. Strøm Halden TA, Asberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in longterm stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:926–933
21. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS, Wrenshall LE, Stevens RB. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2011;92:e56–e57

