

Çocukluk Çağında Ender Görülen Bir Diyabet Tipi

A Rare Type of Diabetes Mellitus in Childhood

Ebru Özerkan Şule Can Bayram Özhan Ali Kanık Ali Rahmi Bakiler

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

Tip 1 diyabetes mellitus, çocukluk ve adolesan döneminin en sık görülen diyabet tipidir. Ancak, son yıllarda, bu yaş grubunda tip 2 diyabet ve alt grupları da artan sıklıkta tanımlanmaya başlamıştır. Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti (MODY) bunlardan biridir. Bu yazıda, ilk kez 2.5 aylık iken diyabet tanısı almış olan ve MODY 2 tanısı düşünülen bir olgu seyrek görülmesi nedeniyle sunulmuştur. Olgumuz, insülin tedavisi ile 4 ay içinde remisyona girmiş ve sonraki 10 yıl boyunca yakınması olmaması üzerine kontrollere gelmemiş olup, inguinal lenfadenomegali yakınmasıyla başvurduğu sırada ölçülen açlık kan şekerinin 407 mg/dl bulunması nedeniyle hospitalize edilerek diyabet tipi araştırılmıştır. Glukagon uyarısı ve intravenöz glukoz testi sırasında orta derecede yetersiz insülin yanıtı alınması, ailede diyabet öyküsünün varlığı ve diyabetin 10 yıldır komplikasyonsuz seyretmesi nedeni ile olgumuzda MODY 2 tanısı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı diyabeti, MODY

SUMMARY

Type I diabetes mellitus is the most common form of childhood and adolescent diabetes. However, there is an increasing incidence of type 2 diabetes mellitus and subtypes. Maturity Onset Diabetes of Young (MODY) is a relatively prevalent form of these diabetes subgroups. Here, we have reported a patient who had been thought as having MODY 2, with a diabetes started at 2.5 months old. When she had a honeymoon within 4 months of insulin therapy, insulin was stopped and the family had not revisited the hospital again for ten years, because she had no complaint of diabetes.

At the second admission at 10 years of age for an inguinal lymphadenomegaly, her blood glucose was measured 407 mg/dl during routine check-up and she was hospitalised again for a research about the type of this diabetes. A moderate decrease in insulin responses to both intravenous glucose tolerance test (IVGTT) and glucagon stimulation test, history of diabetes within the family and no evidence of diabetic complications for ten years without any therapy led us to the possibility of MODY 2 diagnosis.

Key Words: childhood diabetes, MODY

Başvuru tarihi: 24.03.2003

SSK Tepecik Hast Derg 2003;13(2):105-108

Çocukluk çağı diyabetinin izleminde, bazı hastalarda, tip I diyabette olduğu gibi poliüri, poli-dipsi, hiperglisemi bulguları olmasına karşın, uzun süreli izlemlerinde, hastalığın çok yavaş

ilerleyip nadiren diabetik ketoasidoz tablosuna girdikleri, bazı olguların ise insülin gereksinimi olmadığı dikkati çekmiştir (1). Bu gruba Fajans ve ark. (2) gençlerin erişkin tipi diyabeti (MODY)

adını vermişlerdir. Burada çocukluk çağında seyrek görülen ve etiyolojisinde glukokinaz enzim defekti rol oynayan MODY alt gruplarından olan MODY 2 tanılı bir olgudan söz edilmektedir.

OLGU

Kasık bölgesinde şişlik yakınmasıyla başvuran, 10^{7/12} yaşındaki kız hasta (S.A. prot.53858/2001), yapılan rutin tetkikleri sırasında açık kan şekerinin 407 mg/dl bulunması üzerine ileri araştırma için yatırıldı. Öyküsünde 1990 yılında 2 ay 20 günlük iken diyabet ketoasidozu ön tanısıyla hastanemize yatırıldığı, insülin tedavisi ile kan şeker düzeyleri kontrol altına alınırken metabolik hastalıklar açısından yapılan tetkiklerinin normal bulunduğu ve hastanın yaklaşık bir ay sonunda NPH insülin ile taburcu edildiği öğrenildi. İnsülin tedavisini 4 ay kadar kullanan ve poliklinik kontrollerinde kan şeker düzeylerinin düşük olması nedeniyle remisyona girdiği düşünülerek insülinle izleme alınan hastanın, bir sonraki kontrolünde diyabet ile ilgili ileri tetkiklerinin istendiği, ancak son kontrolünün ardından polikliniğimize getirilmediği aileden öğrenildi.

Özgeçmişinde; miadında sezaryen ile 3150 gr olarak doğduğu, anne ve baba arasında akrabalık olmadığı, annesinin teyze kızının 30 yaşında diyabet saptanarak insülin kullanmaya başladığı öğrenildi.

Fizik bakısında; ateş: 37 °C, kalp tepe atımı: 82/dk, solunum sayısı: 40/dk, kan basıncı: 100/60 mmHg, vücut ağırlığı: 21 kg (3p↓), rölatif tartı: %63, boyu: 129 cm (3p), Boy SDS: -2.01 olarak saptandı. Bilinci açık, koopere, hafif dehidratasyon bulguları gözlenen hastanın, pubertal gelişimi Tanner evre I olarak değerlendirildi.

Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı olağan, idrarda 3+ glukozüri, 2+ ketonüri saptandı, mikroskopik bakısı olağan bulundu. Açlık kan şekeri: 407 mg/dl, total kolesterol düzeyi: 200 mg/dl olan hastanın diğer kan biokimyasal değerlerinde özellik yoktu. HbA_{1c}: %14 (normalin çok üzerinde), tiroid fonksiyonları normal,

idrarda mikroalbumin: 4.1 mg/24h (normal), EMG'de normal elektrofizyolojik bulgular saptandı, göz-gözdebi bakısı olağan, kemik yaşı 10 yaş ile uyumlu bulundu. Yapılan tetkikler sonucunda inguinal lenfadenomegalinin ise nonspesifik olduğu sonucuna varıldı.

Diyabetin 10 yıldır yavaş ve komplikasyonsuz seyretmesi nedeniyle tip ayrımı açısından tetkikleri yapıldı. Doku tipi incelemesinde HLA A:2, 24,9, HLA B:7,35,BW6, HLA CW:(-), HLA DR:15(2),13(6),51,52, HLA DQ:6(1)7(3) olarak bulundu ve bilinen bir diyabet tipiyle ilişkilendirilmedi. Pankreas insülin rezervini ölçmek için yapılan glukagon uyarı testine 6. dakika C-peptid yanıtı: 1.2 ng/ml ve İVGGT'de I. faz insülin yanıtı (1. dakika insülin düzeyi+3. dakika insülin düzeyi): 8.4 mIU/ml bulundu ve yetersiz olarak değerlendirildi.

Hastanın tedavisine 4 doz regüler insülin ile başlanarak kan şekeri düzenlendikten sonra ailenin sosyo-kültürel düzeyi göz önüne alınarak 0.6 Ü/kg/gün 80/20 karışım insülin ile taburcu edildi. İki yıl süre ile izleminde ortalama HbA_{1c}: %8 düzeylerinde ölçülürken, günlük insülin gereksinimi 0.6 Ü/kg/gün'ün üzerine çıkmadı. Yıllık uzama hızı 7 cm, boya göre rölatif tartısı ise %73'e yükseldi.

Başvurusundan bir yıl sonra 16 yaşındaki ağabeyinde benzer şekilde hafif seyirli diyabetin ortaya çıktığı, başka bir merkezde insülin başlatılmış olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

Çocukluk çağında en sık görülen diyabet tipi %85-90 sıklıkla tip 1 diyabetes mellitusdur. Ancak, son yıllarda, bu dönemde tip 2 diyabetes mellitus ve MODY görülme sıklığı artmaktadır (3).

1960'lı yılların başlarında Michigan üniversitesinde Fajans ve ark. (4) ailesel, obez olmayan, erken başlangıçlı, insüline bağımlı olmayan diyabet tipini farkedip bu hastaların büyük kısmını oral antidiyabetiklerle tedavi etmişlerdir. 1964 yılında bu klinik antite MODY olarak isimlendirilmiştir (2). MODY pankreas β hücre

fonksiyonunda otozomal dominant geçiş gösteren, anne-babada %80-95 sıklıkla bulunan, monojenik bir defekt sonucu ortaya çıkan, nadir görülen bir diyabet formudur. 25 yaşından önce başlaması, tanı konulduktan sonra en az iki yıl süre ile insülin ihtiyacı olmaksızın diyet ile açlık hiperglisemisinin kontrol altına alınması ile karakterizedir (5). Klasik MODY olgularında insülin sekresyonu tip 2 diyabete göre az, tip 1 diyabete göre fazladır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, pankreas β hücresinde insülin salgılanması ve glukoz homeostazisinde rol oynayan farklı genlerdeki mutasyonlar sonucu 6 farklı tipi ortaya konmuştur. Hepatosit nükleer faktör (HNF) 4 α (MODY 1) ve HNF 1 α (MODY3) gen mutasyonları kliniğe hafif diyabet formunda yansır (6,7). Açlık kan şekerindeki hafif yüksekliğe rağmen, OGTT'de 120. dk kan şekeri düzeyi anlamlı şekilde yüksektir. Hiperglisemi zaman içinde artmaya eğilimlidir ve kan şekeri regülasyonu için oral hipoglisemik ajan veya insülin ihtiyacı gösterir (8). MODY 1 ve MODY 3 tanılı olgularda glisemik kontrolün derecesine, diyabetin süresine bağlı olmak üzere mikrovasküler komplikasyonlar da gelişebilir. İnsülin promotör faktör (IPF 1) gen mutasyonu (MODY4) ile konjenital pankreas agenezisi gelişerek, kalıcı neonatal diyabet ve ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olur (9). HNF1 β mutasyonu sonucu ortaya çıkan MODY 5 diyabet ve böbrek kistleri ile karakterizedir (10). MODY 6 Nörojenik farklılaşma faktörü (NeuroD1) gen mutasyonu ile olur (11). MODY 2 ise glikolitik enzim olan glukokinazı kodlayan genin mutasyonu sonucu ortaya çıkar. En sık görülen tiptir. Enzimin homozigot mutasyonu, tam eksikliğe neden olduğundan yenidoğan döneminde düşük doğum ağırlığına, kalıcı diyabete sebep olur ve hayatın ilk birkaç gününden itibaren sürekli insülin tedavisine ihtiyaç gösterir. Glukokinaz enziminin heterozigot mutasyonu, yavaş seyirli açlık hiperglisemisi, bozulmuş oral glukoz tolerans testi ile kliniğe yansır. Yenidoğan döneminde dahi ortaya çıkabilir ve taşıyıcı kadınların %50'sinde gestasyonel diyabet görülür. Glukokinaz enzim eksikliğinin hetere-

zigot taşıyıcılarının %2'den azı insülin tedavisine ihtiyaç gösterip, diğerleri diyet ile tedavi edilirler. MODY'nin bu tipinde diyabet ile ilişkili mikro ve makrovasküler komplikasyonlar nadirdir (5). Hastamız 2 aylıkken diyabet tanısı almış, 6 aylık iken remisyona girmesi nedeniyle insülin tedavisi kesilmiş ve daha sonra 10 yıl boyunca insülin gereksinimi göstermemiş olan bir diyabet olgusudur. Tip 1 diyabette literatürde bildirilen en uzun remisyon süresi yaklaşık 1.5-2 yıldır (3). Bu nedenle hastamızdaki 10 yıllık insülin-siz dönem, tip 1 diyabetin remisyonu olarak kabul edilmemiştir. 1990 yılında bölgemizde pankreas adacık hücre antikoru (ICA) çalışması yapılamamış olmasına karşın, 10 yıl gibi uzun bir sürede hiçbir komplikasyon gelişmemesi klinik olarak tip 1 diyabet tanısından uzaklaştırıcıdır.

Olgumuzun 2 aylık iken diyabet tanısı alması, yakın bir akrabasında ve ağabeyinde genç yaşta ortaya çıkan hafif seyirli diyabetin varlığı, doku tiplerinin herhangi bir diyabet tipine uymaması, insülin uyarı tetkiklerinde orta derecede bir insülin yetersizliğinin saptanması ile tip 1 ve tip 2 diyabetten farklı, erken bebeklik yaşlarında da bulgu verebilen, hafif seyirli, komplikasyonların nadir görüldüğü, heterozigot mutasyonları olabilen MODY 2 (glukokinaz enzim eksikliği) tanısı düşünülmektedir. Hastanın 2 aylık iken hiperglisemi yanısıra ketoasidoz ile başvurmuş olması MODY için beklenen bir bulgu olmamasına karşın, ilk bir yaş içinde araya giren enfeksiyonların ketoasidoz gelişiminde rol oynaması olasıdır.

MODY ile ilişkili genlerin tanımlanması, otozomal dominant geçişi nedeniyle, hastalığı taşıyan aile bireylerinin glukoz intoleransı gelişmeden önce saptanması ve duyarlı bireylerin izlenerek hiperglisemi ortaya çıktığında uygun diyet ve ilaç ile normogliseminin sağlanması ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesi yönünden önemlidir. Ancak, günümüzde MODY ile ilişkili gen mutasyonları yalnızca çok özel donanımlı araştırma laboratuvarlarında saptanabilmektedirler.

KAYNAKLAR

1. Glaser N. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *The Pediatrics Clinics of North America* 1997;44:307-37.
2. Fajans SS, Conn JW. Prediabetes, subclinical diabetes, and latent clinical diabetes: Interpretation, diagnosis and treatment. In Leibel DS, Wrenshall GS (eds). *On the Nature and Treatment of Diabetes*. Amsterdam, Excerpta Medical 1965.p. 641.
3. Sperling MA. Diabetes Mellitus. In Sperling MA (ed): *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Co; 2002.p. 323-66.
4. Fajans SS, Cohn JW. Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes mellitus. *Diabetes* 1960;9: 83.
5. Fajans SS, Bell IG, Polonsky SK. Molecular mechanism and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of young. *N Engl J Med* 2001;345:971-80.
6. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutation in the hepatocyte nuclear factor-4a gene in maturity-onset diabetes of young (MODY I). *Nature* 1996;384:458-60.
7. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutation in the hepatocyte nuclear factor-1a gene in maturity-onset diabetes of young (MODY 3). *Nature* 1996;384:455-8.
8. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of young. *Diabetes Care* 1993;16:1254-61.
9. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early onset type II diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997;17:138-9.
10. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in the hepatocyte nuclear factor-1b gene associated with MODY. *Nat Genet* 1997;17:384-5.
11. Maleckhi MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with development type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999;23:323-8.

Yazışma adresi:

Dr. Bayram ÖZHAN
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir
Tel : 0.232. 469 69 69 / 3305
e-mail: bayramozhan@hotmail.com
