

# Yenidoğan Diyabeti

## NEONATAL DIABETES MELLITUS

Dr.Ayla GÜVEN\*, Dr.Peyami CİNAZ\*\*, Dr.Aysun BİDECI\*\*\*

\* Uz., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD,

\*\* Prof., Pediatrik Endokrinolog, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD,

\*\*\* Yrd.Doç., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD, ANKARA

### Özet

Yenidoğan diyabeti, hayatın ilk altı haftasında başlayan ve en az iki hafta süreyle insülin tedavisi gerektiren hiperglisemidir. Ketonemi ve ketonüri eşlik etmez. Geçici ve kalıcı olarak iki grupta görülür. Olguların büyük çoğunluğunu, geçici diyabetliler oluşturur. Hastaların izleminde, klinik bulgular düzelmez ve insüline ihtiyaç bir yıldan uzun devam ederse kalıcı diyabet tanısı konulur. Kız ve erkekler eşit oranda etkilenirler. Antiinsülin, adacık, glutamik asit dekarboksilaz antikorları saptanmaz. Uzun süreli izleminde diyabete bağlı komplikasyon görülmez.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan, Diyabet mellitus

T Klin Pediatri 2003, 12:199-205

### Summary

Neonatal diabetes mellitus is defined as hyperglycemia occurring during the first six weeks of life and requiring insulin therapy for more than two weeks. There is no ketonemia and ketonuria. Clinically, the condition can be separated as transient and permanent forms. Neonatal diabetes is called permanent when the hyperglycemia continues to require insuline treatment for more than one year. Autoantibodies are not found. There are no complications due to diabetes in the long term-follow-up.

**Key Words:** Neonatal, Diabetes mellitus

T Klin J Pediatr 2003, 12:199-205

Yenidoğan diyabeti, oldukça nadir görülür. Hayatın ilk altı haftasında başlayan ve en az iki hafta insülin tedavisi gerektiren hiperglisemidir. Ketonemi ve ketonüri genellikle yoktur. Bu hastalık konjenital diyabetes mellitus, pseudodiyabet, konjenital geçici diyabet ve infantil glikozüri adı ile de bilinmektedir (1,2). Hastalığı ilk kez 1852 yılında Kitselle kendi oğlunda tanımlamıştır (2).

Vakaların büyük çoğunluğu birkaç ay içinde kendiliğinden düzelmekte olup geçici yenidoğan diyabeti olarak adlandırılır. Oldukça az sayıda vaka da ise insülin tedavisi gerektiren hiperglisemi, bir yıldan daha uzun sürüp kalıcı diyabet gelişmekte, bu grup hastalık ise yenidoğanın kalıcı diyabeti olarak bilinmektedir (1,2).

Hastalığın klinik bulguları, geçici veya kalıcı olsun tüm vakalarda birbirine benzemektedir. Diyabetli bebekler, miadında ve genellikle düşük doğum ağırlıklı olarak doğarlar. Doğum asfiksisi

sıklıkla görülür. Ciltaltı yağ dokusu azalmıştır. Bakışları canlıdır (Tablo 1). Geniş fontanel, uçgen yüz, makroglossi, inguinal herni, omfalosel, umbilikal herni, sindaktili, mikrosefali, serebellar hipoplazi / agenezi hastalıkla birlikte bulunan nadir bulgulardandır (1-7). Hastalığın geçici yenidoğan diyabeti mi yoksa kalıcı mı olduğu takipler sırasında ortaya çıkmaktadır (8).

Yenidoğan diyabetinin, yenidoğan döneminde başlayan tip 1 diyabetten en önemli farkı, antiinsülin (AIA), adacık (ICA) ve Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorlarının olmayışdır (1-8) (Tablo 2).

### Yenidoğanın Geçici Diyabeti

Geçici yenidoğan diyabeti, insülin yapımının doğum sonrası düzelme gösteren gelişimsel bir hastalıktır. Yenidoğan diyabeti vakalarının yaklaşık %50-60'ını oluştururlar (9).

**Tablo 1.** Yenidoğan diyabetinin klinik özellikleri

1. Düşük doğum ağırlığı
2. Ciltaltı yağ dokusunda azalma
3. Doğum asfiksisine eğilim
4. Ağır dehidratasyon
5. Poliüri, polidipsi
6. İdrar yolu enfeksiyonu ve sepsise eğilim
7. Bulguların hayatın ilk altı haftasında görülmesi
8. En az iki hafta süreyle insülin tedavisi

**Tablo 2.** Yenidoğan diyabetinin laboratuvar özellikleri

1. Hiperglisemi
2. Glukozüri
3. Ketonüri yoktur
4. C-peptid ve IGF-1 düzeyleri düşüktür
5. Adacık (ICA), Antiinsülin ve GAD antikorları negatiftir
6. Glukagona C-peptid ve insülin cevabı azalmıştır
7. Kalıcı yenidoğan diyabetinde HbA1c düzeyi artmıştır

### *İnsidans*

Yenidoğan diyabetinin insidansı, sırasıyla Almanya'da 1/450000-600000 (8) İngiltere'de 1/400000 olarak saptanmıştır (1,2).

### *Etyopatogenez*

Hastalığın etyolojisi tam olarak anlaşılama-mıştır. Vakaların üçte birinde ailede Tip 1 diyabet öyküsü vardır (1,3,9,10). Kardeşler ve üvey kardeşlerde görülen ailevi vakalar bildirilmiştir (5,9). Anormal glukoz tolerans testi saptanan kadınların bebeklerinde yenidoğan diyabeti bildirilmişse de bu tip çocuklar genellikle geçici yenidoğan diyabete eğilimli değildirler (1).

Hastalığın etyolojisini aydınlatmada serebral malfonksiyon, annedeki hipoglisemi veya hiperglisemi, adrenokortikal bozukluklar ve hepatik sistemdeki geçici immatürite gibi hipotezler öne sürülmüştür (3).

Geçici yenidoğan diyabete yol açan genetik defektlerden ilki altıncı kromozomda babadan uniparental izodisomidir (yani altıncı kromozomun

yalnızca babadan geçmesi, anneden geçiş olmamasıdır). İkincisi ise, babalarında altıncı kromozomun uzun kolunda (6q23-24) dengesiz duplikasyonu (6.kromozomun 23-24. kısmının kromozom kaybına yol açmadan iki katına çıkması) olan çocukların, altıncı kromozomunda küçük ekstra segment bulunması ve bununla geçici diyabete neden olmasıdır (1,2,9,10).

Tip 1 diyabette koruyucu gen olarak bilinen beta zincirindeki 57. Pozisyondaki aspartat , geçici yenidoğan diyabeti olan bazı vakalarda gösterilememiştir (non-asp/non-asp) (11). Yine bazı vakalarda da DR2 homozigotluğu saptanmıştır (12).

Otopsielerde bu vakalarda pankreas adacık hücrelerinde sayıca anormallik tanımlanmamıştır ve yenidoğan pankreası üzerinde yapılan çalışmalarda bu hastalığın etyolojisinde cAMP nin (siklik adenozinmonofosfat) yol açtığı insülin salınımının maturasyonunda gecikme olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde, iki farklı mekanizma ile insülin salgılanabilir. Glukagon gibi adenilsiklazı uyaran hormonların cAMP yapımını artırması yoluyla yada teofilin ve kafein gibi fosfodiesterazı inhibe edip cAMP konsantrasyonunu arttıran maddeler insülin salınımını artırır (13). Yenidoğan diyabetinin etyolojisinde adenilat siklaz-cAMP sisteminin maturasyonunda gecikme olduğu, bunun da cAMP oluşumunu azaltarak insülin yapımının yetersizliğine neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca fosfodiesteraz aktivitesinde artma sonucunda cAMP yapımının azalarak insülin oluşumunu önlediği de etyolojide öngörülen nedenlerdendir (13).

Hayvan deneylerinde, pankreasın adacık morfolojisi, alfa ve beta hücrelerinin dağılımında anormallik saptanmadan, K-ATP kanallarındaki aşırı hiperpolarizasyon ile kanalların açık kaldığı ve sonuçta insülin salınımı olmadığı gösterilmiştir (14).

ZAC (zinc finger protein which regulates apoptosis and cell cycle arrest) / PLAGL 1 (pleomorphic adenoma of the salivary gland gene like 1) geni, paternal geçişli bir gen olarak, geçici yenidoğan diyabetinin gen bölgesinde (6q 24) gösterilmiştir. ZAC/PLAGL 1, bilinen en potent

insülin salgılatıcısı olan hipofizer adenil siklazı aktive eden polipeptid'in tip 1 reseptörünün transkripsiyonel düzenleyicisidir. ZAC / PLAGL 1 geninin, haritalandığı yer ve biyolojik özellikleri nedeniyle yenidoğanın geçici diyabetine neden olan gen olduğu düşünülmektedir (15).

### ***Klinik Bulgular***

Hastalığın başlangıcı ortalama hayatın ilk altı haftasında olmaktadır. Doğumdan hemen sonra saatler içinde başlayan vakalar yanında, altı haftaya kadar geciken vakalar da bildirilmiştir. Kız ve erkekler hastalıktan eşit olarak etkilenirler (1-5).

Bebeklerde hastalığın başlangıcı aniden ağır dehidratasyon ile olup kusma ve ishal öyküsü yoktur. Ozmotik diürece bağlı idrar miktarı artmış olup polidipsi belirgindir. Bu bebeklerde idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis sıklıkla görülür (1,2).

İntrakraniyal kanamalı bir bebekte hiperglisemi saptandığı gibi hiperglisemik yenidoğanlarda osmolarite fazlalığına bağlı intrakraniyal kanamalar da görülebilir (16).

### ***Laboratuvar Bulguları ve Tanı***

Hastalığın tanısı klinik bulguların yanı sıra rutin laboratuvar tetkiklerinde glikozüri ve hipergliseminin saptanmasıyla konulur. Kan glukoz düzeyi 200 ile 2000 mg/dl arasında değişir. Glukozun yükselişi çok hızlı olabilir. Ketonüri genellikle yoktur ve hafif ketonüri tanıyı ekarte ettirmez. İnsülin, C-peptid ve IGF-1 (insulin like growth faktör) düzeyleri bu bebeklerde diyabetik dönemde düşük bulunmuş ve klinik düzelme ile normale geldiği görülmüştür. Anabolik bir hormon olan insülinin intrauterin dönemde düşük olması bu hastalarda görülen düşük doğum ağırlığını açıklamaktadır (10,17).

HbA1c düzeyleri çalışılan bazı vakalarda normal bulunmuş (9), bazı vakalarda da % 24 kadar yüksek bulunmuştur (18). Hb F'in yenidoğan döneminde yüksek olması, HbA1c düzeyinin düşüklüğüne neden olabilir. Hastalarda hipoinsülinizm ve asidoza bağlı olarak hiponatremi ve hiperpotasemi de saptanabilir (4,5). Hastalarda plazma büyüme hormonu ve kortizol ve idrar katekolamin düzeyleri normal bulunmuştur (4).

ICA, GAD ve AIA negatiftir (3). Tanı klinik gidiş ve tekrarlanan glukagon uyarı testleri ile konulur (19). Bu testler ayrıca beta hücre fonksiyonlarını da gösterir. Glukagona, insülin ve C-peptid cevabı oldukça düşüktür. Klinik iyileşme ile cevaplar artmakta ve beta hücre fonksiyonlarında düzelme ve remisyon görülmektedir. İnsüline cevap veren süt çocuklarında, spontan iyileşme beklenirken, uzamış insülin ihtiyacı olan ve insüline cevap vermeyen hastalarda kalıcı yenidoğan diyabeti düşünülmeli ve pankreas agenezisi gibi altta yatan nedenler araştırılmalıdır (20-23).

### ***Ayırıcı Tanı***

İdrarında redüktan madde saptanan bir bebekte mutlaka galaktozüri veya laktozüri ekarte edilmelidir. Ağır prematüre vakalarında ve sepsisli bebeklerde de glukoz intoleransı görülebilir. Glukozüri, galaktozemi, tirozinosis ve Fanconi Sendromunda görülebilir. Glukozüri kadar hiperglisemi de yenidoğan diyabetinin tanısında önemlidir. Hiperglisemiye neden olan durumlar ayırıcı tanıda gözönünde tutulmalıdır (Tablo 3) (1,3).

### ***Tedavi***

Hastalığın tedavisi, hidrasyonun sağlanması, insülin tedavisi ve yakın gözlem şeklinde planlanmalıdır. Ağır dehidratasyonda, öncelikle 10 ml/kg izotonik serum fizyolojik bir saatte intravenöz gidecek şekilde verilir. Sıvı tedavisi yaparken günlük ihtiyaç 100 ml/kg deficit + 100ml/kg idame sıvı şeklinde hesaplanmalıdır. Hastalardaki elektrolit açığı da hesaplanıp, sıvı ve sodyum açığının yarısı ilk 8 saatte, geri kalanı 16 saatte verilmelidir.

**Tablo 3.** Yenidoğanlarda hiperglisemiye yolaçan durumlar

1. Metabolik Bozukluklar (Metil Malonik Asidüri, Alaninüri)
2. Glukoz ve Lipid İnfüzyonu (Özellikle çok küçük prematürelere)
3. Strese bağlı (cerrahi, anestezi, solunum distresi, hipoksi, intrakraniyal kanama)
4. İlaçlar (Glukokortikoidler, furosemid, kafein, teofilin, glukagon, betablokerler, adrenalin)
5. Enfeksiyonlar ( Sepsis, menenjit )

Potasyum eksikliği 48-72 saatte düzeltilmelidir (3-5).

İnsülin tedavinin temel taşıdır. İnsüline oldukça duyarlı olan bu bebeklere insülin küçük dozlar da ve sıklıkla verilmeli ve kan şekerindeki hızlı düşüş önlenmelidir. Kısa etkili insülin, doz başına 0.2-0.5 U/kg cilt altına uygulanmalı ve 4 saat aralıklarla doz tekrarlanmalıdır. Şayet ağır hiperglisemi ve dehidratasyon varsa insülin devamlı infüzyonla 0.025 ile 0.1 U/kg/ saat dozundan verilmelidir (3-6,12,18). Kan şeker düzeyi saatte 60-100mg/dl şeklinde yavaşça azaltılmalıdır.

Kan şekeri stabil hale geldikten sonra bebeğin önceki durumu da göz önüne alınarak kısa etkili insülin, orta etkili insüline değiştirilir ve genellikle iki dozda (0.6 U/ kg/gün) verilir (6). İnsülin uygulanması tip 1 diyabet vakalarındaki gibi yapılır. Bebekler insülin tedavisi alırken hipoglisemi yönünden yakından gözlemlenerek hastaneden çıkarılabilir. Ebeveynler diyabetli yenidoğanın bakımı konusunda bilgilendirilmelidir. Bazı bebekler ancak birkaç hafta insüline ihtiyaç gösterirler. Pankreas fonksiyonları düzeldikçe insülin ihtiyacı azalır. İnsüline ihtiyacın devam ettiğinin en iyi göstergesi, büyümesi ve beslenmesi için gerekli kalori verildiği halde bebeğin beklenen yeterli kiloyu alamamasıdır (1,3-6).

Geçici diyabeti olan bazı bebekler, pankreasın insülin salınımını uyaran (sülfonilüre) klorpropamid ile tedavi edilmişlerdir. Bu çalışmaya göre başlangıçtaki hiperglisemi önce insülin ile kontrol altına alınmış, insülin azaltılarak kesilirken klorpropamid dozu yavaş yavaş artırılarak 2 mg' dan 12 mg/gün'e çıkılmıştır (24).

Anne sütü ile beslenme sağlanmalıdır. İnsülin verilirken, anne sütü verilemezse bebek yapay mamalarla beslenmeli, dört-altı aylık olduğunda da düzenli ek gıda başlanmalıdır.(1,3)

### **Prognoz**

Yapılan çalışmalarda, vakaların %50'sinde yenidoğan diyabetinin geçici olduğu gösterilmiştir. Geriye kalan vakaların yaklaşık %20'sinde 7 ile 20 yıl sonra hastalık tekrarlamaktadır (13,14,25). Kalan %30'unda kalıcı yenidoğan diyabeti gelişmektedir (15). HLA-DR 3 ve DR 4'ün hastada göster-

rilmesi kadar hastalığın hayatın ilk ayından sonra başlaması da kalıcı diyabet için risk faktörüdür (12,18). Hastaların uzun süreli izlemlerinde büyümeleri ve psikomotor gelişmeleri genellikle etkilenmezken nadiren gerilik görülmektedir (1,8).

## **Yenidoğanın Kalıcı Diyabeti**

### **İnsidans**

Yenidoğan döneminde başlayan ve insülin ihtiyacı bir yıldan daha uzun süre oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Umman Sultanlığından yapılan çalışmada yıllık 100000 canlı doğum başına insidans 1.78 bulunurken (26), Almanya'da yapılan çalışmada 500000'de 1 bulunmuştur. Hastalığın insidansını 100000 canlı doğum için 2.2 olarak veren çalışmalar da vardır. (27)

### **Etyopatogenez**

Kalıcı yenidoğan diyabeti görülen hastaların %40'ında ailede diyabet öyküsü vardır. Hastaların %21'inde kardeşlerde de aynı hastalık görülmüştür (3).

Yenidoğan diyabetinde, tip 1 diyabet ile ilişkili otoimmün fenomenlerle birliktelik gösterilememiştir. Hastalarda ICA, AIA ve GAD antikorları negatiftir (1,2,20,23,26-28). HLA DR3 ve DR4 ilişkisi yoktur. İnsülin promotör faktör (IPF-1) farelerde pankreasın gelişiminde çok önemlidir. Stoffers ve ark. pankreas agenezisi olan bir çocukta IPF-1 geninde delesyon göstermişlerdir (29).

Pdx-1 genindeki homozigot mutasyonlar, pankreas agenezisi ve konjenital diyabete neden olmaktadır (29).

Kromozom 7q32 'de yer alan Pax-4 genindeki mutasyon farelerde beta hücre agenezisi ve alfa hücre hipoplazisine neden olmuştur (30).

Kalıcı diyabeti olan bebeklerin ailelerinde tip 1 diyabet insidansında artma bulunmuştur. Nadir vakalarda tip 1 diyabet vakalarında görülmeyen ve insülin rezistansını gösteren psödo akantosis nigrikans saptanmış ve HLA DR2'ye sahip bu bebeklerde hiperglisemi daha yüksek insülin dozu (1.25 – 1.4 U/kg/ gün) ile kontrol altına alınmıştır (26).

Yenidoğan döneminde başlayan diyabetin muhtemel nedenleri pankreas disgenezisi ve tip 1 diyabetdir (21-23,26). Pankreas disgenezisi hafif hipoplaziden agenezise kadar değişen derecelerde görülen fonksiyonel gelişimsel anomalidir. Hafif vakalar “tesadüfi hiperglisemi” veya çocukluk çağının hafif hiperglisemisi olarak, çocuğun geçirdiği enfeksiyonlar sırasında saptanır. Poliüri, polidipsi, polifaji gibi olağan semptomlar yoktur ve hiperglisemi akut enfeksiyon düzeldikten sonra görülmez. SGA bulguları olmayan ve acil insüline ihtiyaç göstermeyen vakalar, yenidoğan diyabetinden çok hafif pankreas hipoplazisini düşündürürler (26). Orta dereceli pankreas disgenezisi olan vakalar, çocukluk çağında geçici diyabet olarak daha sonra da kalıcı diyabet gelişmesi ile kendilerini gösterirler (21). Ağır pankreas disgenezisi vakaları oldukça nadirdir (22,23). Ya pankreas agenezisi ya da yenidoğanın kalıcı diyabeti olarak bulgu verir. Bu bebeklerde genellikle birlikte konjenital anomaliler bulunur ve yenidoğan döneminde hastalar kaybedilir. Pankreas hipoplazisi veya agenezisi olan vakalarda ayrıca ekzokrin pankreas yetersizliği ilerleyen yaşlarda çıkar (22,23).

Pankreasın histopatolojik bulguları bu vakalarda klasik vakalardan farklıdır. Pankreasta insülin ve glukagon içeren hücre görülmemiştir (31).

Kalıcı yenidoğan diyabetini çocukluk çağı tip 1 diyabetinden ayıran özellikler (3,20,21,25-27,31,32):

- 1-Otoimmün hastalıklar genellikle eşlik etmez
- 2-Konjenital enfeksiyonlar ve geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü hastalarda saptanmaz.
- 3-ICA, GAD ve AIA negatiftir.
- 4-Bazı vakalarda diyabete rezistansı sağlayan HLA-DR 2 alleli görülmüştür.
- 5-Pankreasta insülin ve glukagon içeren hücre görülmez.

### ***Klinik Bulgular***

Geçici yenidoğan diyabetindeki aynı bulgular gözlenir ve klinik izlemleri ile kalıcı olduğuna karar verilir. Pankreas disgenezisi olan vakalarda ekzokrin pankreas yetmezliği bulgulara eşlik edebilir.

### ***Labotaratuvar Bulguları***

Glukozüri, hipergliseminin en iyi göstergesi olup tüm hastalarda görülür. Ketonüri genellikle görülmezken (26,34), nadir vakalarda bildirilmiştir (23,33). Pankreas hipoplazisi veya agenezisi olan hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliğine ait bulgular da görülür. Hastaların gaita yağ atımları oldukça artmıştır (20). Fekal triptik aktivite negatiftir. Amilaz ve lipaz düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşüktür (22).

Hb A1c düzeyi geçici yenidoğan diyabetinin tersine artmıştır (21,23,29). Tekrarlanan intravenöz tolbutamid tolerans testinde (29) ve çalışılan vakalarda C-peptid düzeylerinin azaldığı görülmüştür (3,33,34). Uyarılmış plazma kortizol ve büyüme hormonu düzeyleri yeterlidir(29). Tip 1 diyabetlilerde görülen arjinine abartılı glukagon cevabı hastalarda görülmez. Bu hastalarda glukagon cevabı düşüktür (21).

### ***Tanı ve Ayırıcı Tanı***

Pankreas disgenezisinin tanısı pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarının beraberince incelenmesi ile konulur. Bu infantlar geçici yenidoğan diyabetlilere benzer şekilde düşük doğum ağırlıklı olup, hayatın ilk birkaç haftasında glukozüri ve hiperglisemi görülür. Diabetik ketoasidoz batıda nadir görülürken Asyalı çocuklarda oldukça sıktır. C peptid sekresyonu hastalığın başlangıcında ya yoktur veya azalmıştır (1,21,26,27,29,33,34).

Bu bebeklerde hastalığın tanısını koymada, insüline olan ihtiyacın ısrarla sürmesi, glukagona insülinin subnormal cevabı, anormal gaita yapma ve artmış kalori alımına rağmen kilo alamama ve insülinle kan şekerinin düşürülebilmesi gibi bulgular yardımcıdır (21,23,26,29). Ekzokrin yetersizliği göstermede gaitada yağ varlığı, 72 saatlik gaita yağ denge çalışmaları, serum immunoreaktif tripsinojen, fekal kimotripsin veya elastaz ve bentiramide testi kullanılır.

Persistan hiperglisemi (>200 mg/dl) diyabetin tanısını koydurur ve uygun tedavinin yapılması sağlanır. Bununla beraber süt çocuklarında görülen her hipergliseminin anormal hücre fonksiyonlarına bağlı olmadığı unutulmamalıdır. İntravenöz glukoz ve lipid infüzyonları, enfeksiyonlar ve ilaçlar (ö-

zellikle, metilksantinler, diüretikler glukokortikoidler, betablokerler, epinefrin ve glukagon) yenidoğan döneminde hiperglisemiye yol açan nedenlerden olup mutlaka araştırılmalıdır. Küçük prematürel ve doğum ağırlığı 2500 gram'ın altında olan bebeklerde hipergliseminin daha fazla görüldüğü unutulmamalıdır. Feokromasitoma ve bazı primer SSS tümörleri de hiperglisemiyle birlikte görülebilir (Tablo 3). Pankreatik disgeneziste görülen malabsorbsiyon kistik fibrozis ve çölyak hastalığında da görülebilir (1,3).

### ***Komplikasyonlar***

Pankreas disgenezisi olan hastalarda diyabetin komplikasyonlarından ayrıca yağda eriyen vitamin ve besin eksikliğine bağlı ağır protein-kalori eksikliği ve büyüme geriliği görülür. Kalıcı diyabetin 20 yıldan uzun süren izlemlerinde birkaç komplikasyon görülmüştür. Nadiren eklem kısıtlılığı (21) ve konuşmada gerilik (34) bildirilmiştir. Yenidoğan dönemindeki kalıcı diyabetin komplikasyonları büyük çocuklara benzer şekilde olup; akut devrede ketoasidoz, hipoglisemi, insülin allerjisi, enfeksiyonlara yatkınlık gözlenir. Subakut devrede büyüme geriliği, osteopeni, pubertede gecikme, lipodistrofi, uzun devrede ise retinopati, nefropati, nöropati ve katarakt en sık görülen komplikasyonlardır (1,26,32).

### ***Tedavi***

Başlangıçta, hipergliseminin tedavisi geçici yenidoğan diyabetine benzer. Bebeğin beslenmesi sağlanmalıdır. Herhangi bir özel diyet gereksiz olup evde hazırlanan yiyecekler verilmelidir. Bebeğin alacağı kalori büyümesi için yeterli olmalıdır (1,3).

Pankreatik disgenezis vakalarında, ekzokrin yetersizliğin tedavisi için diyetle yeterli yağ alımı yanında optimal pankreas enzimi de verilmelidir. Verilecek enzimin miktarı konusunda gaitanın içeriği ve sıklığı yanında kilo alımı ve boy büyümesi de kullanılabilir. Hastaların diyetleri yağda eriyen vitaminlerden özellikle A ve E 'yi yeterli miktarda içermelidir. Diğer vitaminler ve eser elementler de verilmelidir. Protrombin zamanı, parsiyal tromboplastin zamanı ve yağda eriyen vitamin düzeyleri aralıklı olarak ölçülmeli ve yeterli destek sağlanmalıdır (1,26).

### **Yenidoğan Diyabetinin Eşlik Ettiği Diğer Durumlar**

Yenidoğan diyabeti (celiac) glutene duyarlı enteropati (36), metilmalonik asidüri, alaninüri ile (3) birlikte görülmüştür.

Yenidoğan diyabeti bazı sendromlarda yer aldığı gibi bazı dismorfik bulgularla da birarada görülebilir:

**1-Wolcott-Rallison sendromu:** multiple epifizyal veya spondiloefizyal displaziler, ilerleyici böbrek yetmezliği veya glomerulonefrit (20,37).

**2-Ayrıca makroglossi, geniş fontanel, hipospadias, umbilikal ve inguinal hernilerle birlikte telikleri tanımlanmıştır(2,4).**

**3-Yenidoğan diyabeti ile birlikte serebellar hipoplazi ve agenezi vakaları da bildirilmiştir.** Bu vakalardan ikisi kardeş olup her üçünde de düşük doğum ağırlığı, mikrosefali, üçgen yüz, küçük çene, düşük ve malforme kulaklar, burun kökünde basıklık, eklemlerde katılık ve talipes deformitesi görülmüştür. Üçü de kız olan bu bebekler yenidoğan döneminde kaybedilmişlerdir (6).

**4-Fosforibozilpirofosfat sentetaz hiperaktivitesi,** nadir görülen X'e bağlı geçiş gösteren bir durum olup, kalıcı diyabet ve hiperürisemi ile birlikte tanımlanmıştır (7).

**5-Ayrıca konjenital pankreas agenezisi ile birlikte kalıcı diyabet ve ekzokrin pankreas yetersizliği vakaları da bildirilmiştir (22,23,31,38).**

**6-Hiperglisemi ve hipergalaktozeminin birlikte görüldüğü bir vakada,** glukozüri ve galaktozüri de saptanmış ancak olay geçici olduğundan Fanconi-Bickel sendromu düşünülmemiştir. Fanconi-Bickel sendromunda, Glut-2 genindeki defekt sonucu glukoz ve galaktozun kullanımı bozulmakta, vakalarda karaciğer ve böbreklerde glikojen birikimi olmaktadır. (39)

**7-Yenidoğan diyabeti ile enteropati, trombositopeni ve endokrinopati'nin (Hipotiroidi, paratiroid hormon direnci) birlikte görüldüğü üç kardeş vaka bildirilmiş, hastaların üçünün de erkek olması nedeniyle X'e bağlı genetik geçiş düşünülmüş, vakaların ikisi yenidoğan döneminde birisi süt çocukluğu döneminde kaybedilmişlerdir (40).**

**KAYNAKLAR**

1. Menon PSN, Khatwa UA. Diabetes Mellitus in Newborns and Infants. *Indian J Pediatr* 2000; 67 : 443-8.
2. Shield JPH. Neonatal Diabetes: New insights into Aetiology and Implications. *Horm Res* 2000; 53 (suppl 1): 7-11.
3. Fösel S. Transient and permanent neonatal diabetes. *Eur J Pediatr* 1995; 154:944-8.
4. Dacou-Voutetakis C, Anagnostakis D, Xanthou M. Macroglossia, Transient Neonatal Diabetes Mellitus and Intrauterine Growth Failure: A New Distinct Entity?. *Pediatrics* 1975; 55:127-31.
5. Ferguson AW, Milner RDG. Transient Neonatal Diabetes Mellitus in Sibs. *Arch Dis Child* 1970;45: 80-3.
6. Hoveyda N, Shield JPH, Garrett C, et all. Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis: report of a new recessive syndrome. *J med Genet* 1999; 36:700-4.
7. Cristen HJ, Hanefeld F, Duley JA, Simmonds. Distinct neurological syndrome in two brothers with hyperuricaemia. *Lancet* 1992; 340: 1167-8.
8. von Mühlendahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Eng J Med* 1995; 333: 704-8.
9. Cave H, Polak M, Drunat S, Denamur E, Czernichow P. Refinement of the 6q Chromosomal Region Implicated in Transient Neonatal Diabetes. *Diabetes* 2000; 49:108-13.
10. Temple LK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shields JP. Transient Neonatal Diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1359-66.
11. Shield JPH, Howell WM, Temple IK. Neonatal Diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:1045-6.
12. Shield JPH, Baum JD. Transient neonatal diabetes and later onset diabetes: a case of inherited insulin resistance. *Arch Dis Child* 1995; 72: 57-7.
13. Pagliara AS, Karl IE, Kipnis DB. Transient neonatal diabetes: delayed maturation of the pancreatic beta cell. *J Pediatr* 1973; 83: 97-100.
14. Koster JC, Marshall BA, Ensor N, Corbett JA, Nichols CG. Targeted overactivity of beta cell K(ATP) channels induces profound neonatal diabetes. *Cell* 2000 17; 100:645-54.
15. Kamiya M, Judson H, Okazaki Y, Kusakabe M, Muramatsu M, Takada S, Takagi N, Arima T, Wake N, Kamimura K, Satomura K, Hermann R, Borthron Dt, Hayashizaki Y. The Cell cycle control gene ZAC/ PLAGL 1 is imprinted- a strong candidate gene for transient neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2000; 12 (9): 453-60.
16. Manzar S. Neonatal diabetes and severe intracerebral haemorrhage. *Arch Dis Child fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F77-F78.
17. Hill DJ, Miller RDG. Insuline as a growth factor. *Pediatr Res* 1985 ; 19: 879.
18. Weimerskirch D, Klein DJ. Recurrence of insulin-dependent diabetes mellitus after transient neonatal diabetes : a report of two cases. *J Pediatr* 1993; 122:598-600.
19. Blethen SI, White NH, Santiago JV, Daughaday WH. Plasma somatomedins, endogenous insuline secretion, and growth in transient neonatal diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 144-7.
20. Shield JPH, Gardner RJ, Waldsworth EJK, Whiteford ML, James RS, Robinson DO, Baum JD, Temple IK. Aetiopathology and genetic basis of neonatal diabetes. *Arch Dis Child* 1997; 76: F39-F42.
21. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Toskes PP, Andres J, Rosenbloom AL. Congenital pancreatic hypoplasia: A syndrome of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. *J Pediatr* 1986; 109: 465-8.
22. Dodge JA, Laurence KM. Congenital absence of islets of Langerhans. *Arch Dis Child* 1977; 52: 411-3.
23. Wright NM, Metzger DL. Permanent Neonatal Diabetes Mellitus and Pancreatic Exocrine Insufficiency Resulting From Congenital Pancreatic Agenesis. *AJDC* 1993; 147: 607-8.
24. Kuna P, Addy DP. Transient neonatal diabetes mellitus. *Am J Dis Child* 1979; 133: 65-6.
25. Vanelli M, De Fanti A, Cantoni S, Chiari G. Transient neonatal diabetes mellitus: a relapse after 10 years of complete remission. *Acta Diabetol* 1994;31: 116-8.
26. Soliman AT, Elzalabany MM, Bappal B, AlSalmi I, Silva V, Asfour M. Permanent neonatal Diabetes Mellitus: Epidemiology, Mode of Presentation; Pathogenesis and Growth. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 363-73.
27. Bappal B, Raghupathy P, de Silva V, Khusaiby SM. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 80: F209-212.
28. Gottschalk ME, Schatz DA, Clare- Salzler M, Kaufman DL, Ting GS, Geffner ME. Permanent Diabetes without Serological Evidence of Autoimmunity after Transient Neonatal Diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1273-6.
29. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in human IPF-1 coding region. *Nat Genet* 1997; 371:606-9.
30. Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P. The Pax 4 gene is essential for differentiation of insulin-producing  $\beta$  cells in the mammalian pancreas. *Nature* 1997; 386: 399-402.
31. Jonas MM, Bell MD, Eidson MS, Koutouby R, Hensley GT. Congenital Diabetes Mellitus and Fatal Secretory Diarrhea in Two Infants. *J Pediatr* 1991; 13: 415-25.
32. Dorch H. Permanent neonatal diabetes mellitus : lack of diabetic complications after a 20- year follow up. *Eur J Pediatr* 1992; 151:151.
33. Knip M, Koivisto M, Kaar M-L, Puukka R, Kouvalainen K. Pancreatic islet cell function and metabolic control in an infant with permanent neonatal diabetes. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72:303-7.
34. Widness JA, Cowett RM, Zeller WP, Susa JB, Rubenstein AH, Schwartz R. Permanent neonatal diabetes in an infant of an insuline-dependent mother. *J Pediatr* 1982; 100:926-9.
35. Greenwood RD, Traisman HS. Permanent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1971; 79: 296-8.
36. Hattevig G, Kjellman B, Fallström SP. Congenital permanent diabetes mellitus and celiac disease. *J Pediatr* 1982;101: 955-7.
37. Wolcott CD, Rallison ML. Infancy-onset diabetes mellitus and multiple epiphyseal dysplasia. *J Pediatr* 1972; 80:292-7.
38. Peake JE, Mc Crossin RB, Byrne G, Shepherd R. X-linked immune dysregulation, neonatal insulin dependent diabetes, and intractable diarrhoea. *Arch Dis Child* 1996; 74: F195-F199.
39. Kentrup H, Altmüller J, Pfaffle R, Heimann G. Neonatal diabetes mellitus with hypergalactosemia. *Eur J Endocrinol* 1999, 141: 379-81.
40. Levy-Lahad E, Wildin R. Neonatal diabetes mellitus, enteropathy, Thrombocytopenia, and endocrinopathy: Further evidence for an X-linked lethal syndrome. *J Pediatr* 2001; 138:577-80.

**Geliş Tarihi:** 20.07.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Ayla GÜVEN  
Gazi Üniversitesi Gazi Hastanesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
Beşevler, ANKARA