



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Endokrinoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

16 Şubat 2017 Perşembe

Ar. Gör. Dr. Ömer Karaca



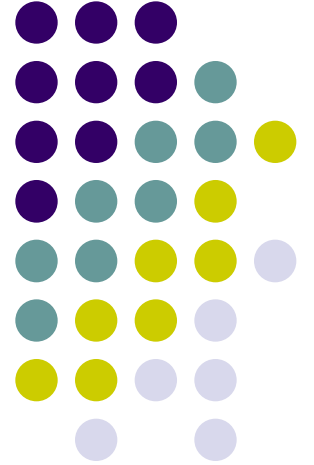
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediyatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı

Olgu Sunumu

16.02.2017





Hasta

- 8 yaş 7 aylık, kız
- Başvuru tarihi : 28 Kasım 2016
- İştahsızlık



Hikaye

- İştahsızlık nedeniyle tetkik edilen; iştahsızlık dışında herhangi bir şikayeti olmayan hastanın yapılan tetkiklerinde HbA1C : %7 saptanması üzerine hasta kontrol amaçlı tarafımıza yönlendirildi.
- Hastanın öyküsünde çok su içme, sık idrara çıkma, ani kilo kaybı şikayetleri alınmadı.

Özgeçmiş



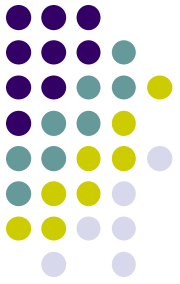
- **Prenatal:** Gebelik boyunca düzenli doktor ve USG kontrolü var. Gebelik süresince sigara, alkol, madde kullanımı ve ateşli hastalık geçirme öyküsü yok.
- **Natal:** 38 GH'da, C/S ile 2770 gr olarak doğmuş.
- **Postnatal:** Doğar doğmaz ağlamış. Küvözde kalma öyküsü yok. İkter ve siyanozu olmamış.

Soygeçmiş

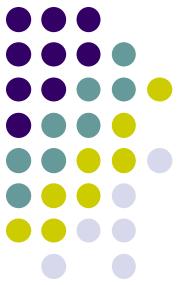


- **Anne:** 26 yaşında, ev hanımı, sağ-sağlıklı
- **Baba:** 28 yaşında, sağ-sağlıklı
 - Anne baba arasında akrabalık yok
 - Halada 30 yaşta DM. OAD ve diyetle regüle olan KŞ düzeyleri mevcut
 - Babaanne ve anneannede 50 yaşında DM tanısı.

Fizik Muayene



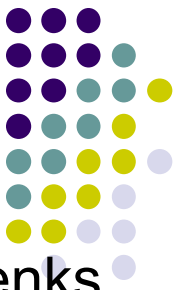
- **Ateş:** 36,8 °C
- **Nabız:** 80/dk
- **Solunum Sayısı:** 25/dk
- **TA:** 100/80 mmHg
- **spO2:** 98



- **Boy:** 124 cm (25-50 p)
- **Ağ:** 23,5 kg (10-25 p)
- **BMI:** 15,2
- Tanner Evre 1

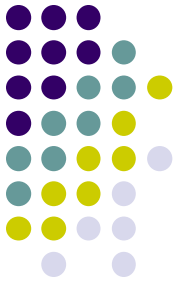


- **Genel Durum:** İyi
- **Cilt:** Turgor, tonus doğal. Döküntü, ödem, ikter, siyanoz yok. Akantozis nigrigans yok.
- **Baş Boyun:** Kafa yapısı simetrik. Saç ve saçlı deri doğal. Tiroid non-palpabl.
- **Gözler:** Gözlerin her yöne hareketi doğal. Işık refleksi bilateral pozitif.



- **Kulak Burun Boğaz:** Bilateral kulak zarları doğal. Orofarenks ve tonsiller doğal. Burun akıntısı, burun tıkanıklığı yok.
- **Solunum Sistemi:** Solunum sesleri bilateral doğal. Ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.
- **Kardiyovasküler Sistem:** S1, S2 doğal. Ek ses yok.Üfürüm yok.
- **Gastrointestinal sistem:** Batın rahat. Barsak sesleri doğal. Palpasyonla defans, rebound yok.
- **Genitoüriner sistem:** Haricen kız. Anomali yok.
- **Nöromüsküler sistem:** Bilinç açık, ory, koop.Ense sertliği, kernig, brudzunski negatif.
- **Ekstremiteler:** Kas kitlesi ve tonusu doğal.Deformite yok.

Laboratuvar



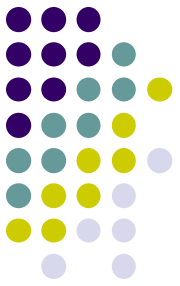
24.10.2016

- **AKŞ:** 109 mg/dl
- **Kan ketonu:** 0,2
- **C-peptid:** 0,39 ng/ml
- **İnsülin:** 1 uU/ml
- **HbA1C:** % 6,9
- **Anti-GAD :** (-) Neg
- **Anti-Adacık AB :** (-) Neg
- **TİT:**
 - **Keton :** (-) Neg
 - **Glukoz :** (-) Neg
- **pH:** 7,38 **pCO2:** 40 **HCO3:** 23

18.01.2017

TKŞ: 151 mg/dl
C-peptid: 3,38 ng/ml
İnsülin: 34,42 uU/ml
HbA1C: %6,8

OGTT (22.11.2016)



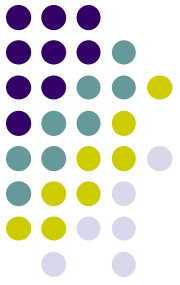
	KŞ	İnsülin
0.dak	103	2,81
30.Dak	176	23,4
60.Dak	126	4,95
90.Dak	142	3,04
120.Dak	134	28,37

Özet

- HgA1C : % 7
- Oto AB'lar : (-) Neg
- AKŞ:109 mg/dl
- C-peptid:0,39 ng/ml
- İnsülin:1 uU/ml
- Sık su içme, sık idrara çıkma öyküsü yok
- Obezite, metabolik sendrom yok
- Halada 30'lu yaşlarda DM



Ön Tanılar?





- Hastanın anne ve babasından AKŞ ve HgA1C istendi
- Baba AKŞ:107 HgA1C: %6,8 saptandı.
- Anne ve babadan genetik tetkik gönderildi.
- Hastanın mevcut bulguları ne Tip 1 ne de Tip 2 DM tam olarak uymadığı için hastadan MODY genetik çalışması gönderildi.



TANIM

- Diyabet;
 - - İnsülin salgılanması
 - - İnsülin etkisinde bozukluklar ya da
 - - Her ikisinden kaynaklanan
- **Hiperglisemi** ile karakterize
- kronik metabolik bir hastalıktır

HİPERGLİSEMİ TANIMI



- Plazma glukozunun normal değerlerin üstünde olması hiperglisemi olarak tanımlanır
- Plazma glukoz düzeyi Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Derneğinin belirlediği ölçütlerle değerlendirilir

Açlık plazma glukozunun değerlendirilmesi



Açlık plazma glukozu

Normal

< 100 mg/dl

Bozulmuş açlık glukozu

100-125 mg/dl

Diyabet

> 126 mg/dl



Bozulmuş açlık glukozu ya da diyabet ile uyumlu sonuçlar doğrulama gerektirir.

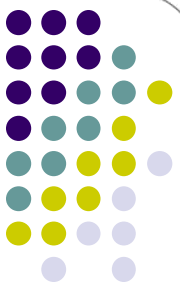


	Açlık Glukozu	OGTT 2. saat Glukoz
Normal	<100 mg/dl	<140 mg/dl
Bozulmuş Glukoz Toleransı	100-125 mg/dl	> 140 mg/dl < 200 mg/dl

Diyabetes Mellitus

Semptomatik Olgularda Rastgele Alınan Plazma Glukozu	Asemptomatik Olgularda Açlık	OGTT 2. saat
> 200 mg/dl	> 125 mg/dl	≥ 200 mg/dl

DİYABETES MELLİTUS (DM)

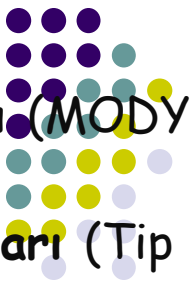


**Poligenik
Formlar
>%95**

**Monogenik
Formlar
<%5**

- Tip 1 DM
- Tip 2 DM

- MODY
- Neonatal DM
-



III. Diğer Özel Tipler

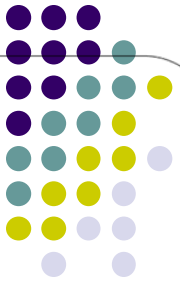
I. Tip 1 Diyabet

- A. Otoimmün
- B. İdiopatik

II. Tip 2 Diyabet

- (insülin direnci ve insülin eksikliği, salgılama bozukluğu ± insülin direnci)

- A. **Beta hücrelerinin genetik bozuklukları** (MODY 1-6)
- **B. İnsülin etkisinin genetik bozuklukları** (Tip A insülin direnci, Leprechaunism, Rabson-Mendenhall send, Lipoatrofik diyabet)
- C. **Pankreasın dış salgı hastalıkları** (Pankreatit, kistik fibrozis, travma, tümör)
- D. **Endokrinopatiler** (Akromegali, Cushing send, feokromositoma, hipertiroidizm)
- **E. İlaç ve kimyasal maddeler** (Nikotinik asit, glukokortikoidler, tiroid hormonları, diazoksit, beta-adrenerjik agonistler, tiazidler)
- **F. Enfeksiyonlar** (Konjenital rubella, sitomegalovirus, koksackie B4)
- **G. İmmün diyabetin nadir formları** (Otoimmün poliendokrinopati tip 1-2)
- **H. Diğer genetik sendromlar** (Wolfram send, Prader Willi send, Down send, Laurence-Moon-Biedl send,)



Çocuklarda görülen diyabetin özellikleri

	Tip1	Tip2	MODY
Başlangıç yaşı	Tüm yaşlarda	Pubertal	Pubertal
İrk veya etnik grup	Tüm (Asyalılarda seyrek)	Zenci, İspanyol kökenli ve kıızılderililerde	Beyaz
Başlangıç	Akut, ciddi	Sinsi	Sinsi
Adacık antikoru	(+)	(-)	(-)
İnsülin sekresyonu	Çok düşük	Değişken	Düşük
Ketozis, ketoasidoz	Yaklaşık %40	Nadir	Nadir
Obezite	Populasyondaki oranda	> %90	Sık değil
Tüm diyabet nedenleri içindeki oranı	% 90	< % 10	< % 1-3
1. derece akrabalarda oran	% 2-4	% 80	% 90
Kalıtım şekli	Nonmendelian, genellikle sporadik	Nonmendelian, kuvvetli aile öyküsü	Otozomal dominant

TIP 1 DİYABET



- ✓ Genetik yatkınlığı olan bireyde,
- ✓ Çevresel faktörlerin etkisi ile başlayan,
- ✓ Otoimmün olayın β hücrelerini harap etmesi sonucu gelişen,
- ✓ Bir "İnsülin eksikliği ve hiperglisemi" tablosudur,
- ✓ Çocukluk çağında görülen diyabetin %95' i Tip 1 DM'dur.

EPİDEMİYOLOJİ



- Tip I diyabetin insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsim ile değişkenlik gösterir.
- Genellikle 4-6 yaş ve 10-14 yaşları arasında ortaya çıkar. Ancak süt çocuklarında bile ortaya çıkabilir.
- Beyaz ırkta özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde hastalık daha sık görülür.

Coğrafi farklılıklar büyüktür.



İnsidans

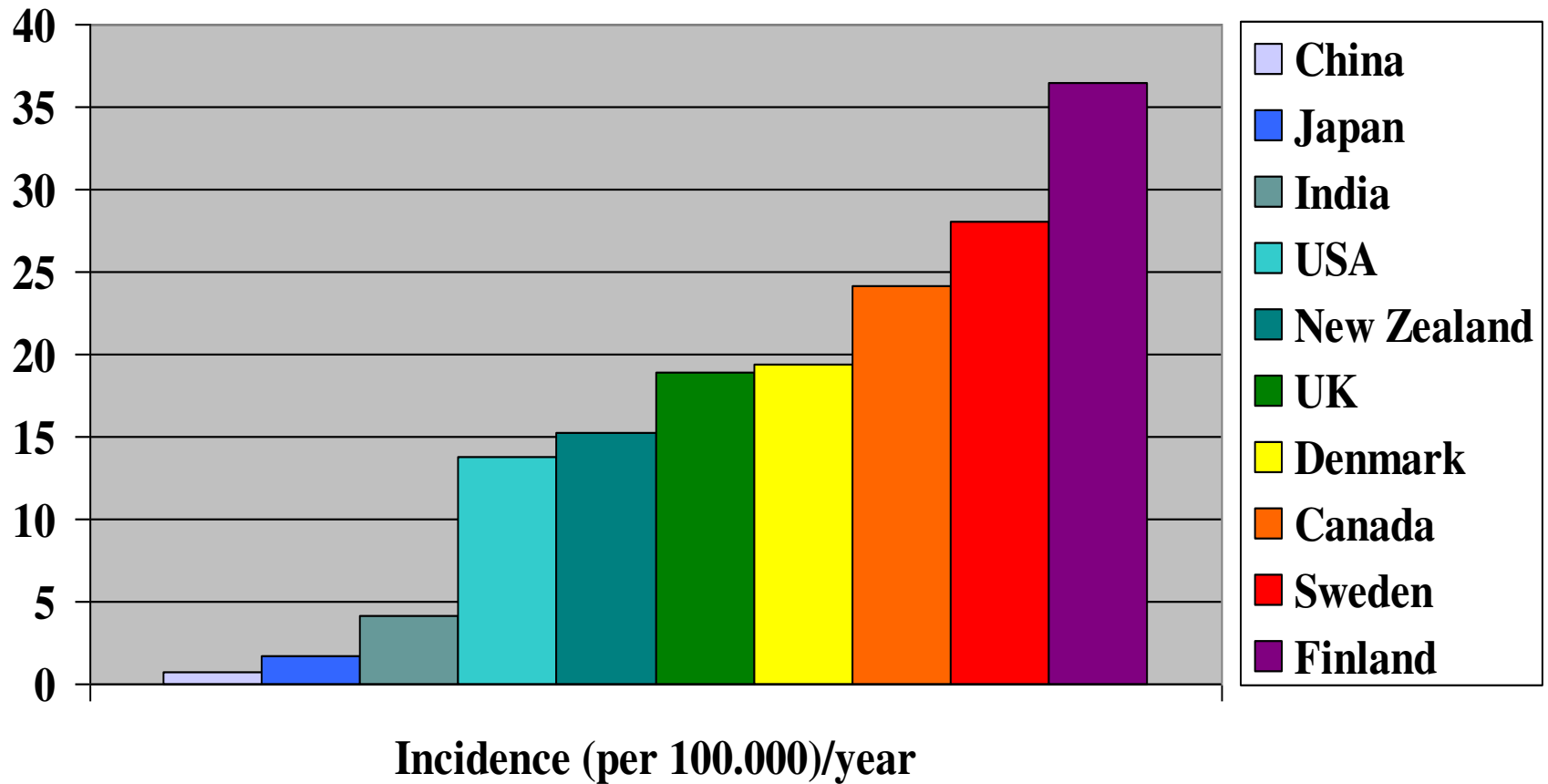
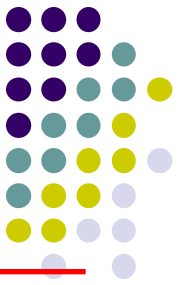
Çin (Zinyu) : $0.1 / 100.000$ olan sıklık

Finlandiya : $48 / 100.000$ gibidir.

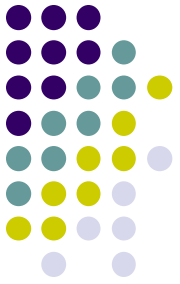
Dünyada bölgeler arası sıklık 400 katı kadar farklılık gösterebilmektedir.

Sıklığı artmaktadır.

0-14 yaş Tip 1 DM insidansı



DIYABETE SEBEP OLAN FAKTÖRLER



1. Genetik Yatkınlık
2. Çevresel Faktörler
3. Otoimmünite

olmak 3 ana grupta incelenir.

GENETİK FAKTÖRLER



Tip 1 Diyabetli

- Babanın çocuğunda
- Annenin çocuğunda
- Kardeşinde
- Tek yumurta ikizinde
- Çift yumurta ikizinde
- Genel toplumda

DM Görülme Sıklığı

% 5

% 2

% 5-6

% 30-50

% 5

% 0.4

ÇEVRESEL FAKTÖRLER



- Artırıcı
 - Gebelikteki enteroviral enfeksiyonlar
 - İleri gebelik yaşı
 - Preeklampsi
 - C/S doğum
 - Doğum ağırlığının fazla olması
 - İnek sütüne erken başlanması
- Koruyucu
 - Erken D vitaminine başlanması

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

- ✓ Viral infeksiyonlar (Koksaki, sitomegalovirus, kızamıkçık, kabakulak, enteroviruslar v.b),
- ✓ Toksinler (nitrozaminler, streptomicesler, vakor, ABBOS proteini v.b),
- ✓ D Vitamini eksikliği,
- ✓ Psikolojik stres
- ✓ Glutenli gıdalara erken başlama
- ✓ Erken yaşta inek sütü verilmesi,
- ✓ Sanitasyon eksikliği

✓ Buğday proteinin %80'i gluten'dir.

✓ **Gluten**,

✓ BB sıçanlarda, güçlü bir diyabet yapıcı maddedir.

✓ Tip 1 diyabette **Çölyak hastalığı** oldukça sıktır
(Normalin : 17-33 katı)



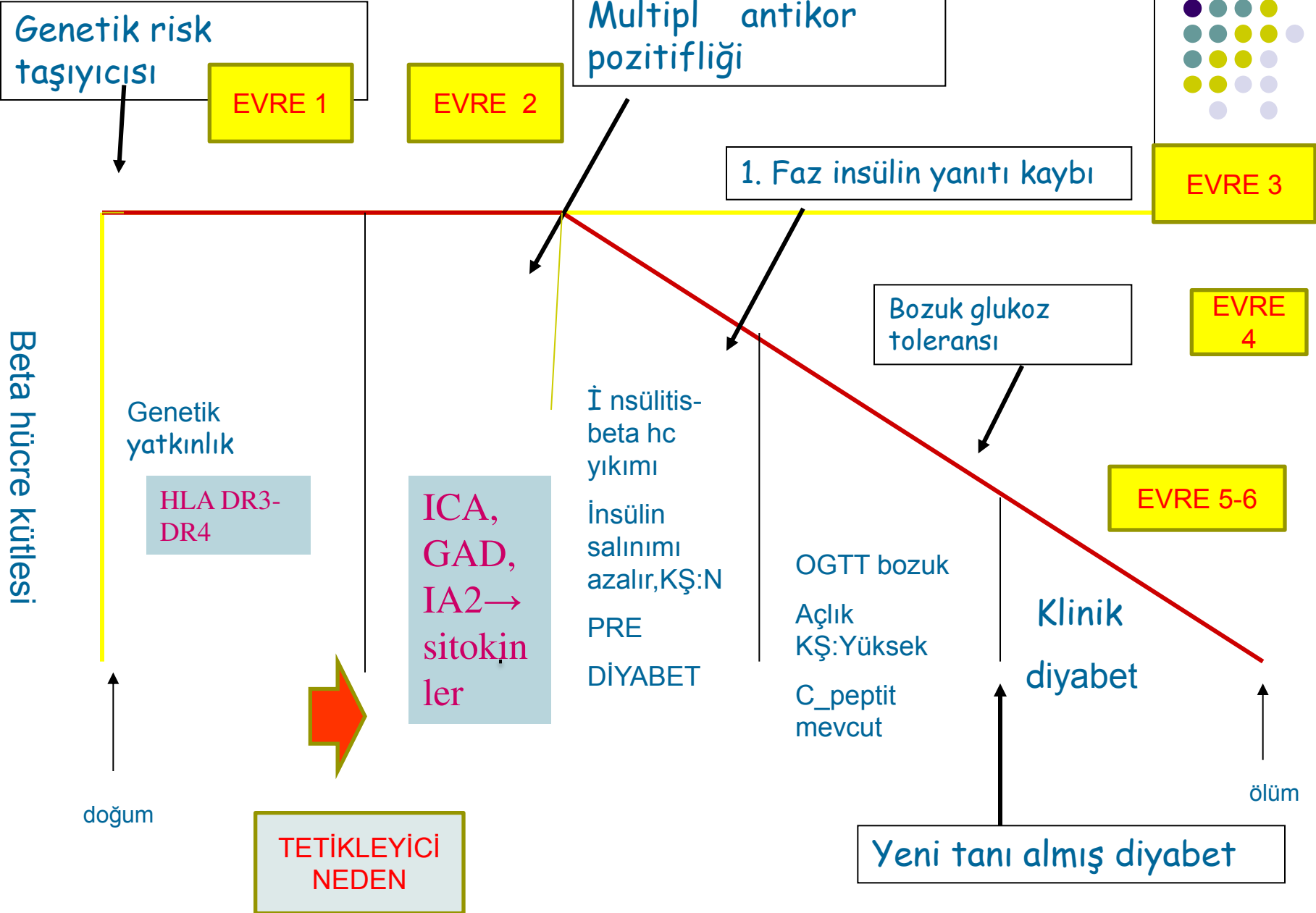
Tip 1 DM'nin ortaya çıkışını artırır.

Tip 1 Diyabet Risk Faktörleri



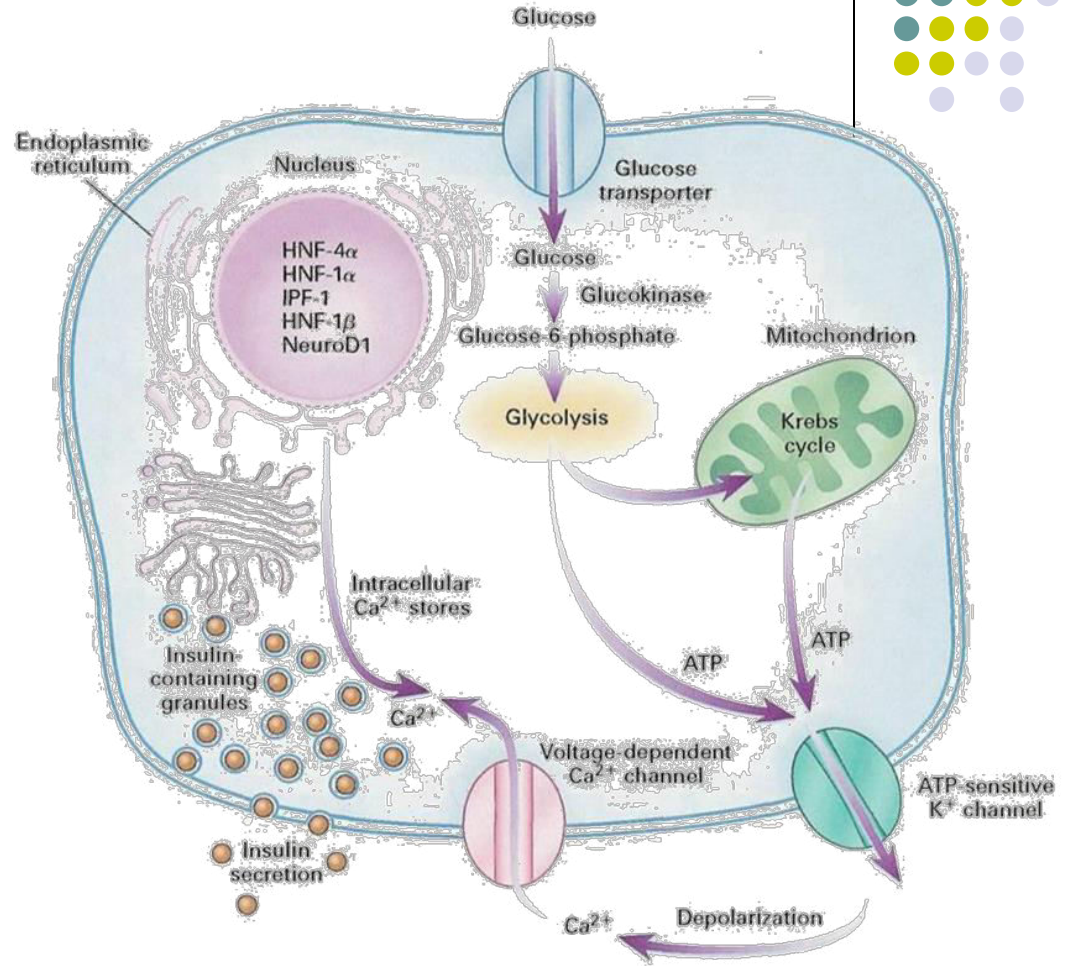
- Erken antikor oluşumu
- DR3, DR4, DR4/X doku grubu
- Baba tarafında diyabet
- Ailede birden çok diyabetli oluşu
- Babanın küçük yaşta diyabet oluşu
- Üç aydan önce glutenli gıda verilmesi

Diyabetin dönemleri



MODY-Maturity Onset Diabetes of Young

- Genetik ve klinik özellikleri heterojen bir gruba içerir
- Tanı sırasında T1DM ve T2DM ile karışır
- Genellikle <25 yaş iken tanı alır



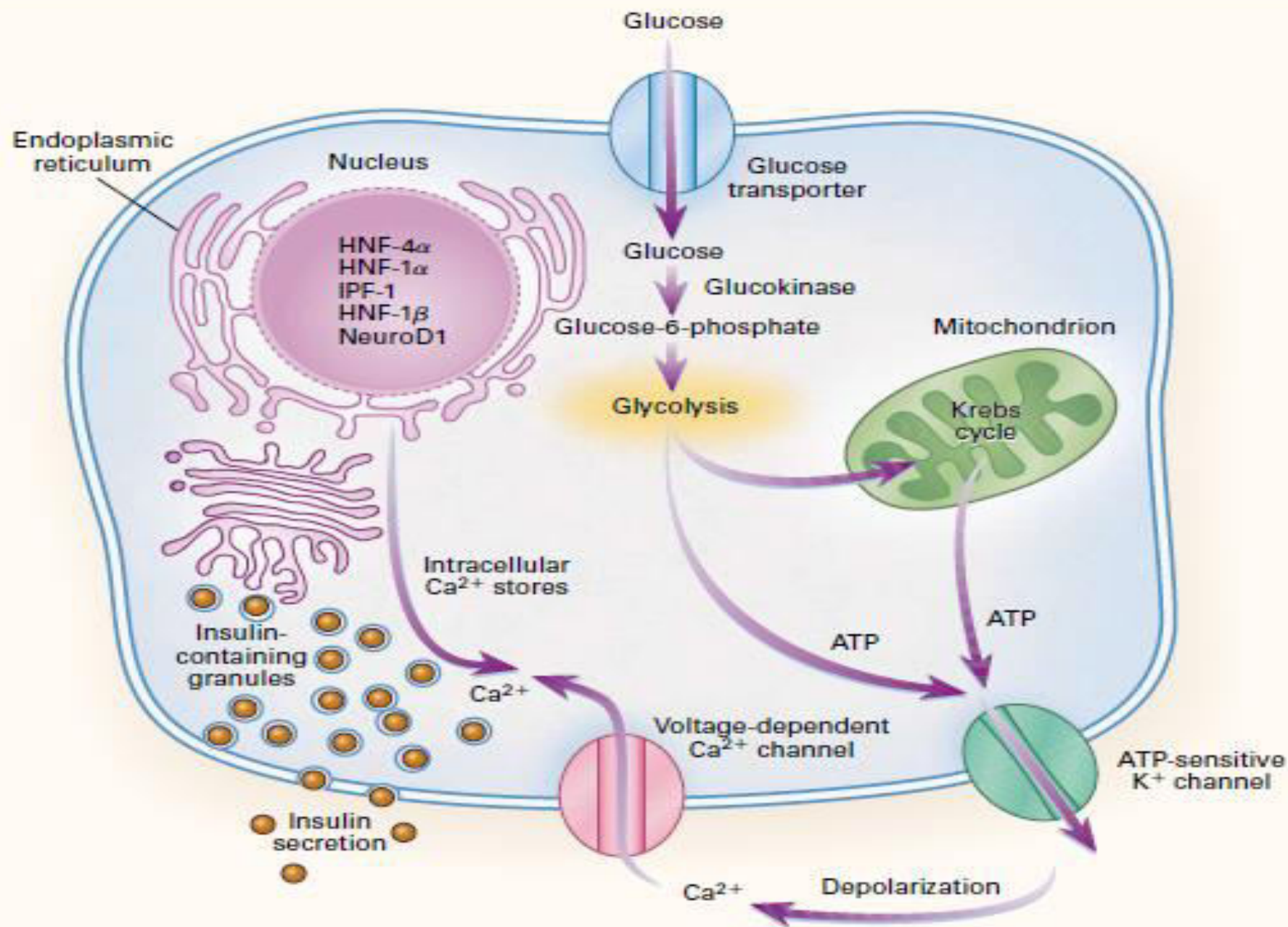
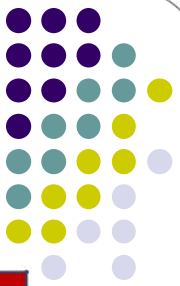


Figure 1. Model of a Pancreatic Beta Cell and the Proteins Implicated in Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY).

MODY Tipi Diyabetin Sınıflandırması



MODY2 (GCK)
MODY3 (HNF1A)



En Sık Formlar

MODY1 (HNF4A)
MODY4 (IPFI)
MODY5 (HNF1B)
MODY6 (NEUROD1)
MODY7 (KLF11)
MODY8 (CEL)
MODY9 (PAX4)
MODY10 (INS)
MODY11 (BLK)
MODY12 (ABCC)



Nadir Formlar

MODY için tanı kriterleri



•Erken başlangıçlı diyabet

En az 1, ideal olarak 2 aile üyesinde 25 yaşından önce diyabet tanısı

•İnsülin bağımlı olmayan DM

Tanıdan en az 3 yıl (ideal olarak 5 yıl) sonra insülin tedavisi almamak veya ölçülebilir C-peptid düzeyleri

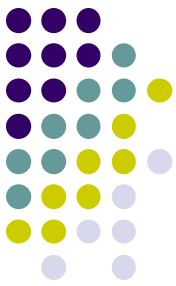
•Otozomal dominant kalıtım

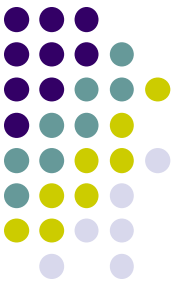
Bir ebeveynde (2 kuşak) ve ideal olarak bir büyük ebeveyn veya çocuk (3 kuşak) diyabet olmalı

•Nedeni, beta hücre fonksiyonunu değiştiren tek gen mutasyonu, obezite nadir

	GCK-MODY	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes	Gestational diabetes mellitus	HNF1A/HNF4A—MODY
Diagnostic fasting glucose (mmol/L)	5.4–8.3 (100–150 mg/dl)	\$7.0 (>125 mg/dl)	\$7.0	\$5.1*	\$7.0 once developed diabetes
Diagnostic HbA _{1c} , %	5.8–7.6	\$6.5	\$6.5	Not routinely used in diagnosis	\$6.5
Diagnostic HbA _{1c} , mmol/mol	40–60	\$48 (progressive)	\$48 (progressive)		\$48 (progressive)
OGTT	Increment typically (71%) , 3.0 mmol/L	Increment typically .3.0 mmol/L	Increment typically .3.0 mmol/L	Increment typically (60%) , 3.0 mmol/L	Increment typically (67%) .3.0 mmol/L
Prognosis	Stable; population risk of type 1 or type 2 diabetes	Progressive	Progressive	Normal glycemia postpartum; ↑risk of type 2 diabetes	Progressive
Presenting features	Asymptomatic	Polyuria, polydipsia, weight loss	Polyuria, polydipsia but may be asymptomatic	Asymptomatic	Polyuria, polydipsia but may be asymptomatic
Age at diagnosis	When tested	Typically child or young adult	Typically middle- or old age	In pregnancy	Typically adolescent or young adult
Parental history	.50% (.95% if tested)	10–20%	;50% if diagnosed at , 35 years old	;30%	90%
Obesity	As per normal population	As per normal population	Obesity is common	Typically overweight/ obese	As per normal population
Treatment	None	Insulin	Diet, OHA, insulin	Diet, OHA, insulin	Diet, SU, insulin
C-peptide	Positive	Negative outside honeymoon	Positive	Positive	Positive
Pancreatic autoantibodies	Negative	Positive (80%)	Negative	Negative	Negative

OHA, oral hypoglycemic agent; SU, sulfonylurea. *World Health Organization fasting criteria (91).

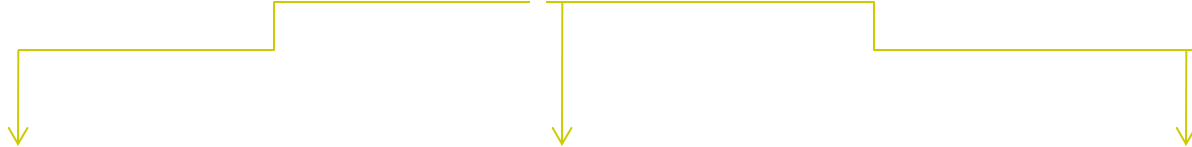




Rastgele alınan örnekte plazma glukozu 200 mg/dl'nin üzerinde



Diyabetes Mellitus



TİP 1 DM

Osmotik Semptomlar (+)

DKA (+)

Obezite öyküsü (-)

TİP 2 DM

Obezite (+)

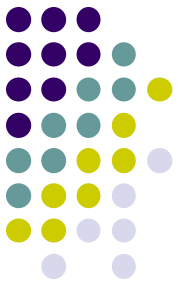
Aile Öyküsü (+)

MODY

Obezite (-)

Aile Öyküsü (+)

OGTT, HbA1c, otoantikorlar, insülin ve c-peptid



TİP 1 DM

- HgA1C : Yüksek
- Otoantikörler : (+)
- İnsülin : Çok düşük
- C-peptid : Çok düşük
- DKA tablosu
- Osmotik belirtiler

MODY

- HgA1C : Yüksek – Hafif yüksek
- Otoantikörler : (-)
- İnsülin : Düşük
- C-Peptid : Düşük
- DKA tablosu olmaz
- Osmotik belirtiler olmaz

Tip 1 DM tanısı almış bir çocukta bu tanıdan ne zaman şüphelenilmelidir?



- 6 aylıktan önce tanı aldıysa
- Ebeveynlerden biri ve diğer birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü varsa
- Tanı esnasında otoantikör sonuçları negatifse
- Tanıdan 5 yıl sonra β -hücre fonksiyonları korunuyorsa : - Düşük doz insülin gereksinimi
- c-peptid düzeyleri ölçülebiliyorsa

*ISPAD Clinical Practise Consensus Guidelines
Pediatric Diabetes. 2014;15:47-64.*