

Neonatal Diyabetes Mellitus

Adil Umut Zübarioğlu¹, Ali Bülbül¹, Hasan Sinan Uslu¹

ÖZET:

Neonatal diyabetes mellitus

Neonatal diyabet yenidoğan döneminde görülen hipergliseminin nadir bir nedenidir. Pankreatik beta hücrelerinin normal işlev görmesinde kritik rolü olan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Geçici ve kalıcı neonatal diyabetes mellitus olarak iki alt tipe ayrılmaktadır. Tedavinin temeli sıvı-elektrolit bozukluklarını ve hiperglisemiyi düzeltme esasına dayanır. Hastalar sahip oldukları mutasyon tiplerine göre insülin veya sulfonilüre tedavisine yanıt verirler. Yakın glikoz monitörizasyonu ve bakım verenlerin diyabet konusunda eğitilmeleri hayati öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Neonatal diyabetes mellitus, insülin tedavisi, sulfonilüre

ABSTRACT:

Neonatal diabetes mellitus

Neonatal diabetes is a rare cause of hyperglycemia in the newborn period. It was caused by mutations in genes that encode proteins that play critical role in normal functions of pancreatic beta cells. It is divided into two subtypes as temporary and permanent neonatal diabetes mellitus. Treatment is based on correction of fluid-electrolyte disturbances and hyperglycemia. Patients respond to insulin or sulfonilurea treatment according to the type of mutation they have. Close glucose monitoring and diabetes education of caregivers are vital.

Keywords: Neonatal diabetes mellitus, insulin therapy, sulfonilurea

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;xx(x):xx-xx



Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Adil Umut Zübarioğlu,
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:
uzubari@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
27 Mayıs 2017 / May 27, 2017

Kabul tarihi / Date of acceptance:
07 Haziran 2017 / June 7, 2017

GİRİŞ

Neonatal diyabet yenidoğan döneminde görülen hipergliseminin nadir bir nedenidir ve sıklığı yaklaşık 500 000 canlı doğumda birdir (1). Tanım olarak yaşamın ilk aylarında ortaya çıkıp iki haftadan uzun süren ve insülin tedavisi gerektiren hiperglisemi durumu neonatal diyabetes mellitus adı altında toplanmaktadır.

Neonatal diyabet pankreatik beta hücrelerinin normal işlev görmesinde kritik rolü olan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır (2,3). Etkilenen gen ve proteinlere göre hastalığın seyri değişkenlik göstermekte, hastalık geçici ve kalıcı neonatal diyabetes mellitus olarak iki alt tipe ayrılmaktadır. Vakaların yaklaşık yarısında hiperglisemiyi

kontrol altına almak için ömür boyu tedavi gereksinimi sürerken (Kalıcı neonatal diyabet, KND), geri kalan hasta grubunda birkaç hafta veya ay sonra diyabet durumu sona erer (Geçici neonatal diyabet, GND). Geçici olan olguların bir kısmında, özellikle adolesan dönem olmak üzere yaşamlarının bir döneminde diyabet tekrar ortaya çıkabilir. Elli yedi neonatal diyabet tanılı bebeğin incelendiği çalışmada hastalığın 18 bebekte geçici ve 26 bebekte kalıcı olduğu saptanmış, geriye kalan 13 bebekte ise geçici olan neonatal diyabetin 7-20 yaş arasında tekrar ortaya çıktığı gösterilmiştir (4).

Neonatal diabetes mellitus genetik olarak heterojen bir hastalıktır ve şu ana kadar en az 20 farklı sorumlu gen tespit edilmiştir. Neonatal DM'nin tek gen nedenlerinin büyük kısmı insülin salgılanması-

Tablo-1: Neonatal diyabetes mellitusun monojenik alt tipleri

Gen	Lokus	Kalıtım	Diğer Klinik Özellikler
Anormal Pankreatik Gelişim			
PLAGL1	6q24	değişken	GNDM ± makroglossi ± umbilikal herni
ZFP57	6p22.1	OR	GNDM (multipl hipometilasyon sendromu) ± makroglossi ± umbilikal defektler ± konjenital kalp hastalığı
PDX1	13q12.1	OR	KNDM + pankreatik agenezi (steatore)
PTF1A	10p12.3	OR	KNDM + pankreatik agenezi (steatore) + serebellar hipoplazi/aplazi + santral respiratuvar disfonksiyon
HNF1B	17cen-q21.3	OD	GNDM + pankreatik hipoplazi ve renal kistler
RFX6	6q22.1	OR	KNDM + intestinal atrezi + safra kesesi agenezisi
GATA6	18q11.1-q11.2	OD	KNDM + konjenital kalp defektleri + biliyer anomaliler
GLIS3	9p24.3-p23	OR	KNDM + konjenital hipotroidizm + glokom + hepatik fibroz + renal kistler
NEUROG3	10q21.3	OR	KNDM + enterik anendokrinosis (malabsorptif diare)
NEUROD1	2q32	OR	KNDM + serebellar hipoplazi + görme bozukluğu + sağırılık
PAX6	11p13	OR	KNDM + mikroftalmi + beyin malformasyonu
Anormal B-hücre fonksiyonu			
KCNJ11	11p15.1	Spontan, OD	KNDM/GNDM ± DEND
ABCC8	11p15.1	Spontan, OD,OR	GNDM/KNDM ± DEND
INS	11p15.1	OR	İzole KNDM veya GNDM
GCK	7p15-p13	OR	İzole KNDM
SLC2A2(GLUT2)	3q26.1-q26.3	OR	Fankoni-Bickel sendromu: KNDM + hipergalaktosemi, karaciğer disfonksiyonu
SLC19A2	1q23.3	OR	Roger's sendromu: KNDM ± Tiamin yanıtı megaloblastik anemi, sensörinöral sağırılık
B-hücre harabiyeti			
INS	11p15.1	Spontan, OD	İzole KNDM
EIF2AK3	2p12	OR	Wolcott-Rallison sendromu: KNDM + iskelet displazisi + tekrarlayan karaciğer disfonksiyonu
IER3IP1	18q12	OR	KNDM + mikrosefali + lizensefali + epileptik ensefalopati
FOX3P	Xp11.23-p13.3	X-bağlı, OR	IPEX sendromu (otoimmün enteropati, ekzema, otoimmün hipotiroidizm, yüksek IgE)
WFS1	4p16.1	OR	KNDM + optik atrofi + diyabetes insipidus + sağırılık

*GNDM: geçici neonatal diyabetes mellitus ** KNDM: kalıcı neonatal diyabetes mellitus

nın bozulması ile sonuçlanır (5). Etiyopatogenez olarak insülin eksikliği 3 alternatif mekanizmadan biri ile oluşur; β -hücre gelişiminde veya fonksiyonunda bozukluk ve ilerleyici β -hücre yıkımı (tablo 1). Geçici NDM olgularından sorumlu genlerin çoğunluğu belirlenmiş ve hastaların büyük kısmından 3 genetik anomali sorumlu iken (6), kalıcı NDM olgularının %40'ına sebep olan gen mutasyonu bilinmemektedir (7).

Geçici Neonatal Diyabetes Mellitus (GNDM)

Tanım olarak yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkıp en fazla 18. aya kadar düzelen diyabettir. Ancak olguların bir kısmında özellikle adolesan dönem civarında tekrar ortaya çıkabilir. Geçici neonatal diyabet klinik olarak hiperglisemi, glikozüri, dehidratasyon, kilo kaybı, ketonemi olması ya da olmaması,

ketonüri ve metabolik asidozla ortaya çıkar. Plazma insülin düzeyi hem bazal tetkiklerde hem de glikoz yüklemesi ile düşük saptanır. Median tanı yaşı 6 gündür (1-81 gün). Çoğu bebek gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı olarak doğar (8). Bu durum fetal dönemde insülin eksikliğinden kaynaklanır. Fransada 29 GNDM tanılı bebekte yapılan çalışmada cinsiyet dağılımının benzer olduğu saptanmış ve vakaların %74'ünde intrauterin büyüme geriliği saptanmıştır (9,10).

Olguların yaklaşık %70'inde kromozom 6q24'te paternal uniparental dizomi, paternal dengesiz çiftleşme veya maternal allelin metilasyon defekti söz konusudur (11-19). Bu anomaliler ZAC/PLAGL1 aşırı üretimi ile sonuçlanarak (insülin sekresyonundaki önemli bir düzenleyici olan hipofizer adenilat siklaz aktive edici polipeptid için tip 1 reseptörünün transkripsiyonel düzenleyicisi) GNDM'ye neden olur.

6q24 anomalisi olan hastalar genellikle ılımlı intrauterin büyüme geriliği ile dünyaya gelirler (ortalama doğum ağırlığı 1930 gram) ve yaşamlarının ilk haftasında ağır non-ketotik hiperglisemi ile klinik bulgular gelişir (14,20). Başlangıçtaki şiddetli başvuru bulgularına rağmen diyabet, çoğu hastada median 12 haftada ortadan kaybolur. Ancak remisyon sırasında araya giren hastalıklarla geçici hiperglisemi atakları saptanabilir (21). GNDM tanısıyla takip edilen bebeklerin yaklaşık dörtte birinde ileri dönemlerde diyabet nüks etmektedir. Sıklıkla nüks adölesan yaş dönemi civarlarında gelişmektedir ve 4 yaştan önce nüks görülmesi nadirdir.

Ailelere verilecek genetik danışmanlık 6q24 mutasyonlu GNDM'li hastalarda alta yatan moleküller mekanizmaya göre değişmektedir. Altıncı kromozomun uniparental dizomisi genellikle sporadiktir ve sonraki kardeş veya kuşaklarda tekrarlanma ihtimali düşüktür. 6q24 bölgesindeki dengesiz paternal duplikasyonda ise, erkek bireyler mutasyonu ve hastalığı %50 olasılıkla çocuklarına aktaracaktır. Kadın metilasyon defektleri de genellikle sporadiktir.

KCNJ11 ve ABCC8 genlerindeki aktive edici mutasyonlar KATP kanalının KIR6.2 ve SUR1 alt ünitelerini etkileyerek %25 olguda GNDM'ye sebep olabilirler. Bu mutasyonlara sahip GNDM hastaları daha hafif intrauterin büyüme geriliği gösterirler ve daha geç tanı alırlar. Bu durum prenatal insülin eksikliğinin daha az şiddetli olduğunu göstermektedir. Ek olarak bu vakalarda diyabet daha geç remisyona girer ve daha geç tekrarlar (6). Ancak bu mutasyonlar hem geçici hem de kalıcı neonatal diyabete neden olurlar. KCNJ11 mutasyonları daha çok kalıcı NDM yaparken, ABCC8 mutasyonları daha çok geçici NDM yapar.

Kalıcı Neonatal Diyabetes Mellitus (KNDM)

Neonatal Diyabetes Mellitusun bu formu genellikle ilk 3 ay içinde olmak üzere biraz daha geç ortaya çıkar ve olgular hayat boyu insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar (22). Kalıcı NDM gelişiminde 6p parental imprinting'i de içeren birçok gendeki mutasyon sorumlu tutulmaktadır. Bu mutasyonların aktive olması ile plazma membranında açık ATP duyarlı potasyum kanallarının sayısı artar ve pankreatik beta

hücreleri hiperpolarize olarak insülin salgısı önlenir ve diyabet gelişir. ATP duyarlı potasyum kanalı; merkezi bir boşluk etrafında dizilmiş küçük alt birim KIR6.2 ve dört düzenleyici SUR1 alt birimlerinden oluşmaktadır. Bu alt birimleri etkileyen tek gen mutasyonları birçok KNDM olgusunun nedenidir.

Vakaların yaklaşık yarısından KIR6.2 alt ünitesini kodlayan KCNJ11 genindeki aktive edici heterozigot mutasyonlar sorumludur (23-25). Bu olgular yaşamlarının ilk 2 ayında tanı alırlar, gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklı olarak doğmuşlardır ancak insülin tedavisi ile postnatal büyüme yakalanır (26). KATP kanalları ve KIR6.2 alt üniteleri iskelet kasında ve nöronlarda da mevcut olduğundan etkilenen bazı hastalarda ağır gelişme geriliği, epilepsi, kas güçsüzlüğü ve dismorfizmi içeren anormallikler de bulunur ve bu durum DEND sendromu (gelişme geriliği, epilepsi, neonatal diyabet) adı altında toplanır (27,28). Oral sulfonilüre tedavisinin bu mutasyona sahip hastalarda glisemik kontrolü sağlamada subkütan insüline göre daha etkili olduğu görülmüştür. Bu mutasyona sahip 49 olguyu kapsayan çalışmada 44 olguda oral sulfonilüre başlanması ile insülin tedavisi sonlandırılabilmiş ve hastaların glikolize hemogloblin düzeylerinin %8,1'den %6,4'e gerilediği bildirilmiştir (29).

Sulfonilüre reseptörünün tip 1 alt ünitesini (SUR1) kodlayan ABCC8 genindeki aktive edici mutasyonlar ise hem geçici hem de kalıcı neonatal diyabete neden olabilirler. Moleküler analizleri yapılarak mutasyonları saptanmış 73 neonatal diyabetli olguyu içeren çalışmada 9 vakada ABCC8 geninde aktive edici mutasyon saptanmış; bu olguların yedisinde geçici diyabet gözlenirken 2 tanesinde kalıcı diyabet görülmüştür. Bu olguların tamamında glisemik kontrol oral sulfonilüre tedavisi ile sağlanmıştır (30). ABCC8 mutasyonuna sahip hastalarda da nörolojik bozukluklar daha az sıklıkla olsa da görülebilir ve genellikle daha hafiftir (konuşmada gecikme ve dispreksi) (30,31).

Tek gen mutasyonuna bağlı oluşan diyabetin bu iki alt tipinde intrauterin büyüme kısıtlılığının şiddeti veya diyabetin median ortaya çıkış yaşı açısından (4-8 hafta) anlamlı klinik fark yoktur (6,7).

KATP kanalı genlerinde aktive edici mutasyonu olan hastaların %90'dan fazlası insülin tedavisinden

yüksek doz sülfonilüre tedavisine geçerek; düzelmiş glisemik kontrole ve daha düşük hipoglisemi riskine sahip olabilirler (29,32,33).

Kalıcı Neonatal diyabetes mellitus nadir olarak, GATA6, Rfx6, IPF-1, EIF2AK3, GCK, FOXP3, PTF1A, GLIS3 ve INS genlerindeki mutasyonlarla da ortaya çıkabilmektedir (7,34-50). Ancak Türkiye gibi akraba evliliklerinin sık görüldüğü ülkelerde bu mutasyonlar daha sık görülebilmektedir. Güneydoğu Anadolu'da yapılan 22 neonatal diyabetli olgunun moleküler genetik analizinin yapıldığı çalışmada 17 kalıcı NDM olgusunun 6'sında homozigot GCK, 3'ünde EIF2AK3 ve 3'ünde PTF1A mutasyonları saptanmıştır (19). Bazı olgularda bu mutasyonların varlığı pankreas hipoplazisi, agenezisi veya beta hücre yokluğuna neden olmaktadır. Örneğin EIF2AK3 genindeki mutasyon kalıcı diyabetes mellitus, ekzokrin pankreas yetmezliği ve çoklu epifizyel displazi ile ortaya çıkan Wolcott-Rallison sendromuna sebep olmaktadır (40,41). Resesif INS mutasyonu olan hastalar daha düşük doğum ağırlığına sahip olup daha erken tanı alırlar (yaşamın ilk haftası). Bu olguların yaklaşık %60'ı akraba evliliği sonucu dünyaya gelirler ve insülin tedavisinden fayda görürler (51). FOX3P mutasyonları ise X'e bağlı kalıtım gösterir ve etkilenen bebeklerde otoimmün endokrinopati, enteropati ve egzama birlikteliği ile giden IPEX sendromuna neden olur.

Nadir olgularda ise KNDM'ye pankreas agenezisi ya da hipoplazisinin de neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Pankreas gelişme geriliği saptanan ve akraba evliliği sonucu dünyaya gelmiş olan 4 olgunun moleküler genetik incelemesinde özgün bir gen defekti bulunamamıştır (52). Bu olgularda diyabet kliniği hemen doğum sonrası başlar, fetal yaşamdaki ağır insülin eksikliği nedeniyle şiddetli büyüme gerilikleri vardır. Doğum sonrası hızla hiperglisemi gelişir ve kan glikoz değeri çok yüksek düzeylere ulaşır. Bu durumlarda acil insülin tedavisine ihtiyaç duyulur. Çoğunlukla konjenital kalp hastalığı gibi eşlik eden anomalileri bulunur ve bu yaşamla bağdaşmayan anomaliler nedeniyle çoğunlukla kaybedilirler.

Kalıcı NDM hastalarının %50-75'inde mutasyon KATP kanallarında ya da proinsülin (INS) genindedir. Bu mutasyonların çoğunluğu heterozigot ve denovo mutasyon şeklinde ortaya çıkar ve aile öyküsü nega-

tiftir. Ancak ABCC8 ve INS mutasyonlarının bazıları ve daha nadir görülen mutasyonlar homozigottur ve resesif kalıtım gerektirir. Bu resesif alt tiplerin gelişmesi riski de akraba evlilikleri ile artmaktadır. Ebeveynleri akraba olan KATP kanal mutasyonlarında insülin tedavisinden oral sülfonilüre tedavisine geçme ihtimali anlamlı derecede düşüktür.

Genetik Tanı

Neonatal diyabete neden olan moleküler bozukluğun gösterilmesi hastalığın prognozunu ve tedavi planının belirlenmesinde önemli olduğundan bu vakalarda genetik çalışma yapılması önerilmektedir.

Olguların geçici ya da kalıcı neonatal diyabet olduğunun belirlenemediği erken dönemde ve sendromik bir özellik yoksa öncelikle 6q24 anomalileri, daha sonra KCNJ11 gen mutasyonları araştırılmalıdır. Bu testlerin negatif bulunması durumunda ABCC8 gen mutasyonları çalışılmalıdır (53).

Eşlik eden anomaliler ve klinik bulgular varlığında neonatal diyabetin diğer nadir formları için genetik çalışmalar yapılabilir.

Sülfonilüre duyarlı mutasyon saptanması halinde tedavi; insülinin dozunun azaltılarak zamanla tamamen sülfonilüre'ye geçilmesi şeklinde ayarlanabilir. Ancak yine de bazı vakalarda insülinle kontrolün daha etkili olabileceği akılda tutulmalıdır.

Herhangi bir mutasyon saptanmaması durumunda yeni genlerin bulunması amacıyla tam ekzom sekans analizi yapılabilir.

Tedavi

Tedavinin temeli sıvı-elektrolit bozukluklarını ve hiperglisemiyi düzeltme esasına dayanır. Neonatal DM'de görülen hipergliseminin ilk basamağı bebeğin aldığı glikoz miktarını düşürmektir. Bu girişimlere kan glikozu 180-200 mg/dl seviyesinin üzerine çıktığında başlanır. Eğer bebek intravenöz sıvı alıyorsa, kademeli olarak glikoz infüzyon hızı düşürülmelidir. Hızın 4-6 mg/kg/dk düzeyine düşürülmesi ile genellikle kan glikozu normal seviyelere geriler. Parenteral beslenme solüsyonunun içinde aminoasit ve lipid emülsiyonu veriliyorsa glikoz miktarı azaltılmasına rağmen bebekler gliserol ve aminoasitten glukoneo-

genез ile glikoz üretip normoglisemiyi koruyabilirler. Glikoz infüzyon hızının düşürülmesi kısa süreli bir çözümdür ve kalori alımını kısıtlayarak büyümeyi engeller. Enteral beslenme ile hem glikoz toleransı daha dengeli olur hem de büyüme sağlanabilir.

Glikoz infüzyon hızı azaltılmasına rağmen halen hiperglisemik olan bebeklerde insülin tedavisi gündeme gelmektedir. İnsülin tedavisi glikoz toleransını düzeltir, daha fazla kalori alınmasını sağlar ve büyümeyi iyileştirir. İnsülin tedavisinin kesin endikasyonları belirlenmemiştir ancak genel yaklaşım glikoz infüzyon hızı düşürülmesine karşın (4 mg/kg/dk) sürekli hiperglisemisi olan (>200-250 mg/dl) ve kalori alımı düşmesi nedeniyle kilo alamayan bebeklerde insülin infüzyonu başlamak yönündedir.

Yeni diabetes tanısı almış bebeklerde erken insülin tedavisine başlanması akut metabolik dekompanasyonu önlemek ve kilo alımını sağlamak için gereklidir (54). Bu bebekler çoğunlukla insülin tedavisine iyi yanıt verirler. İnsülin dozu plazma glikoz konsantrasyonu, glikozüri veya her ikisine göre ayarlanmalıdır. Hipoglisemi riskinin yüksek olmasından dolayı plazma glikoz düzeylerinin dikkatli ve sık şekilde monitorizasyonu önem taşır.

İnsülin Tedavisi

İnsülin tedavisi günlük çoklu enjeksiyonlar veya devamlı subkütan infüzyon şeklinde verilebilir (55). Yenidoğan döneminde tercih edilen insülin genellikle kristalize insülinidir. Ancak bazı olgularda orta etkili NPH insülinin günlük 3 doz şeklinde kullanılarak kan şekeri kontrolünü sağlamak daha olasıdır. Kullanılacak insülin dozları çok küçük miktarlar olduğundan, kristalize insülinin serum fizyolojik ile 0,1 U/ml derişim elde etmek için seyreltilmesi gerekir. Hazırlanan solüsyon 24 saatte bir değiştirilmelidir.

Sürekli yüksek glikoz düzeyinin tedavisinde ilk adım intravenöz sıvı tedavisinin yanı sıra kristalize insülin ile 0,01-0,05 U/kg/st dozundan 15 dakikalık bolus infüzyon uygulanmasıdır. Kan şekeri takibi her 30-60 dakikada bir yapılır ve halen yüksek saptanırsa 4-6 saatte bir insülin tekrar edilir. 3 bolus infüzyona rağmen halen yüksek seyir devam ederse sürekli infüzyona 0,01-0,05 U/kg/st dozundan başlanır ve

küçük artışlarla 0,1 U/kg/st maksimum hıza kadar çıkılabilir. Kan şekeri hedef düzeyleri 150-200 mg/dl'dir ve <150 mg/dl altındaki değerler hipoglisemi riskini arttırmaktadır.

Parenteral beslenme veya sürekli enteral beslenme uygulanan bebeklerde insülinin total günlük dozunun sürekli bazal infüzyon şeklinde verilmesi yeterlidir (55). Anne sütü veya biberonla beslenme başladığında ise bazal insülinin toplam dozun %30'u, öğün zamanı insülinlerin ise toplam dozun %70'i olması uygundur. Günlük toplam insülin ihtiyacı 0,29 U/kg'dan 1,4 U/kg/güne kadar değişmektedir (55). Çok düşük insülin gereksinimi olduğu durumlarda (≤ 0.02 U/saat veya bolus ≤ 0.2 U) dilüe edilmiş insülinin sürekli subkütan infüzyon şeklinde verilmesi hipoglisemi riskini azaltması nedeniyle tedavi seçeneği olmalıdır (55-57). İnsülin pompası ile uygulanan subkütan devamlı insülin infüzyonu fizyolojik insülin salınımına benzer şekilde düşük doz bazal insülin ve değişken öğün zamanı insülin sağlayarak esnek besin miktarı alımına olanak tanır. İnsülin pompalarının çok küçük bebeklerde dahi güvenli ve efektif olduğu gösterilmiştir (58,59). Bu grup hastalar için ilk tercih tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

Sulfonilüre Tedavisi

KCNJ11 veya ABCC8 aktive edici mutasyonları olan çoğu hastada insülin tedavisinden sülfonilüre tedavisine geçilerek daha başarılı metabolik kontrol sağlanmıştır (29,32). KCNJ11 mutasyonlu hastaların başlangıç sülfonilüre dozları genellikle ABCC8 mutasyonlu hastalara göre daha yüksektir (29,33,59). Yine hastada nörolojik bulgular var ise daha yüksek dozlar gereklidir. Mutasyondan bağımsız olarak sülfonilüre doz ihtiyacı zamanla azalma eğilimindedir. Tedavide farklı sülfonilüre tipleri kullanılmış (glibenklamid, glipizid, gliklazid); uzun dönem izlemlerde tümünde benzer oranlarda kalıcı etkinlik ve güvenlilik görülmüştür (29,32,33). Saptanan yan etkiler sadece geçiş sırasında ortaya çıkan geçici diare (60) ve uzun dönemde dişlerin boyanması olmuştur (61). Sülfonilüre tedavisinin nörolojik bulguları kısmen düzelterek hastaların yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (53).

Ek Tedaviler

Pankreas agenezisi olan hastalarda insülin tedavisine ek olarak pankreatik enzim desteği de verilmelidir.

Glikoz Monitorizasyonu

Sık kan glikozu takibi; ideal insülin tedavisi için çok önemlidir ve hiperglisemi, hipoglisemi ataklarını yakalayıp uygun müdahale etme olanağı sağlar. Glikoz monitorizasyonunun aile bireyleri ya da bakım verenler tarafından günde en az 4-6 defa olacak şekilde yapılması gereklidir. Özellikle glisemik kontrolün sağlanamadığı ve yeni tanı almış bebeklerde kan glikozu ölçüm sıklığı en yüksektir (62). Günümüzde subkütan sensörler vasıtası ile sürekli glikoz monitorizasyonu (SGM) yapılarak glisemik değişiklikler daha yakın takip edilebilmektedir. SGM'nin sürekli subkütan insülin infüzyonu ile birlikte kullanımını tedavide gittikçe önem kazanmaktadır (63). Özellikle küçük bebeklerde hipoglisemi sıklığını, ailelerin anksiyetesini azaltması ve saptanamayan hipoglisemileri ortaya çıkartabilmesi avantajları iken küçük bebeklerdeki sınırlı vücut yüzey alanı nedeni ile insülin pompası kullanan bebeklerde ek subkütan alanının yeterli olmaması kalıcı kullanımını kısıtlamaktadır (64). Uygulamanın mali yükünün oldukça yüksek olması dezavantajdır.

Beslenme yönetimi

Neonatal diyabetli bebeklerde de anne sütü diğer bebeklerdeki gibi önerilen besindir (65). Her öğünde alınan anne sütü miktarı bebeğin öğün öncesi ve sonrasında tartılması ile saptanabilir ve anne sütündeki karbonhidrat miktarı 6-7 gr/100 ml olarak hesaplanır (66). Yenidoğanlarda insülin ihtiyacı anne sütü ile beslenme sıklığına bağlıdır (56). Sürekli subkütan insülin infüzyonu alan bebeklerde bolus insülin dozu öğün sonrası verilebilir (67).

Diyabet Eğitimi

Diyabet tedavisinin ana unsurlarından biri sürekli diyabet eğitimi ile ailelerin diyabet yönetiminde

yeterli hale gelmelerini sağlamaktır. Özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde hastalar insülin enjeksiyonu, uygun beslenme, glikoz takibi ve diğer tedaviler açısından tamamen bakım veren kişilere bağlıdır. Sözel iletişimin yetersiz olması, açlık ve iştahın değişken olması, aktivitenin değişkenliği, sık enfeksiyon geçirme, hipo/hiperglisemi korkusu bu yaş grubunda metabolik kontrolün kötü olmasına neden olur (68). Bu yaş grubunda önleme, tanıma ve disglisemiyi yönetme konusunda eğitim çok önemlidir.

Gelecek Tedaviler

İnsülin replasmanını ideal hale getirmek için sürekli glikoz monitorizasyonu ile kana insülin salgılama döngüsünü yakınlaştıran yapay pankreas üretmek diyabet araştırmalarının önemli bir alanıdır. Çeşitli çalışmalar sensör duyarlı pompa tedavisinin metabolik kontrolü iyileştirdiği ve hipoglisemi riskini azalttığını göstermiştir (63,69). Ancak sürekli sensör kullanımı etkinlik açısından önemlidir (70). Daha büyük yaş gruplarında ve yetişkinlerde kullanılan yeni teknolojiler ile sürekli glikoz monitorizasyonu, sürekli subkütan insülin infüzyonu ve bilgisayarlı algoritmalar kullanılarak glikoz kontrolü sağlanmış ve hipoglisemi riski azaltılmıştır (71,72). Ancak bu teknolojiler küçük yaş gruplarında onay almamıştır.

Sonuç

Yenidoğan döneminde diyabetes mellitus tanısının konulması hem takip eden klinisyenler hem de aile için çok karmaşık bir durumdur. Moleküler tanılama yapılarak genetik alt tip belirlenmesi; prognozu ve olası pankreas dışı özelliklerin gelişme riskini tahmin etmenin yanında sonraki kardeşlerin ve kuşakların diyabet geliştirme riskini de ortaya koyar. Genetik alt tipin belirlenmesinin en önemli etkisi KATP kanalı mutasyonu olan hastalarda insülin enjeksiyonları yerine sulfonilüre kullanılmasına geçilmesi ve bu şekilde daha düzgün glisemik kontrolün sağlanabilmesidir. Şu ana kadar 20 farklı gen mutasyonunun neonatal diyabetes mellitusa sebep olduğu saptanmıştır ve halen devam eden hayvan deneylerinde yeni sorumlu genler tespit edilmeye devam etmekte-

dir. Moleküler çalışmalar ile saptanacak yeni genler ile hastalığın tanı, tedavi, yönetim ve prognozunu daha iyi anlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr* 2013;80:137-46.
- Støy J, Steiner DF, Park SY, et al. Clinical and molecular genetics of neonatal diabetes due to mutations in the insulin gene. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:205-15.
- De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet* 2015;386:957-63.
- von Mühlendahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995;333:704-8.
- Murphy R, Ellard S, Hattersley AT: Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:200-13.
- Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, et al. Mutations in ATP sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007;56:1930-37
- Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008;57:1034-42.
- Kalhan SC, Devaskar SU. Disorders of carbohydrate metabolism. In: *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 9th ed, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Elsevier Mosby, St. Louis 2011. Vol 2, p.1497.
- Boonen SE, et al. Clinical characterisation of the multiple maternal hypomethylation syndrome in sibs. *Eur J Hum Genet* 2008;16:453-61.
- Metz C, et al. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr* 2002;141:483-9.
- Hermann R, Laine AP, Johansson C, et al. Transient but not permanent neonatal diabetes mellitus is associated with paternal uniparental isodisomy of chromosome 6. *Pediatrics* 2000; 105:49-52.
- Shield JP. Neonatal diabetes: new insights into aetiology and implications. *Horm Res* 2000;53 Suppl 1:7-11.
- Kamiya M, Judson H, Okazaki Y, et al. The cell cycle control gene ZAC/PLAGL1 is imprinted--a strong candidate gene for transient neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2000; 9:453-60.
- Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet* 2002;39:872-5.
- Mackay DJ, Callaway JL, Marks SM, et al. Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57. *Nat Genet* 2008;40:949-51.
- Temple IK, et al. 6q24 transient neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11: 199-204.
- Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000;49:1359-66.
- Dursun M, Bülbül A, Zübarioğlu U, Uslu S, Ünal TE, Akçay T. Maternal metilasyon kaybı saptanan geçici neonatal diyabetes mellitus. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2:49-52.
- Demirbilek H, Arya VB, Ozbek MN, et al. Clinical characteristics and molecular genetic analysis of 22 patients with neonatal diabetes from the South-Eastern region of Turkey: predominance of non-KATP channel mutations. *Eur J Endocrinol* 2015;172:697-705.
- Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia* 2013;56:758-62.
- Shield JP, Temple IK, Sabin M, et al. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:341-3.
- Rubio-Cabezas O, et al. Permanent neonatal diabetes mellitus--the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants. *Eur J Clin Invest* 2010;41:323-33.
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1838-49.
- Gloyn AL, Cummings EA, Edghill EL, et al. Permanent neonatal diabetes due to paternal germline mosaicism for an activating mutation of the KCNJ11 Gene encoding the Kir6.2 subunit of the beta-cell potassium adenosine triphosphate channel. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3932-35.
- Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004;53:2719-22.
- Slingerland AS, Hattersley AT. Activating mutations in the gene encoding Kir6.2 alter fetal and postnatal growth and also cause neonatal diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2782-88.
- Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005;54:2503-13.
- Clark RH, McTaggart JS, Webster R, et al. Muscle dysfunction caused by a K ATP channel mutation in neonatal diabetes is neuronal in origin. *Science* 2010;329:458-61.
- Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006;355:467-77.
- Babenko AP, Polak M, Cavé H, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;355:456-66.
- Ellard S, Flanagan SE, Girard CA, et al. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Genet* 2007;81:375-82.
- Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care* 2008; 31:204-9.
- Klupa T, Skupien J, Mirkiewicz-Sieradzka B, et al. Efficacy and safety of sulfonylurea use in permanent neonatal diabetes due to KCNJ11 gene mutations: 34-month median follow-up. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:387-91.
- Smith SB, Qu HQ, Taleb N, et al. Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans. *Nature* 2010;63:775-80.

35. Scharfmann R, Polak M. Transcribing neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1538-9.
36. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, et al. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 1997;15:106-10.
37. Dodge JA, Laurence KM. Congenital absence of islets of Langerhans. *Arch Dis Child* 1977;52:411-3.
38. Blum D, Dorchy H, Mouraux T, et al. Congenital absence of insulin cells in a neonate with diabetes mellitus and mutase-deficient methylmalonic acidaemia. *Diabetologia* 1993;36:352-7.
39. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, et al. Congenital pancreatic hypoplasia: a syndrome of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. *J Pediatr* 1986;109:465-8.
40. Baumeister FA, Engelsberger I, Schulze A. Pancreatic agenesis as cause for neonatal diabetes mellitus. *Klin Padiatr* 2005;217:76-81.
41. Delépine M, Nicolino M, Barrett T, et al. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000;25:406-9.
42. Thornton CM, Carson DJ, Stewart FJ. Autopsy findings in the Wolcott-Rallison syndrome. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997;17:487-96.
43. Stoffers DA, Stanojevic V, Habener JF. Insulin promoter factor-1 gene mutation linked to early-onset type 2 diabetes mellitus directs expression of a dominant negative isoprotein. *J Clin Invest* 1998;102:232-41.
44. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27:20-1.
45. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet* 2004;36:1301-5.
46. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet* 2006; 38:682-7.
47. Senée V, Vatter KM, Delépine M, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes* 2004;53:1876-83.
48. Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-Muñoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001;344:1588-92.
49. Colombo C, Porzio O, Liu M, et al. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2008;118:2148-56.
50. Støy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:15040-4.
51. Garin I, et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:3105-10.
52. Chen R, Hussain K, Al-Ali M, et al. Neonatal and late-onset diabetes mellitus caused by failure of pancreatic development: report of 4 more cases and a review of the literature. *Pediatrics* 2008;121:1541-7.
53. Alikashioglu A. Neonatal Diyabet. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder B, Abacı A, Akçay T (editör). *Çocuk Endokrinolojisi*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. p. 465-70.
54. Karges B, Meissner T, Icks A, Kapellen T, Holl RW: Management of diabetes mellitus in infants. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:201-11.
55. Tubiana-Rufi N: Insulin pump therapy in neonatal diabetes. *Endocr Dev* 2007;12:67-74.
56. Beardsall K, Pesterfield CL, Acerini CL. Neonatal diabetes and insulin pump therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:223-4.
57. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1277-81.
58. Mack-Fogg JE, Orlowski CC, Jospe N. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1 diabetes mellitus is safe and effective. *Pediatr Diabetes* 2005;6:17-21.
59. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29:265-91.
60. Codner E, Flanagan S, Ellard S, García H, Hattersley AT. High-dose glibenclamide can replace insulin therapy despite transitory diarrhea in early-onset diabetes caused by a novel R201L Kir6.2 mutation. *Diabetes Care* 2005;28:758-9.
61. Kumaraguru J, Flanagan SE, Greeley SA, et al. Tooth discoloration in patients with neonatal diabetes after transfer onto glibenclamide: a previously unreported side effect. *Diabetes Care* 2009;32:1428-30.
62. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011;12:11-7.
63. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010;53:2487-95.
64. Deiss D, Kordonouri O, Meyer K, Danne T. Long hypoglycaemic periods detected by subcutaneous continuous glucose monitoring in toddlers and pre-school children with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001;18:337-8.
65. Smart C, Aslander-van Vliet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10 Suppl 12:100-17.
66. Sauer CW, Kim JH. Human milk macronutrient analysis using point-of-care near-infrared spectrophotometry. *J Perinatol* 2011;31:339-43.
67. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:15-9.
68. Komulainen J, Kulmala P, Savola K, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1950-5.
69. Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA, Tamborlane WV. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* 2012;13:6-11.
70. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-76.
71. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, et al. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *BMJ* 2011;342:1855.
72. Elleri D, Allen JM, Nodale M, Wilinska ME, Mangat JS, Larsen AM, Acerini CL, Dunger DB, Hovorka R. Automated overnight closed-loop glucose control in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:419-24.