

# Tip 1 Diyabette 33 Ay Remisyon: Erken Tanı mı, Uzun Balayı mı?

## 33-Month Remission of Type 1 Diabetes: Early Diagnosis or Long Honeymoon?

Gülay CAN YILMAZ,<sup>a</sup>  
Cengiz KARA,<sup>a</sup>  
Eda ÇELEBİ BİTKİN,<sup>a</sup>  
Murat AYDIN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Endokrinolojisi BD,  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Samsun

Yazışma Adresi/Correspondence:

Gülay CAN YILMAZ  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Çocuk Endokrinolojisi BD, Samsun,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drglycn@gmail.com

**ÖZET** Yeni tanı alan Tip 1 Diyabetli hastaların bir kısmı insülin gereksiniminin çok azaldığı ya da hiç olmadığı balayı olarak da adlandırılan geçici bir remisyon dönemine girebilirler. Remisyon süresini etkileyen birçok faktör vardır. Olgumuz bir üst solunum enfeksiyonu sırasında tesadüfen kan şekeri 201 mg/dl saptanarak diyabet tanısı aldı. Ancak olgunun diyabetle uyumlu semptomları yoktu ve HbA1c değeri %5,7 idi. İnsülin tedavisi altında hızla remisyonla girdi, 6. ayda tedavi tamamen kesildi ve bu balayı dönemi 33 ay devam etti. Olgumuzun klinik seyri tesadüfen erken tanı alan tip 1 diyabet hastalarında uzun süren remisyon döneminin aslında asemptomatik prediyabet dönemini de kapsıyor olabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 1 diyabet, remisyon dönemi

**ABSTRACT** Some of newly diagnosed patients with type 1 diabetes can enter a temporary remission period, also called honeymoon period, that the need for insulin is very low or absent. Many factors can affect the duration of remission period. Our patient's blood glucose was incidentally detected 201mg/dl during upper respiratory infection and he received a diagnosis of diabetes. However, the patient did not have any symptom of diabetes and his HbA1c was %5.7. He quickly went into remission under insulin treatment and the treatment was discontinued completely at 6 months. This honeymoon period lasted for 33 months. Clinical course of our case subject suggests that among the patients diagnosed incidentally and early with type 1 diabetes, the long-lasting remission period may actually cover the asymptomatic pre-diabetes stage.

**Key Words:** Type 1 diabetes, remission period

**Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(Suppl):S51-S55**

**T**ip 1 diyabet (T1D) otoimmün bir süreç sonrasında beta hücre harabiyeti ve insülin eksikliği ile ortaya çıkan, hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır.<sup>1</sup> Klinik bulgular ortaya çıkmadan yıllar önce süreç başlar ve çeşitli tetikleyicilerin de etkisi ile ilerler. Yeni tanı T1D hastalarında insülin tedavisinin başlanması ile beta hücre fonksiyonları kısmen düzelir, insülin direnci geriler ve insülin ihtiyacı azalır.<sup>2,3</sup> Hasta, balayı dönemi olarak da adlandırılan remisyon dönemine girer.<sup>1</sup> Bu yazıda enfeksiyon hastalığı sırasında tesadüfen hiperglisemi saptanarak diyabet tanısı konulan ve uzun süre insülin tedavisi verilmeden izlenen bir olguyu sunarak, balayı sürecini etkileyen faktörleri gözden geçirmek ve erken tanının rolünü vurgulamak istiyoruz.

## OLGU SUNUMU

Dört yaş on bir aylık erkek hasta bir haftadır devam eden öksürük ve ateş nedeniyle başvurduğu merkezde hiperglisemi saptanması nedeniyle hastanemiz acil polikliniğine yönlendirildi. Hasta üç hafta önce sık idrara çıkma nedeniyle idrar yolu enfeksiyonuna yönelik tedavi almıştı. Ancak poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi diyabetle uyumlu semptomları yoktu. Olgumuz miadında 3750 g olarak doğmuştu. Baba 44, anne 31 yaşında ve sağlıklı idiler. Aralarında akrabalık bulunmuyordu. Anneanne 45 yaşında diyabet tanısı almıştı. Tanı aldığı dönemde oral anti-diyabetik ilaç başlanmış ancak sonrasında tedavi durdurulmuştu.

Fizik muayenede boy 110 cm (57 p), ağırlık 20 kg (72 p) ve vücut kitle indeksi 16,5 kg/m<sup>2</sup> (75 p) idi. Sistemik muayenesinde patolojik bulgu yoktu. Genitoüriner sistem muayenesinde testis hacimleri 2/2 ml, pubik kıllanması yoktu.

Başvuruda kan şekeri 201 mg/dl saptanan hastanın asidozu yoktu. İdrar ve kan ketonu negatif idi. Hastaya 0,8 U/kg/gün dozunda regüler insülin tedavisi başlandı. Takibinde 0,3 U/kg/gün dozunda sabah-akşam karışım 70/30 insülin tedavisi ile taburcu edildi. Tedavi başlangıcında HbA1c %5,7 idi. Takiplerinde hipoglisemi atakları saptanarak insülin dozu giderek azaltıldı ve takibin 6. ayında tedavi durduruldu. Bu dönemde açlık glikozu 65 mg/dl, açlık insülin <2 µU/mL ve C-peptid 0,22 ng/mL (0,9-7,1) iken HbA1c %6,2 saptandı. Tanının doğrulanması amacıyla hastaya oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. OGTT'nin 2. saatinde kan şekeri 301 mg/dl ve insülin 60,8 µU/mL idi. Adacık antikoruna zayıf pozitif, glutamik asit dekarboksilaz antikoruna (anti-GAD) 4,38 IU/mL (0-10) saptanması üzerine hasta balayı döneminde T1D olarak kabul edildi. Tedavisiz izleme devam edildi. İki yıllık izleminde HbA1c değerleri %5,3-6,6 arasında seyretti.

Hastanın enfeksiyon hastalığı sırasında tesadüfen tanı almış olması ve tedavisiz izlem süresinin uzaması T1D dışı bir diyabet olasılığını düşündürdü. Ailede sadece anneanne diyabeti, fakat hastamızda denovo bir mutasyon ile gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (maturity onset diabetes of young-MODY) olabilirdi. Anti-GAD negatif

ve adacık antikorunun kalitatif olarak zayıf pozitif olması (yanlış pozitiflik ihtimali) bizi MODY araştırmasına yöneltti. En sık gözlenen tipler olan MODY tip 2 (glukokinaz) ve tip 3 (HNF1a) için mutasyon analizleri yapıldı. Ancak mutasyon saptanmadı.

Tanının ikinci yılında kan şekeri değerlerinin yükselmesi ile birlikte HbA1c ilk kez %7'nin üzerine (%7,34) çıktı. Bazal insülin (glarjin) ile tedaviye yeniden başlandı. Üç ay sonra hızlı etkili insülin (lispro) eklenerek yoğun insülin rejimine geçildi. İnsülin ihtiyacı tanı konulmasından sonraki 33. ayda 0,5 U/kg/gün üzerine çıkan hastanın balayı döneminin sona erdiği kabul edildi.

## TARTIŞMA

Olgumuz diyabet semptomları olmadan enfeksiyon sırasında tesadüfen erken tanı alması ve remisyon döneminin 33 ay kadar uzun sürmesi nedeniyle T1D'nin nadir bir örneğidir.

T1D remisyon dönemi eskiden sadece insülin dozları üzerinden tanımlanırken günümüzde HbA1c kriteri de eklenmiştir.<sup>4-6</sup> Uluslararası çocuk ve ergen diyabet derneği (ISPAD,2014) kılavuzu parsiyel remisyonu insülin ihtiyacının 0,5 U/kg/gün'den az ve HbA1c'nin %7'den düşük olduğu dönem olarak tanımlar.<sup>7</sup> T1D hastalarında tanı anında ketoasidoz, tanı yaşı, C-peptid seviyesi, puberte gibi faktörlerin remisyon süresini etkileyebileceği bildirilmekle birlikte bu konuda bir görüş birliği yoktur.<sup>8-11</sup>

ISPAD kılavuzunda diyabet 6 evrede değerlendirilmiştir.<sup>7</sup> Bu 6 evre Tablo 1'de özetlenmiştir. ISPAD diyabet evrelemesine göre olgumuz 3. evre prediyabet döneminde tanı almıştır. Literatürde balayı süresini tanımlayan çalışmalar ise klinik diyabetin başladığı evreyi esas almaktadır. Bu bakış açısından, hastamızdaki 33 aylık uzun balayı döneminin prediyabet dönemini de kapsadığı düşünülebilir.

Aslında, T1D'nin patofizyolojik doğal seyri geleneksel olarak 5 evreye ayrılır.<sup>1</sup> Şekil 1'de gösterildiği üzere, ilk evre beta hücre rezerv ve fonksiyonlarının normal olduğu evredir. Genetik olarak yatkın kişilerin tetikleyici etmenler ile karşılaşması ve otoantikörlerin oluşması ile 2. evre başlar. Bu

**TABLO 1:** ISPAD kılavuzuna göre Tip 1 diabetes mellitus evreleri.

Evre 1	Otoimmünite (+), disglisemi (-), asemptomatik
Evre 2	Otoimmünite (+), disglisemi (OGTT de bozuk glukoz toleransı ya da bozulmuş açlık glikozu) (+), asemptomatik
Evre 3	Otoimmünite (+), diyabetik OGTT (+), diyabetik AKŞ (+), asemptomatik
Evre 4	Yeni tanı semptomatik tip 1 diyabet
Evre 5	Tip 1 diyabet
Evre 6	Uzun dönem komplikasyon geliştirmiş Tip 1 diyabet

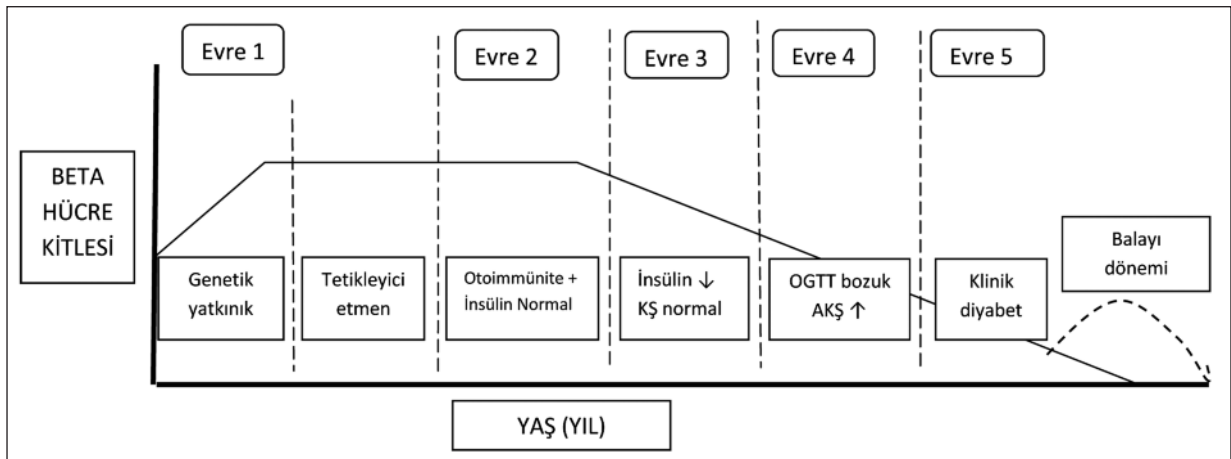
dönemde insülin salınımı halen normaldir. İnsülin salınımının azaldığı ancak kan glikozunun normal sınırlarda tutulabildiği dönem evre 3 olarak tanımlanır. Evre 4’de OGTT yanıtları bozulur ve açlık kan şekerleri yükselmeye başlar. Evre 2-4 prediyabet dönemi olarak kabul edilirken semptomların başlamasıyla klinik diyabet evresine geçilir.

Hastamız poliüri, polidipsi ve kilo kaybını içeren tipik semptomların gelişmesi ile birlikte, yüksek HbA1c ile daha sonraki bir zamanda tanı almış olsaydı beta hücre kaybı daha fazla olacak ve muhtemelen balayı dönemi de daha kısa sürecekti. Dolayısıyla olgumuzun klinik seyri asemptomatik dönemde tanı konulan T1D olgularının klinik diyabet döneminde tanı alanlara göre daha uzun süre balayı yaşayabileceğine işaret etmektedir.

T1D’de balayı dönemi insülin tedavisi başladıktan sonra beta hücrelerinde gerçekleşen geçici bir yenilenme dönemini ifade eder. Parsiyel remisyon sık görülen bir durum iken insülin ihtiyacının

tamamen ortadan kalktığı ve metabolik kontrolün insülin tedavisi olmadan devam ettirilebildiği tam remisyon daha nadirdir.<sup>8,9,12</sup> Hastaların yaklaşık %80’i parsiyel remisyona girerken, %5’inden azında tam remisyon saptanır.<sup>1,7</sup> ISPAD kılavuzunda özellikle otoantikörlerin negatif olduğu durumlarda tanıdan beş yıl sonra halen insülin ihtiyacı olmaması ve uyarılmış C-peptid değerlerinin 200 pmol/L’den yüksek olması halinde hastanın T1D dışı diyabet açısından değerlendirilmesini önerilmektedir.<sup>13</sup> Remisyon sürecinde en düşük insülin dozları ve HbA1c seviyeleri genelde tanıdan sonraki 3-6 ay içinde gözlenir.<sup>1</sup> Parsiyel remisyon oranının %69 saptandığı bir çalışmada; tanıdan sonraki ilk ayda %39 olan remisyon oranı, 3. ayda %74’e yükselirken 6. ayda %55, 12. ayda %10 bulunmuştur. Remisyon süresi ise ortalama 7,2 ay olarak bildirilmiştir.<sup>9</sup> Diğer bir çalışmada da remisyon süresi ortalama 9,2 ay ile bir yılın altında saptanmıştır.<sup>13</sup> Tüm bu bilgiler ışığında, olgumuzun olağan sürelerin üzerinde uzun bir balayı dönemi yaşadığı değerlendirilebilir. Üstelik bu sürecin büyük bölümü hastaların yaklaşık %1 ila 3 kadarcında gözlemlendiği bildirilen insülin ihtiyacının olmadığı tam remisyon sürecidir. Bu durum da hastanın prediyabet döneminde henüz beta hücre rezervleri korunmuş iken tanı aldığı savını desteklemektedir.

T1D patofizyolojisi incelendiğinde Şekil 1’de bahsedilen evreleme “doğrusal beta hücre azalması” hipotezini yansıtmaktadır. Diğer bir hipotez ise di-

**ŞEKİL 1:** Tip 1 diabetes mellitus doğal seyri ve evrelemesi.

yabeti “relapsing-remitting” hastalık olarak tanımlar. Relaps dönemleri beta hücre rezervinin azaldığı dönemi tanımlar iken remisyon dönemleri beta hücrelerinin rejenerasyon kapasitesini yansıtır. Balayı evresinin de beta hücrelerinin çoğalma kapasitesinden kaynaklandığı düşünülebilir.<sup>14</sup> Olgumuzun prediyabet döneminde olması, dolayısı ile beta hücre rezervinin daha iyi durumda olması beta hücre rejenerasyonunun daha uzun sürmesine ve remisyon süresinin uzamasına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Remisyon dönemini etkileyen en önemli faktörler hastanın başvuru anındaki metabolik durumudur. Başvuru anında ağır diyabetik ketasidoz, yüksek HbA1c, düşük C-peptid seviyeleri, antikor pozitifliği, yaş ve cinsiyet balayı dönemini etkileyen durumlar olarak ileri sürülmektedir. Ancak bu konuda görüş birliği yoktur.<sup>8-11</sup> Remisyona etki eden durumların değerlendirildiği bir çalışmada diyabetik ketoasidozu olmayan olguların %100’ü; hafif ve orta ketoasidozda olan olguların yaklaşık %85’inde remisyon saptanırken ağır ketoasidozla başvuranların sadece %19’u balayı dönemine girmiştir. Yine aynı çalışmada semptomlar ile hastaneye başvuru arasındaki süre ne kadar uzunsa remisyon oranı o derece fazla saptanmıştır.<sup>8</sup> Hastamızda da tesadüfen saptanan ılımlı hiperglisemiler, ketoasidozunun olmayışı ve ölçülebilir C-peptid seviyeleri bu faktörlerin uzun süreli tam remisyonunda etkin olduğunu düşündürmektedir.

T1D başlangıç yaşı ve remisyon oranları arasındaki ilişki genel olarak tartışmalıdır.<sup>9-11</sup> Abdul-Rasoul ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6-12 yaş grubundaki remisyon oranı %76, 3-5 yaş arasında %68 iken 3 yaşın altında tanı alan hiçbir has-

tada remisyon saptanmamıştır.<sup>9</sup> Bir diğer çalışmada da 5 yaş altı grup ve pubertedeki grubun remisyon oranları 5-12 yaş grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Küçük yaş grubunda remisyonun oranlarının düşük olması sürecin bu hastalarda daha hızlı ilerlemesi, DKA oranlarının yüksek, C-peptid seviyelerinin daha düşük olması ile açıklanırken adölesan gruptaki remisyon oranlarının düşüklüğü ise pubertedeki insülin ihtiyacının daha yüksek olması ile açıklanmıştır.<sup>11</sup> Olgumuzun yaşı da okul çocukluğu olarak tanımlanan 5-12 yaş grubu içinde yer almaktadır ve remisyon oranlarının yüksek olarak tanımlandığı bir gruptadır.

T1D remisyon süresini etkilediği düşünülen bir diğer parametre ise otoantikör pozitifliğidir. Aurore ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada iki antikor pozitifliği olan hastaların remisyon sürelerinin tek antikor pozitifliği olan hastalardan daha kısa olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Bir başka çalışmada da anti-GAD ve insülin antikoru pozitif olan hastaların beta hücre kayıplarının daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada tanıdan sonraki ilk yıl endojen insülin üretimi ile anti-GAD ve insülin antikör pozitifliği arasında negatif korelasyon saptanmış, ancak adacık antikoru ile herhangi bir ilişki gösterilememiştir.<sup>15</sup> Olgumuzda anti-GAD negatif ve adacık antikorunun düşük titrede pozitif olmasının mevcut verilerle uyumlu olarak uzun remisyon dönemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, tesadüfen saptanan hiperglisemi ile başvuran ve hızla remisyonla giren hastaların prediyabet döneminde tanı almış olabileceği ve bu hastaların remisyon sürelerinin klinik diyabet döneminde tanı alan hastalardan daha uzun olabileceği akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M. Diabetes mellitus. In: Sperling MA, eds. *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p.846-901.
2. Hramiak IM, Dupre J, Finegood DT. Determinants of clinical remission in recent-onset IDDM. *Diabetes Care* 1993;16(1):125-32.
3. Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 1986;315(4):225-30.
4. Komulainen J, Kulmala P, Savola K, Lounamaa R, Ilonen J, Reijonen H, et al; The Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(12):1950-5.
5. Nimri R, Phillip M, Shalitin S. Children diagnosed with diabetes during infancy have unique clinical characteristics. *Horm Res* 2007;67(6):263-7.
6. Chase HP, MacKenzie TA, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Redefining the clinical remission period in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2004;5(1):16-9.

7. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler AG, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME; ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Phases of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(Suppl 20):18-25.
8. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006;7(2): 101-7.
9. Martin S, Pawlowski B, Greulich B, Ziegler AG, Mandrup-Poulsen T, Mahon J. Natural course of remission in IDDM during 1st yr after diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15(1): 66-74.
10. Pecheur A, Barrea T, Vandooren V, Beauoye V, Robert A, Lysy PA. Characteristics and determinants of partial remission in children with type 1 diabetes using the insulin-dose-adjusted A1C definition. *J Diabetes Res* 2014;2014:851378.
11. Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes* 2008;9(3 Pt 1):197-201.
12. Bonfanti R, Boggetti E, Meschi F, Brunelli A, Riva MC, Pastore MR, et al. Residual beta cell function and spontaneous clinical remission in type 1 diabetes mellitus: the role of puberty. *Acta Diabetol* 1998;35(2):91-5.
13. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, et al; ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl 20):47-64.
14. Kara C. [Etiopathogenesis of type 1 diabetes]. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2012;5(3):9-17.
15. Mortensen HB, Swift PG, Holl RW, Hougaard P, Hansen L, Bjoerndalen H, et al. Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatric Diabetes* 2010; 11(4):218-26.