

## **13 Yaşında Hiperglisemili Olgu** **13 Year Old Patient with Hyperglycemia**

### **Öz**

Çocuk ve adolesan çağında hiperglisemi hemen daima Tip-1 diyabet e bağlı olarak görülmekte ise de obezite epidemisine paralel olarak tüm dünyada artış gösteren Tip-2 Diyabetes Mellitus (Tip-2DM) olguları giderek daha erken yaşlara kaymaya başlamış ve artık adolesanlarda da görülmeye başlamıştır. Öte yandan gelişen moleküler biyoloji teknikleriyle MODY olguları da artan oranda tanınır hale gelmektedir. Adolesanlardaki Tip-2DM yi çocukluk çağında daha sık görülen Tip-1DM den ve MODY den ayırmak hem klinik yaklaşım, hem prognoz açısından önemlidir.

### **Abstract**

While hyperglycemia during childhood and adolescence is almost always caused by Type 1 diabetes, paralleled to the obesity epidemic. paralleling to the increasing obesity rates, the diagnosis of Type 2 Diabetes is shifting towards younger ages. On the other hand, advancement in molecular biology techniques made MODY cases more recognizable. It is important to differentiate T2DM from T1DM which is the most common form of Diabetes in the pediatric age group, as well as from MODY due to considerations in clinical and therapeutic approach and prognosis

### **Giriş**

**Olgu:** 13 yaşında adolesan kız iki aydır poliüri ve polidipsi yakınmasıyla getirildi. Öyküsünden bir haftadır halsizlik, grip benzeri tablosunun olduğu, son iki aydır 6 kg verdiği ama aynı zamanda zayıflamak diyet yapmaya çalıştığı öğrenildi. Özgeçmişinde herhangi bir özellik yok, 9 ay önce menarş başlamış ve düzenli. Aile hikayesinde anneanesinde Tip-2 DM olduğu ve oral antidiyabetik ilaç kullandığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde Ağırlık: 76 kg (>97%) Boy: 158 cm (50-75%). BMI: 30.5 kg/m<sup>2</sup> idi. Vitaller normal. Mukozalar hafif kuru, boyunda akantozis nigrikansı vardı.

**Laboratuar bulgularında :**random glukoz: 297 mg/dl, idrar glukoz(++), keton (+) idrar spesifik gravitesi 1020, kan gazlarında venöz pH . 7.35, HCO<sub>3</sub>: 17, Elektrolitler, BUN, Cr normal idi. HbA1C: % 10.5 olarak geldi.

**Prof. Dr. Abdullah BEREKET**  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

**Tel/phone:** +90 216 411 6418  
**E-mail:**abdullahbereket@gmail.com

### **Anahtar Kelimeler:**

Diyabetes Mellitus, Tip-2 diyabet, Obezite, insülin direnci

### **Keywords:**

Diabetes Mellitus, Type-2 diabetes, obesity, insülin resistance

**Olgunun Klinik değerlendirme ve tedavisi:** Bu olgunun değerlendirmesinden iki aydır diyabet semptomları olması ve kan şekerinin 297 olması nedeniyle Diabetes mellitus tanısı konulması zor olmadı. Ancak diyabetin tiplendirmesi ve tedavinin planlanması konusu tartışıldı. Öncelikle çocukluk çağındaki diyabetlerin %90-95i nin halen Tip-1 diyabet olduğu düşünüldüğünde en olası tanı olarak Tip-1 diyabet gözükmetedir. Tip-1 diyabet genetik olarak yakın bireylerde çevresel nedenlerle tetiklenen oto-immun süreç ile beta hücrelerinin ilerleyici ve kalıcı bir biçimde kaybı sonucu gelişen ve mutlak insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır. Hastalar genellikle kilo kaybı, ağır ketozis ve asidozis ile başvururlar. Ancak hastamızın adolesan ve şişman olması, akantozis nigrikansının olması, ve asidozunun olmaması nedeniyle Tip-2 diyabetes mellitus da olası tanılar arasındadır. Nihayet, MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth) veya daha doğru tabir ile monojenik diyabet olma olasılığı da gözardı edilmemelidir. Monojenik diyabetler doğumsal tek gen mutasyonu sonucu oluşan otozomal dominant kalıtım gösteren (en az üç kuşak) genellikle erken yaşlarda ve insüline ihtiyaç göstermeyen (bazen gösterebilen) klinik olarak heterojen bir grup diyabet türüdür. Bu olgularda beta hücre disfonksiyonu nun başlangıç yaşı, hipergliseminin şiddeti ve komplikasyon riski değişkendir. Şu ana kadar monojenik diyabete yol açan 13 farklı mutasyon tanımlanmıştır.

Ancak diyabetinin tipi ne olursa olsun, hastanın semptomunun olması, asidozu olmamakla beraber ketozunun olması ve hafif dehidrate olması nedeniyle olgumuzda tedaviye insülin ve hidrasyon ile başlandı. Öncelikle bazal bolus rejimi başlanan hastanın klinik seyrinde insülin dozu ilk hafta 1.3 U/kg/gün e kadar çıktı, daha sonra kan şekerlerinin düşmesine paralel olarak yavaş yavaş azalmaya başladı. Bu arada hastanın kliniğe ilk yattığında alınmış olan insülin düzeyi: 21 IU/ml geldi. (Eşzamanlı kan şekeri 297 mg/dl). Tedavinin ikinci haftasında bakılan C-peptid 2.6 geldi. Anti GAD, ICA ve IAA negatif geldi. Bunun üzerine tedavinin üçüncü haftasında hastanın bolus insülinleri kesilerek günde tek doz glargin insülin ile devam edildi. 4. Haftada Glargin dozu azaltılarak tedaviye Metformin 2x500 mg olarak başlandı. Glisemisi normal seyreden hastanın 2 ay sonra Glargini tamamen kesildi ve Metformin 2x1000 mg a çıkıldı. Bu dönem-

deki Hb A1C: 7.2% idi. Tedavinin beşinci ayında HbA1C 7.0% idi. Hasta halen Tip-2 diyabetes mellitus tanısı ile izlenmektedir.

**Tartışma:** Çocukluk çağı diyabetinde Tip-1 DM dışındaki olgular giderek artan biçimde tanınmaktadır. Yakın zamanlara kadar çocukluk çağında diyabet denildiğinde hemen daima Tip-1 DM akla gelirdi. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) klasik olarak tip 2 diyabet ve diğer seyrek görülen tipler yakın zamanlara kadar diyabetli çocukların ancak %1-3'sini oluştururken, 2003 yılında bu oran bölgelere göre değişmekle birlikte % 20 lere çıkmış olup 15-19 yaş arası diyabetlilerin şu an yaklaşık yarısı Tip-2 DM dur (1-3). Benzer artış daha az belirgin olmakla birlikte diğer ülkelerde de gözlenmektedir.. Örneğin Japonya'da Tip 2 diyabet insidansı 1980 ile 1995 arasında nerdeyse iki katına çıkmıştır(4). Tayland da T2DM li hastaların oranı tüm pediatrik diyabet olguları arasında 1986-1995 ve 1996-1999 yılları arasında % 5 ten % 18 e çıkmıştır (5).

1999-2016 yılları arasında Marmara Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji ve diyabet ünitesinde takip edilen 0-18 yaş arası 835 diyabetli hastanın % 84 ü Tip- diyabet, %5.7 si Tip-2 diyabet, % 5.3 MODY ve % 5.0 i ise diğer diyabet türleri (Kistik fibrozis vs) idi. Tip-2 diyabet tanısı alan hastaların %29 unda başlangıçta ketozis de mevcut idi. 5 yıllık dönemler olarak tanılar gruplandırıldığında tüm diyabetliler arasında Tip-2 DM oranı 1999-2004 yılında %1.9 ve 2005-2010da % 2.4 ve 2011-2016 yıllarında ise % 7.9 a çıkmıştır. (6) Bunun ülkemizde de büyük bir hızla artan pediatrik obezite oranları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nitekim 2006 yılında yaptığımız çok merkezli bir çalışmada OGTT ile değerlendirilen ve ailesinde DM öyküsü ve/veya Obezite olan 104 çocuğun değerlendirildiği çalışmada hiçbir çocukta Tip-2DM saptanmaz iken Obezite ve ailede diyabet öyküsünün birarada olduğu her 4 çocuktan birinde prediyabet (bozulmuş glukoz toleransı) nın eşlik ettiği görüldü (7).

Tip-2 DM hiperglisemi ve insülin direnci nin yanı sıra insülin sekresyonunda görece azalma ile karakterize ve multigenik kalıtım gösteren bir hastalıktır. Insülin direnci, hastalığın obezite ile ilişkisini açıklarken, çalışmalar, aşikar diyabet dönemine girildiğinde adolesanların da erişkinler gibi pankreatik beta hücre fonksiyonunun % 80 ini kaybettiğini göstermektedir (8-9).

**Tablo 1.** Diyabet tipini ayırmada yararlı ipuçları

Tip 2 DM	Tip 1 DM
<ul style="list-style-type: none"><li>• Şişman</li><li>• Pubertal dönemde</li><li>• Yavaş seyir</li><li>• T2D li 1. derece akraba</li><li>• Akantozis nigricans</li><li>• Uyku apnesi</li><li>• Ovarian hyperandrogenism (polycystic ovary syndrome)</li><li>• History of being born SGA or LGA</li><li>• Atipik prezentasyon<ul style="list-style-type: none"><li>• Candidiasis</li><li>• Tesadüfen tanı</li></ul></li><li>• İnsülin direncine eşlik eden durumlar<ul style="list-style-type: none"><li>• Hypertension</li><li>• Dyslipidemi</li><li>• Yağlı karaciğer</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zayıf</li><li>• Prepubertal</li><li>• Ani başlangıç</li><li>• Ailede otoimmün hastalık</li><li>• Çocukta eşlik eden Hashimoto vs otoimmün hastalık</li></ul>
	<b>MODY</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ot dominant DM öyküsü (&lt;30 yaş)</li><li>• Genellikle normal kilolu</li><li>• oto-immün/IR hastalıkları yok</li><li>• İnsülin ihtiyacı düşük (&lt;0.5 u/kg/gün)</li><li>• Böbrek kistleri , uterus, vaginal aplasi, vas def. yokluğu, epidymal kist (MODY tip 5)</li><li>• Kalıcı neonatal DM</li><li>• KC adenom veya Ca (MODY tip 3)</li></ul>

Tip-1 den farklı olarak Tip-2DM de bu kayıp olguların yaklaşık %90 ında antikor-aracılı değildir. (% 10 olguda otoantikorlar pozitif olabilir) . Oysa Tip-1 DM otoimmün T- hücre aracılı beta hücre harabiyeti sonucu ortaya çıkar. Ancak obez Tip-1 DM li adolesanlarda da bir miktar insülin direnci eşlik edebilir. Bu nedenlerle olguların bir kısmında Tip-1 DM ile Tip-2 DM nin ayırımını yapmak kolay değildir. Ayrıca insülin ve glukoz homeostasındaki tek gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan monojenik diyabetler (MODY) de hem tip-1 DM hem de Tip-2DM ile karışabilir.

Adolesanlarda diyabetin tiplendirilmesinde zorluklar: (Tablo 1) Ayırmada en önemli kriterlerden birisi Obezitedir. Tip 1 diyabetli çocuklar genellikle şişman değilken tip 2 diyabetlilerin %85'i tanı sırasında normalin üstünde kilolu olan çocuklardır. Ancak toplumlarda Obezite sıklığının giderek artmasıyla tanı anında fazla kilolu olan tip 1 diyabetli hastalara da rastlabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, hastanın vücut ağırlığının normal ya da dütiük olması tip 2 diyabet tanısından büyük ölçüde uzaklaştırırken, obezitenin bulunması tip 2 diyabet tanısını koymak için yeterli değildir.

Obezitenin yanısıra yaş ve cinsiyet de önemli bir faktördür. Tip-2 DM hemen daima pubertal ve postpubertal dönemde görülür iken Tip-1 diyabet herhangi bir yaşta görülebilir.

Adolesan döneminde artan cinsiyet steroidleri ve büyüme hormonu fizyolojik bir insülin direncine yol açar. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp çalışmaları insüline bağlı glukoz kullanımının Tanner evre II-IV arası adolesanlarda ergenlik öncesi çocuklara ve genç erişkin-

lere göre ortalama %30 daha düşük olduğunu göstermektedir (10) .  $\beta$ -hücresi işlevleri normal olduğunda puberteyle bağlantılı insülin direnci insülin salgılanmasındaki artışla kompanse edilebilmektedir. Ancak beta hücre işlevleri iyi olmayanlarda pubertedeki bu fizyolojik insülin direnci insülin artışıyla karşılanamamakta ve tip2 DM ortaya çıkmaktadır.

Bütün bu bilgiler ışığında çocuklarda tip 2 diyabet ortaya çıkma yaşının ergenlik döneminin ortalarına rastlaması (ortalama T2DM yaşı: 13.5) şaşırtıcı değildir. Ergenlik döneminde olan ve genetik yatkınlığı olan bir kimse çevresel risklerle karşılaştığında puberte sırasındaki ek insülin direnci artışıyla birlikte denge bozulabilir.

T2DM Kızlarda 1.3-1.7 kat daha fazla görülmektedir. Bu olguların önemli bir kısmında polikistik over sendromu veya bunun öncülü olan Prematur Adrenarş saptanabilir (11).

Pubertedeki “fizyolojik “ insülin direnci nedeniyle pubertal dönemdeki insülin direncini HOMA vs indeksler ile değerlendirirken erişkin eşik değerleri değil adolesan eşik değerleri (daha yüksek) kullanılmalıdır. (11,12).

Hastada Akantozis nigrikans ve PKOS, gibi insüline direnç ve obezite ile birlikte görülebilen diğer durumların varlığı da Tip-2 DM olasılığını kuvvetlendirir. Akantozis nigrikans; hiperinsülinizme bağlı olarak ortaya çıkan, derinin kıvrım yaptığı ense, koltuk altı, kasıklar ve meme altları gibi bölgelerinde en belirgin olarak görülen deri kalınlaşması ve pigment artışıdır. PKOS ise hiperandrogenizm ve kronik anovulasyon ile belirgin bir klinik tablo olup, patogenezinde hiperinsülinizmin önemli yeri vardır. Bu nedenle yeni tanı alan diyabetli bir hastada hiperandrogenizm bulguları görülmesi tip 2 diyabeti destekler.

Diyabetin tipinin belirlenmesinde bir diğer önemli nokta, ketozis olup olmadığı ve belirtilerin şiddeti ve süresidir. . Tip 1 diyabetli hastanın öyküsünde genellikle, yakın dönemde gelişen poliüri, polidipsi ve kilo kaybı vardır. Bu çocuklar tanıdan kısa süre önce semptom vermeye başlarlar ve genellikle ketosisle başvururlar. Tanı sırasında %30-40 ketoasidoz görülür.

Tip 2 diyabetli çocuklar ise genellikle ketozis olmaksızın glukozüri ile başvururlar. Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı yok ya da hafiftir. Semptomlar uzun süredir vardır. Bununla birlikte, olguların % 5-20 sinde tanı anın-

da ketonüri bulunabilir. Bu nedenle ketozis ya da ketoasidozun varlığı, tip 1 diyabet tanısını güçlendirirken, tip 2 olasılığını tamamen dışlamaz. Tip-2DM li bireylerdeki ketozis glukotoksisite (hipergliseminin beta hücre fonksiyonlarına olumsuz etkisi) ile açıklanmaktadır.

Aile öyküsünde diyabet bulunup bulunmaması diyabetin tiplendirilmesinde sınırlı role sahiptir. Tip 1 diyabetli hastaların ancak %5'inde birinci ya da ikinci derece akrabalarda Tip-1 DM öyküsü vardır. Tip 2 diyabetli olgularda ise genellikle aile öyküsünde tip 2 diyabet bulunur. 18 yaş altı 243 olgunun değerlendirildiği çalışmada anne-babada diyabet öyküsü bulunmasının çocukluk çağına tip 1'den daha kuvvetli olarak tip 2 diyabetle ilişkili görüldüğünü bildirmişlerdir. Hastaların %45-80'inde anne-babanın en azından biri diyabetlidir. Tip 1 diyabet olguları hemen daima otoimmün kökenli olduğu için, bu olgularda başta tiroid ve adrenal hastalıkları, vitiligo ya da pernisiöz anemi gibi otoimmün bozuklukların gelişme riski görece olarak yüksektir. Bu hastalarda Çölyak hastalığına da yatkınlık vardır. Bu nedenle otoimmün hastalık ya da Çölyak hastalığı varlığı, önceden tip 1 dışı bir gruba konulmuş diyabet olgularının daha ayrıntılı incelenmesini gerektirir. Diğer yandan, tip 1 olarak tanı almış bir hastanın klinik gidişi ya da aile öyküsü tip 2 diyabet ile daha uyumlu ise bu olguların da yeniden değerlendirilmeleri uygun olur.

Türkiyede çok merkezli olarak yaptığımız çalışmada 37 merkezden 255 pediyatrik T2DM olgusu retrospektif olarak değerlendirildiğinde olguların ortalama yaşı  $13.7 \pm 2.2$  yıl idi. % 69 u kız idi. Aile hikayesi %80 olguda pozitif idi. Diyabet semptomları sadece % 27 sinde mevcuttu. Olguların %11 inde ketonemi/ketonüri varken yalnızca % 4.2 sinde ketoasidoz vardı. Olguların HbA1C ortalaması  $9.7 \pm 2.78$  (range: 5.19-18.4) idi (basılmamış veri, Yeşiltepe-Mutlu G, Hatun Ş ve ark.)

### Ayrırcı Tanıda Laboratuvar Yöntemler

Pankreas oto-antikorları: tanı anında insülin başlanmadan önce veya en geç iki hafta içerisinde bakılan pankreas adacık otoantikorları anti-glutamic acid decarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase (IA2) ve anti-insülin (IAA) veya zinc transporter 8 (ZnT8) antikorlarının pozitifliği Tip-1 DM tanısını destekler. Ancak klinik olarak Tip-2DM olan adolesanların da % 10 a varan oranlarda antikor pozitifliği olduğu bildirilmektedir (13).

Tanı anında insülin başlanmadan önceki Insülin düzeyi veya C-peptid düzeyi de Tip-1 ile Tip DM nin ayırımında yardımcı olabilir. Tip 2 diyabette açlık insülin ve C-peptid düzeyleri genellikle normal ya da yüksektir. Tip 1 diyabette ise endojen açlık insülini ve C-peptid düşüktür. Beslenme ya da oral/IV glukoz verilmesi durumunda beklenen artış ya yoktur ya da çok azdır. Ancak tanı anında ve takibeden yıl içinde ölçülen c-peptid düzeyleri Tip-1 DMli hastalarda balayı döneminde veya obez Tip-1 lilerde insülin direnci nedeniyle Tip2'DM li hastalardaki C-peptid düzeyleri ile örtüşebilir. Ya da Tip-2 DMli hastada glukotoksisite nedeniyle başlangıçta insülin/c-peptid düzeyleri çok düşük olabilir.

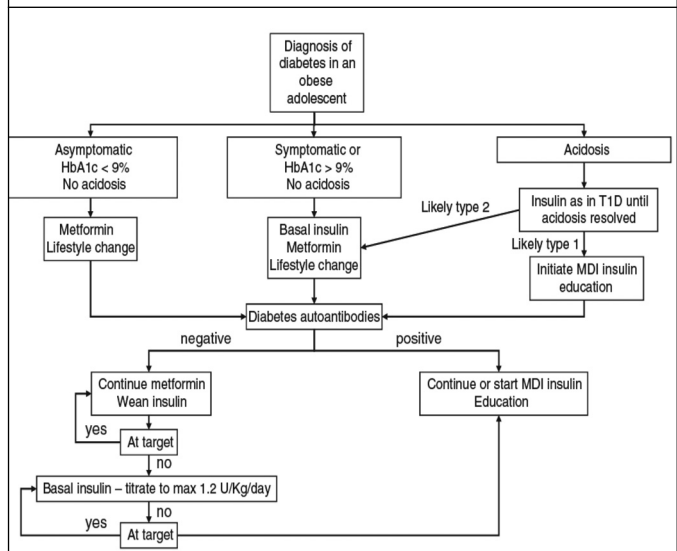
### Tedavi: (Tablo 2)

Diyabetli bir adolesanda tedavi kararı verilirken öncelikle başlangıçtaki klinik tabloya göre hareket edilmelidir. Tanısal testler (otoantikorlar ve tedavi öncesi eşzamanlı glukoz ve insülin) düzeyleri alındıktan sonra öncelikle dehidrate olgularda hidrasyon başlanmalıdır. Eğer hiperglisemiye ketozis ve/veya asidozis eşlik ediyorsa insülin tedavisi eş zamanlı olarak başlanmalıdır. Bu durum ister Tip-1, ister Tip-2 isterse MODY olgusu olsun farketmez. Ancak tedavi daha sonraki bulgu ve seyre göre modifiye edilebilir. Örneğin yukarıda bahsedilen olguda olduğu gibi başlangıçtaki bazal bolus insülin tedavisi eğer hastada Tip-2 diyabet

**Tablo 2.** Adolesan diyabetlide tedavi seçenekleri

Tip-1 DM -	☉ insülin
Tip-2 DM --	☉ insülin, Metformin, yaşam tarzı değişikliği, incretin mimetikler
MODY -	☉ sulfanilüre, insülin, ilaçsız (MODY-2)

**Tablo 3.** Tip-2 diyabetli adolesanda tedavi algoritması



düşünülyorsa kademeli olarak Metformin tedavis ile yer değiştirebilir (Tablo 3). Ayrıca bazı MODY olgularında sulfanilüre tedavisine geçilebilir. Hasta sadece hiperglisemi ile gelmiş ise, yani ketozis veya asidozis yok ise Tip-2 diyabet düşünölen olgularda direkt olarak Metformin ve MODY düşünölen olgularda sülfanilüre başlanabilir.

### Kaynaklar

1. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311:1778.
2. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, et al. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128:608.
3. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716.
4. Urakami T, Kubota S, Nitadori Y, et al. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* 2005; 28:1876.
5. Likitmaskul S, Kiattisathavee P, Chaichanwatanakul K, et al. Increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus in Thai children and adolescents associated with increasing prevalence of obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:71.
6. Haliloęlu B, Abali S, Buęrul F, Çelik E, Bař S, Atay Z, Güran T, Turan S, Bereket A. The distribution of different types of Diabetes in childhood : a single center experience. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Nov 24. doi: 10.4274/jcrpe.5204. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29175806.
7. Babaoglu K, Hatun S, Arslanoglu I, Isguven P, Bas F, Ercan O, Darendelile, F, Bundak R, Saka N, Gunoz H, Bereket A, Memioglu N, Neyzi O. Evaluation of glucose intolerance in adolescents relative to adults with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 19(11):1319-26.
8. Weiss R, Caprio S, Trombetta M, et al. Beta-cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth. *Diabetes* 2005; 54:1735.
9. Elder DA, Hornung LN, Herbers PM, et al. Rapid deterioration of insulin secretion in obese adolescents preceding the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr* 2015; 166:672.
10. Ball GD, Huang TT, Gower BA, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and beta-cell function during puberty. *J Pediatr* 2006; 148:16.
11. Gungor N, Hannon T, Libman I, et al. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1579.
12. C Kurtoęlu S, Hatipoęlu N, Mazicioęlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the pre-pubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*.2010;2(3):100-6
13. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care* 2010; 33:1970.