

Bölüm 11

BRITTLE TİP 1 DİABETES MELLİTUS VAKASINDA YAKLAŞIM ve YÖNETİM

Taner DEMİRCİ¹

GİRİŞ

Tip 1 Diabetes Mellitus (DM), insülin üreten pankreatik beta hücrelerinde oluşan tahribat ve bunun neden olduğu mutlak insülin eksikliğinin oluşturduğu klinik durumdur. Kan şekeri düzeylerinde dalgalanmalar bu hastalıkta beklenen bir durum olmasına rağmen bazen bu durum hayat kalitesini bozan, günlük aktiviteleri kısıtlayan ve/veya acil müdahale gerektiren klinik sonuçlara neden olabilmektedir. Hiperglisemi ve hipoglisemi atakları ile seyreden ve ortaya çıkması önceden kestirilemeyen bu klinik durum “labile” ya da “brittle” diyabet olarak tanımlanmaktadır. Brittle diyabet, Tip 1 diyabete özgü gibi görünmesine rağmen çok nadiren uzun süreli ve insülin rezervi tükenmiş Tip 2 diyabette de ortaya çıkabilmektedir. Brittle diyabet gelişimi için olmazsa olmaz kriter mutlak insülin eksikliğidir. Nadir bir klinik durum olup tüm insülin kullanan hastaların %1’inden daha azını oluşturmaktadır⁽¹⁾.

Çoklu insülin enjeksiyonu ve sürekli cilt altı insülin infüzyonu gibi yöntemler tip 1 diyabet tedavisinin başarısında vazgeçilmezdir. Brittle diyabet, tip 1 diyabet sağaltımında intensif insülin tedavisinin kullanılmaya başlandığı modern çağın komplikasyonu olarak tanımlanmaktadır⁽²⁾. Bu komplikasyonun tanısı klinik ile konulur. Üç farklı klinik prezantasyon tanımlanabilir: (1) Ağırlıklı olarak hipoglisemi atakları, (2) Ağırlıklı olarak tekrarlayan ketoasidozlara neden olan hiperglisemi atakları (3) Hem hiperglisemi hem de hipoglisemi atakları⁽³⁾. Sık ortaya çıkan hipoglisemiler zamanla kontregulatuar stres yanıtlarında bozulmaya ve hipoglisemi farkındasızlığı komplikasyonuna neden olabilirler. Bu hastalar aynı insülini, aynı dozda, aynı öğünde yapmalarına rağmen birbirinden çok farklı kan şekeri ölçtüklerinden yakınmaktadır. Genellikle HbA1c düzeyleri yüksek olup (%10-14) diyabetin mikrovasküler komplikasyonları (nöropati, retinopati, nefro-

1 Doktor Öğretim Üyesi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, tnrdemirci@gmail.com

rapi ile sağlanan kaygı düzeyi rahatlaması, hastamızın kan şekeri dalgalanmaları üzerinde dramatik bir düzelme gözlenmesine neden oldu.

Çoklu subkutan insülin enjeksiyonu ile tedavi başarısı elde edilemeyen zor brittle diyabet vakalarında sürekli subkutan insülin infüzyonu (SSİİ), İntraperitoneal insülin infüzyonu (İPİİ), perkutan intraportal adacık transplantasyonu (PİPAT) gibi seçenekler daha iyi glisemik kontrol ve komplikasyonlar üzerinde daha iyi sonuçlar elde edebilmektedir^(17,18,19,20,21). Özellikle hipoglisemi farkındalığı sağlama üzerinde etkileri daha belirgindir. Ancak adacık transplantasyonu ve total pankreas transplantasyonu gibi yöntemler zor ve komplike olup kullanımı yaygın değildir.

Uzun diyabet öyküsü olan hastalarda hipoglisemiye sekonder vücudun verdiği glukagon ve norepinefrin gibi kontregülatuar hormon yanıtı bozulmaktadır. Bu da istenmeyen hipoglisemi farkındasızlığı komplikasyonuna neden olmakta ve yaşam kalitesini bozarak hayatı tehdit etmektedir. Pankreas transplantasyonu (izole pankreas ya da böbrek + pankreas transplantasyonu) sonrası hem glukagon hem de norepinefrin yanıtlarında düzelme ve hipoglisemi farkındasızlığı komplikasyonlarında iyileşme izlenmiştir^(22,23,24). Ayrıca immunsupresif tedavisi gerektirmeyen “mikroenkapsülasyon” yöntemi henüz deneysel aşamada olan bir tedavi seçeneğidir. İnsülin için geçirgen olan ancak immun yanıt saldırıları için geçirgen olmayan özel teknoloji ile donatılmış mikrokapsülasyonların intraperitoneal boşluğa yerleştirilmesi ile karakterizedir. Hem kan şekeri düzeylerinde iyileşme hem de hipoglisemi ataklarında azalma sağlayabilmiştir^(25,26). Bu yöntemler henüz rutin uygulamada olmayan deneysel prosedürler olup daha etkin tedavi arayışlarının birer parçasıdır ve gelecek için umut verici gelişmelere yol açması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diabetes Mellitus, Brittle, Hipoglisemi

KAYNAKÇA

1. Tattersall, R., Gregory, R., Selby, C., Kerr, D. & Heller, S. Course of brittle diabetes: 12 year follow up. *BMJ* 302, 1240–3 (1991).
2. Bertuzzi, F., Verzaro, R., Provenzano, V. & Ricordi, C. Brittle type 1 diabetes mellitus. *Curr. Med. Chem.* 14, 1739–44 (2007).
3. Vantghem, M.-C. & Press, M. Management strategies for brittle diabetes. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 67, 287–96 (2006).
4. Schade, D. S., Drumm, D. A., Duckworth, W. C. & Philip Eaton, R. The Etiology of Incapacitating, Brittle Diabetes. *Diabetes Care* 8, 12–20 (1985).
5. Cartwright, A. et al. The outcome of brittle type 1 diabetes--a 20 year study. *QJM* 104, 575–9 (2011).
6. Brittle diabetes: etiology and treatment. - PubMed - NCBI. Available <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schade+DS%2C+Burge+MR.+Brittle+diabetes%3A+etiology+and+treatment.+Adv+Endocrinol+Metab+1995%3B+6%3A289>. (Accessed: 17th June 2019)

7. Kent, L., Williams, G. & Gill, G. V. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet* 344, 778–781 (1994).
8. Tattersall, R. B. Brittle Diabetes Revisited: the Third Arnold Bloom Memorial Lecture. *Diabet. Med.* 14, 99–110 (1997).
9. Press, M. et al. Pituitary Response to Growth Hormone-releasing Factor in Diabetes: Failure of Glucose-mediated Suppression. *Diabetes* 33, 804–806 (1984).
10. Press, M. et al. Pituitary Response to Growth Hormone-Releasing Hormone in IDDM: Abnormal Responses to Insulin and Hyperglycemia. *Diabetes* 41, 17–21 (1992).
11. Press, M., Tamborlane, W. V. & Sherwin, R. S. Importance of Raised Growth Hormone Levels in Mediating the Metabolic Derangements of Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 310, 810–815 (1984).
12. Gill, G. V., Lucas, S. & Kent, L. A. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *QJM* 89, 839–43 (1996).
13. Schade, D. S., Drumm, D. A., Eaton, R. P. & Sterling, W. A. Factitious brittle diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 78, 777–84 (1985).
14. Gold, A. E., Macleod, K. M. & Frier, B. M. Frequency of Severe Hypoglycemia in Patients With Type I Diabetes With Impaired Awareness of Hypoglycemia. *Diabetes Care* 17, 697–703 (1994).
15. Mecklenburg, R. S. et al. Clinical Use of the Insulin Infusion Pump in 100 Patients with Type I Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 307, 513–518 (1982).
16. Pickup, J. & Keen, H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25, 593–8 (2002).
17. van Dijk, P. R., Logtenberg, S. J. J., Gans, R. O. B., Bilo, H. J. G. & Kleefstra, N. Intraperitoneal insulin infusion: treatment option for type 1 diabetes resulting in beneficial endocrine effects beyond glycaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 81, 488–497 (2014).
18. DeVries, J. H. et al. Continuous intraperitoneal insulin infusion in patients with 'brittle' diabetes: favourable effects on glycaemic control and hospital stay. *Diabet. Med.* 19, 496–501 (2002).
19. Moreno-Fernandez, J. et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Adult Type 1 Diabetes Mellitus Patients: Results from a Public Health System. *Diabetes Technol. Ther. dia.2019.0097* (2019). doi:10.1089/dia.2019.0097
20. Iqbal, A., Novodvorsky, P. & Heller, S. R. Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. *Diabetes Metab. J.* 42, 3 (2018).
21. Robertson, R. P. et al. Pancreas and Islet Transplantation in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 29, 935–935 (2006).
22. Kendall, D. M., Rooney, D. P., Smets, Y. F. C., Salazar Bolding, L. & Robertson, R. P. Pancreas Transplantation Restores Epinephrine Response and Symptom Recognition During Hypoglycemia in Patients With Long-Standing Type I Diabetes and Autonomic Neuropathy. *Diabetes* 46, 249–257 (1997).
23. Barrou, Z., Seaquist, E. R. & Robertson, R. P. Pancreas Transplantation in Diabetic Humans Normalizes Hepatic Glucose Production During Hypoglycemia. *Diabetes* 43, 661–666 (1994).
24. Diem, P. et al. Glucagon, catecholamine and pancreatic polypeptide secretion in type I diabetic recipients of pancreas allografts. *J. Clin. Invest.* 86, 2008–2013 (1990).
25. Calafiore, R. et al. Microencapsulated Pancreatic Islet Allografts Into Nonimmunosuppressed Patients With Type 1 Diabetes: First two cases. *Diabetes Care* 29, 137–138 (2006).
26. Calafiore, R. et al. Grafts of microencapsulated pancreatic islet cells for the therapy of diabetes mellitus in non-immunosuppressed animals. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 39, 159 (2004).