

## İNSÜLİN OTOANTİKORLARINA BAĞLI BİR «BRİTTLE» DİABETES MELLİTUS OLGUSU

Ali Rıza Uysal\*

Vedia Cesur\*\*

Gürbüz Erdoğan\*\*\*

«Brittle» terimi diabetes mellitus (DM)'lu bir hastada, kan şekeri düzeyinin önceden öngörülme-yen ani düşüş ve yükselişlerini anlatmak için kullanılır (5,6). «Unstable» ve labil terimleri sinonim olarak kullanılmıştır (6). İntensif insülin rejimleri iyice öğretilmiş bir hastanın, eğer sık hipoglisemi ve hiperglisemi atakları ile yaşam kalitesi bozuluyorsa bu diabetli bir «brittle» DM (BDM) vakası kabul edilir (3,6,8). BDM'lu bir vakayı diğer diabetli hastalardan ayırabilmek ve uygun tedaviyi sağlayabilmek çok önemlidir. BDM'a yol açan nedenler çok çeşitli olabileceği gibi (Tablo I), kan şekeri oynaklığına yol açan nedeni tam olarak tesbit etmek de mümkün olmayabilir (5,6).. Bu da tedavide başarısızlıklara yol açar. DM'lu hastalarda insülin rezistansına yol açabilen insülin otoantikorlarının, nadiren hipoglisemiye ve dolayısı ile kan şekeri düzeylerinde labiliteye neden olabilecekleri bildirilmektedir (1,2,4,6). Biz burada, sık hipoglisemi ve hiperglisemilerle yaşam kalitesi sürekli bozulan ve prednizolon tedavisi ile oldukça düzenli bir kan şekeri regülasyonu sağlayabildiğimiz insülin otoantikorlarına bağlı bir BDM olgumuzu sunacağız.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. Bilim Dalı Öğretim Üyesi

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. Bilim Dalı Başkanı

Geliş Tarihi : 6 Aralık 1993      Kabul Tarihi : 22 Aralık 1993

Tablo I : «Brittle» Diabetes Mellitusa Yol Açan Etkenler :

- İNSÜLİNE DEĞİŞİK YANIT
- SUBKUTAN İNSÜLİN DİRENCİ
- SİSTEMİK İNSÜLİN DİRENCİ
  - YÜKSEK TİTREDE İNSÜLİN ANTİKORU
  - RESEPTÖR DÜZEYİNDE BOZUKLUK (RESEPTÖRE KARŞI ANTİKOR VARLIĞI)
  - POST RESEPTÖR DÜZEYDE BOZUKLUK
- PSİKOLOJİK ETKENLER
  - MENTAL FONKSİYON BOZUKLUĞU
  - DİABETİN YARATTIĞI STRES
- GASTROPAREZİ
- İLAÇ ALIŞKANLIĞI (NARKOTİK)
- DAWN FENOMENİ
- SOMOGYI FENOMENİ
- KONTRREGULATUVAR HORMON EKSİKLİĞİ YA DA FAZLALIĞI (FEOKROMASİTOMA, GLUKAGON VE EPİNEFRİN EKSİKLİĞİ, TİROTOKSİKOZ, ADRENAL YETERSİZLİĞİ)

### OLGU

Elli yedi yaşında kadın hasta, Z.D., hiperglisemi ve ketonüri nedeniyle 20.10.1990'da servise yatırıldı. Yirmi yıldır DM'u vardı. Önceleri oral antidiabetik tedavisi alırken, on yıldır NPH insülin tedavisi altındaydı. Son altı aydır hergün 1-4 kez tekrarlayan hipoglisemi ataklarından yakınıyordu. Ailesinde D. mellitus öyküsü yoktu.

Fizik muayenede kan basıncı 140/90 mmHg, nabız 78/dak bulundu. Ortostatik hipotansiyon tesbit edilmedi. Boy 145 cm., ağırlık 64 kg, beden kitle indeksi 30.4 idi. Boyun muayenesinde 1 cm. çapında tiroid nodülü mevcuttu. Akciğer muayenesinde ekspiryum uzaması ve sibilan ronküsler saptandı. Karaciğer midklaviküler hatta kosta yayını 1 cm geçiyordu. Yüzeysel ağrı ve dokunma duyuları her iki alt ekstremitede azalmıştı. Asil tendon refleksleri her iki tarafta hipoaktifti. Otonom nöropati bulgusu yoktu. Valsalva testi, 6 kez maksimum derin nefes alma testine kalp hızı cevabı ile ani ayağa kalkışta kalp hızı cevabı normal bulundu (7).

Başlangıçta plazma glukoz düzeyi 275 mg/dl, eş zamanlı plazma insülin seviyesi 150.1  $\mu$ U/ml (normal : 4-25) ve plazma C-peptid seviyesi

0.14 ng/ml (normal. 0.8-4) bulundu. HbA1 % 21 (normal : 4-6.5) idi. Hastanın doku gurubları çalışıldı (HLA : A2, A30 + 31, B21, B35, Bw6, Bw4, Cw4, DRw52). İnsülin antikoru % 40 (normal : 4-10) olarak tesbit edildi.

Hastamızda sırayla saf orta etkili ve saf orta etkili ile kısa etkili insan insülini karışımı kullanıldı. Bu tedavi şekilleri altında sık olarak hipoglisemi ve zaman zaman da ketonüri atakları gelişti. Bunun üzerine günde dört kez kısa etkili saf insan insülini tedavisine başlandı. Bunun altında hipoglisemi ve ketonüri atakları devam etmesi üzerine (Tablo II) hasta bir BDM olgusu olarak kabul edildi.

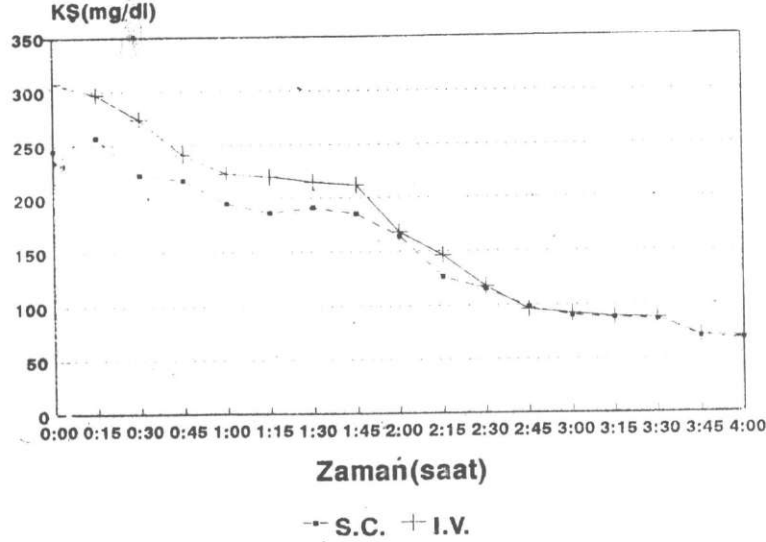
Tablo II : Olgumuzun Glisemi İzlemi

Saat	8	10	12	14	18	24	KET*	İNS** DOZ	PRED*** DOZ
24.12.90	>400			161	<40	343	++	20	—
25.12.90	>400			70		295	++	20	—
26.12.90	396		192		305	169	++	20	—
17.4.91	239		145		193	116	—	46	30
18.4.91	150		186		228	164	—	46	30
19.4.91	259		288		284	236	—	40	30
17.5.91	225	<40	76		302	314	—	46	20
18.5.91	171	50	157	80	150	168	—	46	20
19.5.91	178	60	82	108	222	236	—	46	20

\*KET : ketonüri, \*\*İNS, DOZ : kısa etkili insülin dozu \*\*\*PRED. DOZ : prednizolon dozu

Daha sonra hastamızı BDM'a yol açan nedenler açısından detaylı bir incelemeye tabi tuttuk (Tablo I). Yapılan incelemelerde elektromyelografi, tiroid fonksiyon testleri, serum kortizol düzeyleri, özafagus transit zamanı ve motilitesi normal bulundu. İnsülin absorpsiyonunu değerlendirmek için insülin absorpsiyon testi yaptık. Aç karnına ve o günkü insülin dozu yapılmadan teste başlandı. Test dozu 0.1 U/kg kısa etkili insan insülini olarak verildi. Daha sonra dört saat süreyle glisemide ortaya çıkan değişiklikler izlendi. Bu test iki gün üst üste test dozunun subkutan ve intravenöz verilmesi şeklinde tekrarlandı. Genel olarak bu testle test dozu intravenöz uygulandığında 62 mg/dl, subkutan uygulandığında 95 mg/dl bazale göre daha fazla glisemi düşmesi olması insüline direnci ekarte ettirmektedir (6). Şekil 1'de görüldüğü gibi olgumuzda subkutan insülin injeksiyonundan sonra nor-

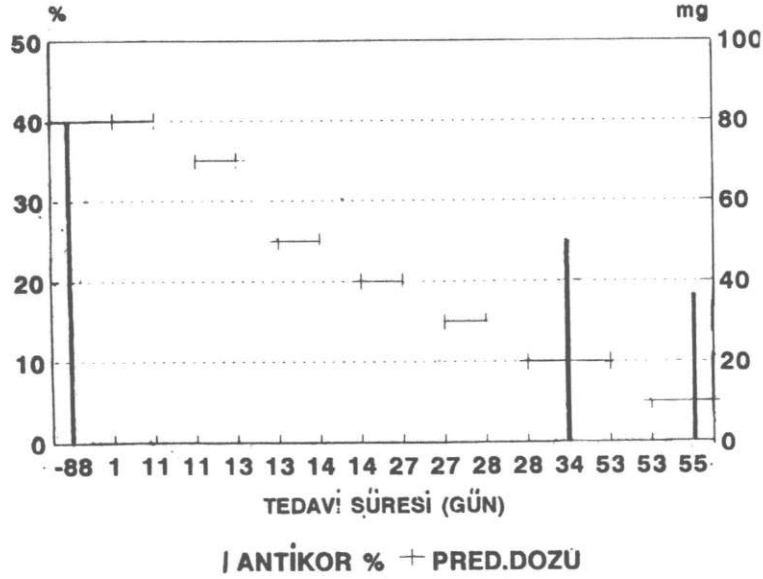
mal bir glisemi elde edilmiştir. Maksimum glisemi azalması başlangıç değere göre 175 mg/dl'dir. Subkutan insüline alınan bu normal yanıt hastada subkutan insülin rezistansı olmadığını kesin olarak göstermektedir.



Şekil 1 : İnsülin Absorbsiyon Testi

Hastamızda insülin otoantikörlerinin % 40 bulunması üzerine günde dört doz kısa etkili insan insülini tedavisine, günde 80 mg tek doz prednizolon tedavisi eklendi (7). Doz bir ay içinde hızla azaltılarak 20 mg'a inildi. Günde 80 ile 30 mg prednizolon tedavisi sırasında hipoglisemi olmazken, doz 20 mg'a inildiğinde hipoglisemiler yeniden izlendi. Prednizolon tedavisi esnasında insülin antikoru seviyeleri % 17.4'e kadar düştü (Şekil 2).

Hastanın yaşı ve prednizolonun yan etkileri nedeniyle özellikle insülin otoantikörlerine karşı gelişmiş insülin rezistansı olgularında önerilen, sülfatlı insülin (insuline sulfatee, Novo, Canada) tedavisine başlandı (1,7). Önce günde iki doz, sonra üç doz şeklinde sülfatlı insülin verildi. Ancak sülfatlı insülin tedavisi altında plazma glukoz seviyeleri düzensiz seyrettiğinden sülfatlı insülin kesilerek günde çift doz % 70 orta, % 30 kısa etkili saf insan insülini karışımı ile prednizolon (30 mg/gün) tedavisine yeniden başlandı. Hastanın 19.5.1993 tarihinde yapılan kontrolünde, aynı tip insülin ve 5 mg prednizolon tedavisi altında, HbA<sub>1c</sub> % 8.3, insülin otoantikoru ise % 23.0 bulundu. Bu



Şekil 2 : Prednizolon Tedavisi Altında İnsülin Antikoru Düzeyi

doz altında insülin otoantikoru düzeyinde hafif yükselme görülmesine rağmen, hipoglisemi atakları sıklığında belirgin azalma olduğu gözlemlendi.

### TARTIŞMA

BDM şekilleri glisemi oynamaları nedeniyle hastanın genel durumunun düşkün olup olmadığına göre değişmektedir (Tablo III) (5). Aralıklı olarak ortaya çıkan glisemi ayarı bozukluğu yanında (C tipi), haftada üç kezden fazla glisemi ayarı bozukluğu olan hastalar (B tipi) da bulunmaktadır. Sık hipoglisemi ve hiperglisemileri olan hastalar ise olgumuzda olduğu gibi düşkün durumda olmaktadır (A tipi).

BDM'a yol açan etkenleri tesbit edebilmek için çok çeşitli incelemelerde bulunmak gerekmektedir (Tablo I). Biz de, hastamızı bu açıdan detaylı olarak araştırdık. Hastamızda farklı zaman ve farklı lokalizasyonlarda yapılan insülin enjeksiyonları, insülin etkisinde farklılık göstermedi. Ayrıca insülin absorpsiyon testiyle de intravenöz ve subkutan insülin enjeksiyonları arasında etki bakımından fark olmadığı saptandı. Fakat, intravenöz insülin verildiğinde her ne kadar elde edilen glisemi düşüşü 225 mg/dl kadar, yani normal ise de, eğride normalden sapma saptanmıştır. İnsülin direnci olmadığı durumlarda int-

Tablo III : «Brittle» Diabetes Mellitus Şekilleri

- 
- A TİPİ (GLİSEMİ OYNAMALARI NEDENİYLE DÜŞKÜN DURUMDA OLAN HASTALAR)
    - HİPERGLİSEMİK
    - HİPOGLİSEMİK
    - KARIŞIK
  - B TİPİ (HASTA DÜŞKÜN DEĞİL, FAKAT HAFTADA 3 KEZDEN FAZLA GLİSEMİ AYARINDA BOZULMA GELİŞİYOR)
    - HİPERGLİSEMİK
    - HİPERGLİSEMİK
    - KARIŞIK
  - C TİPİ (ARALIKLI OLARAK ORTAYA ÇIKAN GLİSEMİ AYARI BOZUKLUĞU)
- 

ravenöz insülin verilmesinden sonra hızlı bir glisemi düşüşü izlenmektedir, bunu izleyen dönemde plazma glukoz düzeyi giderek yükselmektedir. Halbuki bizim olgumuzda intravenöz insülininden sonra plazma glukoz düşüşü sürmüştür. Bu bize başlıca iki noktayı düşündürmektedir : İnsülin otoantikorları bir rezervuar oluştururlar. Bu rezervuar bir taraftan insülin direncine yol açarken, diğer taraftan uygun olmayan zamanlarda insülin salınımına ve hipoglisemiye yol açar (1, 5,6). Olgumuzda glisemi düzeyinde düşmenin sürmesi böyle bir rezervuardan insülin salınımı olduğunu düşündürüyordu. Gliseminin giderek daha da düşmesine kontrregulatuvar hormon salgısı eksikliği de neden olabilirdi. Bu kesin olarak ekarte edilememekle birlikte hastada kontrregulatuvar hormon eksikliği bulgusuna rastlanmadı. Hasta hipogliseminin adrenerjik semptomlarını hissediyordu. Ayrıca hastamızda mental fonksiyon bozukluğu, gastroparezi, narkotik ilaç alışkanlığı ile Dawn ve Somogyi fenomenleri saptanmadı.

DM'lu hasta grupları arasında nadir tarif edilen BDM'un tedavisinde her zaman başarılı olunamamaktadır (1,6). (Tablo IV) Bu çoğu kez gerçek nedenin tesbit edilememesine bağlıdır (1,6). Literatürde çok nadir olarak bildirilen otoantikorlara bağlı BDM'ta, prednizolon ve sülfatlı insüline başarılı sonuçlar bildirilmektedir (1,7). BDM'lu bu olgumuzda biz de prednizolon tedavisi ile başarılı sonuçlar elde ettik.

Tablo IV : «Brittle» Diabetes Mellitusta Tedavi

- DİABETLİ HASTAYA UYGUN YAKLAŞIM VE HASTANIN EĞİTİMİ
- İNTRAVENÖZ İNSÜLİN TEDAVİSİ
- İNSÜLİNE PROTEAZ İNHİBİTÖRÜ İLAVESİ
- GÜNDE DÖRT DOZDA UYGULANAN KISA ETKİLİ İNSÜLİN TEDAVİSİ
- KONSANTRE İNSÜLİN KULLANIMI (500 Ü)
- SULFATLANMIŞ İNSÜLİN TEDAVİSİ
- GLUKOKORTİKOİD TEDAVİSİ
- İNSÜLİN DOZUNUN UYGUN BİÇİMDE AZALTILARAK SOMOGYI FENOMENİNİN ÖNLENMESİ

#### ÖZET

Sık hipoglisemi ve hiperglisemilerle yaşam kalitesi bozulan bir diabetli, bir «brittle» diabetes mellitus vakası kabul edilir. Burada sık hipoglisemi ve hiperglisemilerle yaşam kalitesi sürekli bozulan ve prednizolon tedavisi ile oldukça düzenli kan şekeri regülasyonu sağladığımız bir vakamızı sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler : diabetes mellitus, insülin antikoru

#### SUMMARY

##### A CASE OF BRITTLE DIABETES MELLITUS DUE TO INSULIN ANTIBODIES

Brittle diabetes has been identified as episodes of hypoglycemia or hyperglycemia which constantly disrupt a patient's life. This report describes a woman on conventional doses of insulin in whom high titers of insulin-binding antibodies caused brittle diabetes. Her brittle diabetes was successfully treated by prednisolon therapy besides insulin.

Key Words : brittle diabetes, insulin antibody

#### KAYNAKLAR

1. Davidson MR Kumar D Smith W : Successful treatment of unusual case of brittle diabetes with sulfated beef insulin, *Diabetes Care* 14 (11) : 1109, 1991.
2. Gill GV : The spectrum of brittle diabetes, *JR Soc Med* 85 (5) : 259, 1992.

3. Griffith DN Yudkin JS : Brittle diabetes in the elderly. *Diabetic Med* 6 (5) : 440, 1989.
4. Kurtz A : Insulin antibodies. *Textbook of Diabetes*, Pickup JC, Williams G, ed., 1991 Blackwell Scientific Pub, Oxford, sayfa : 397.
5. Pickup JC Williams G : «Brittle» diabetes mellitus. *Textbook of Diabetes*, Pickup JC, Williams G, ed., 1991, Blackwell Scientific Pub, Oxford, sayfa : 884.
6. Schade DS : Brittle diabetes : Pathogenesis and therapy. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus*, Rifkin H ve Porte D, ed., 1990, fourth edition, Elsevier, New-York, sayfa : 575.
7. Unger RH Foster WF : *Diabetes Mellitus*, Williams Textbook of Endocrinology, Wilson JD ve Foster WF, ed., 8th edition, 1992, WB Saunders Company, Philadelphia, sayfa : 1311.
8. Williams G Gill GV Pickup JC : «Brittle» diabetes, *BMJ* 303 : : 714, 1991