

Kistik Fibroze Bağlı Gelişen Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi: Bir Olgu Sunumu

Medical Nutrition Therapy in Diabetes Mellitus Related to Cystic Fibrosis: A Case Report

Hatice Akbiyik¹, Elmas Ebru Güneş Yalçın², Deniz Doğru Ersöz², Nural Kiper², Hayriye Uğur Özçelik²

¹ Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Göğüs Hastalıkları Bölümü Ankara, Türkiye

ÖZET

Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli, kronik ve ilerleyici, temel olarak akciğer ve pankreas olmak üzere birden çok organ hasarıyla karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Kistik fibrozis hastalığında yaş ilerledikçe önce ekzokrin işlevlerinde sonra endokrin işlevlerinde bozulmanın sonucunda adacık hücreleri zarar görmekte ve insülin eksikliği ortaya çıkmaktadır. Kistik fibrozisli hastalarda kistik fibroze bağlı diyabet (KFBD), orta yaş döneminde yaygın görülen komplikasyonlardır. KFBD tedavisinde temel hedef, diyabet diyeti ve kistik fibrozis diyetini birleştirerek enerjisi, proteini ve yağı yüksek insülin kullanmayan hastalarda glisemik indeksi düşük diyet planı ile normoglisemiyi ve yeterli gelişimi sağlamaktır. Bu olgu sunumunda kistik fibroze eşlik eden hiperglisemi, malnütrisyon ve osteopeni tanısı ile izlenen olgunun hastanedeki tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi ile insülin rejimine gerek duyulmadan kan glukoz kontrolünün sağlanabildiği gösterilmiş ve tıbbi beslenme tedavisinin yönetimi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kistik fibrozis, hiperglisemi, malnütrisyon, diyet tedavisi

ABSTRACT

Cystic fibrosis is an autosomal recessive, chronic, progressive inherited disease, characterized primarily by multiple organ injury, mainly lung and pancreas. As age progresses in cystic fibrosis disease, the islet cells are damaged and insulin deficiency arises, as a result of degradation of first in exocrine functions and then in endocrine functions. Cystic fibrosis-associated diabetes in patients with cystic fibrosis is a common complication in the middle ages. The main aim in the treatment of cystic fibrosis-associated diabetes is to combine diabetes diet and cystic fibrosis diet. In this way, with the diet plan which has low glycemic index in patients who do not use insulin provide normoglycemia and adequate development. In this case report, it was shown that glucose control of cystic fibrosis patient, accompanied by hyperglycaemia, malnutrition and osteopenia diagnosis, can be achieved with medical nutrition therapy, without the use of insulin. Additionally management of medical nutrition treatment was discussed.

Keywords: Cystic fibrosis, hyperglycemia, malnutrition, diet therapy

GİRİŞ

Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli, kronik ve ilerleyici, temel olarak akciğer ve pankreas olmak üzere birden çok organ hasarıyla karakterize kalıtsal bir hastalıktır (1). Klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalık olan kistik fibroziste, mutasyonların neden olduğu kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) proteinindeki yapısal ve işlevsel bozukluk ekzokrin salgıların viskozitesinin artmasına, siliyer disfonksiyona, mukus birikimine ve kronik endobronşial kolonizasyona yol açmaktadır (2).

Kistik fibrozis hastalığının solunum sistemine yönelik fizyopatolojisi böyle iken, hastalığın etkilerini gösterdiği gastrointestinal sistemde de mekanizma benzerdir. Hastalardaki koyu kıvamlı salgılar pankreas kanallarında tıkanma yaparken aynı zamanda, içinde taşıdığı proteolitik enzimler ile pankreas dokusuna zarar vermeye başlamakta, gittikçe fibrozis ve atrofi gelişen pankreasta yağlanma oluşmaktadır. Önce ekzokrin, sonra endokrin işlevlerde bozulmanın sonucunda malabsorpsiyon gelişmekte, adacık hücreleri zarar

İletişim/Correspondence:

Uzm. Dyt. Hatice Akbiyik

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi Beslenme ve Diyet Ünitesi 06100, Sıhhiye, Ankara

E-posta: hatice.akbiyik@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 20.06.2017

Kabul tarihi/Accepted: 31.07.2017

görmekte ve insülin eksikliği ortaya çıkmaktadır (3).

Kistik fibrozisli hastalarda malabsorpsiyon en yaygın komplikasyon olan malnütrisyon ile sonuçlanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada malnütrisyon ve akciğer hastalığının prognozu arasında anlamlı bir ilişki olduğu, malnütrisyonun pulmoner infeksiyonları şiddetlendirdiği ve akut infeksiyonların iyileşme süresini geciktirdiği gösterilmiştir (4). Kistik fibrozisli hastalarda malnütrisyonun önlenmesi ve tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi, multidisipliner tedavinin temel taşıdır. 1970'li yıllarda geliştirilen yağ ve enerji içeriği yüksek tıbbi beslenme tedavisinin normal gelişimi desteklediği ve beklenen yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir (5).

Kistik fibrozisli hastalarda kistik fibrozise bağlı diyabet (KFBD), orta yaş döneminde yaygın görülen komplikasyonlardanır. Hastalarda yaşam süresi uzadıkça KFBD prevalansı artmaktadır. Kistik fibrozisli hastalarda bozulmuş glukoz toleransı, 10 yaşlarındaki popülasyonun %20'sini etkilerken 30 yaşlarında olanların %82'sini etkilemektedir (6,7). Kistik fibrozise bağlı diyabet için en iyi tedavi, insülin kullanımıdır (7). Ancak kistik fibrozise bağlı bozulmuş glukoz toleransında insülin kullanımı tartışmalıdır. Glisemik indeksi düşük tıbbi beslenme tedavisi, tip-1 ve tip-2 diyabete benzer şekilde kistik fibrozise bağlı bozulmuş glukoz toleransında ve KFBD'te de yarar sağlamaktadır. Ancak kistik fibrozise bağlı diyabet gelişen hastalarda glisemik indeksi düşük diyet tedavisi için rehberlerde yer alan güncel bir öneri yoktur (8). Kistik fibrozise bağlı diyabet gelişen hastalarda tıbbi beslenme tedavisi, yağ ve enerji içeriği yüksek kistik fibrozis diyeti ile birleştirilmelidir (9). Glisemik indeksi yüksek karbonhidratların kullanılması insülin ile tedavi edildiği için kısıtlama yapılmaz, ancak insülin kullanmayan hastalarda glisemik indeksi yüksek besinler bir miktar kısıtlanmalıdır (10).

Bu olgu sunumunda kistik fibrozise eşlik eden hiperglisemi, malnütrisyon ve osteopeni tanısı ile izlenen olgunun tedavisinde tıbbi beslenme tedavisinin yönetimi tartışılmıştır.

OLGU

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Göğüs Hastalıkları Bölümü'ne başvurduğunda 11 yaş 7 aylık olan kız olgu, ilk kez 2 aylıkken yağlı sık dışkılama, vücut ağırlığı kazanamama, öksürük ve kusma şikayetleri ile başvurduğu dış merkezde yapılan terde klor testi 110 mEq/L çıkmıştır. Terde klor testinin normal değeri <60 mEq/L olup bu değere göre sonucu yüksek çıkan hastada kistik fibrozis hastalığının kesin tanısı için mutasyon analizi yapılmış ve homozigot G542X mutasyonu saptanarak kistik fibrozis tanısı almıştır. Dış merkezde aldığı tanı sonrasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Göğüs Hastalıkları Bölümü tarafından 2 aylıktan itibaren izlenmeye başlanmıştır. Olgu tekrarlayan bronkopnömoni atakları nedeni ile yılda 2-3 kez hastanede intravenöz antibiyotik tedavisi almıştır. Tedavi sürecinde tekrarlayan balgam kültürlerinde *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) üremesi nedeni ile kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu tanısı almış, tanı aldıktan 2 yıl sonra atelektazi, 5 yıl sonra bronşiektazi tanısı konmuş ve 6 yaşında sol akciğer alt lobektomi ameliyatı yapılmıştır. Rutin tedavisi devam eden hastanın son kontrolünde bir ayda 1.5 kg vücut ağırlık kaybının (%5.9) olması, bakılan kemik mineral dansitesinin 0.58 g/cm², femur boyu z skoru -2, lumbar z skoru -2.4 ve vertebra grafisinde omurlarda artmış trabekülasyon ile osteopenik görünüm saptanmış, solunum fonksiyon testinde %FEV1 değeri %40 olup akciğerlerde ağır obstrüksiyon ve açlık kan glukozunda yükseklik (188 mg/dL) saptanması üzerine yakın izlem ve tedavi amaçlı adölesan servisine yatışı yapılmıştır.

Olgunun kliniğe yatışında ölçülen vücut ağırlığı 23.9 kg olup Dünya Sağlık Örgütü (WHO) referans değerlerin persentiline göre <3. persentil, boy uzunluğu 136 cm olup 3-10. persentil arasında olduğu saptanmıştır. Laboratuvar incelemesinde sodyum 134 mEq/L (normal değer 136-146 mEq/L), klor 99 mEq/L (normal değer 101-109 mEq/L), açlık kan glukozu 188 mg/dL, HbA1c değeri %6.1 (normal değer %4-6.5) olarak bulunmuştur. Klinikteki tedavi sürecinde solunum

fonksiyon testlerindeki %FEV1 değerinin ağır obstrüksiyon sınırı olan %40'a düşmesi nedeni ile 14 gün süresince intravenöz antibiyotik tedavisi verilmiş, osteopeni tablosunu düzeltmeye yönelik rutin tedavide verilen vitamin desteği (her kapsülde 800 IU D vitamini, 18.167 IU A vitamini, 150 IU E vitamini ve 700 µg K vitamini) değiştirilmiş ve yerine her kapsülde 2000 IU D vitamini, 2000 IU A vitamini, 150 IU E vitamini ve 1000 mcg K vitamini içeren yağda çözünen vitamin desteği başlanmıştır. Günlük kan glukozu izlemi yapılmış ve %45 karbonhidrat içeren glisemik indeksi düşük tıbbi beslenme tedavisi uygulanmıştır.

Olgunun beslenme öyküsü incelendiğinde, sık aralıklı hastane yatışı nedeniyle anne sütünü 4 ay almış, sonrasında tamamlayıcı beslenmeye başlanmış, muhallebi ve çorba ağırlıklı beslenen olgunun ishal şikayetlerinin artması ve vücut ağırlık kaybı nedeniyle 5 aylıkken klinikte orta zincirli yağ asidi (MCT) içeriği yüksek formüla, enerji artışı sağlamak için karbonhidrat modülü ve vücut ağırlık artışı desteklemek için protein modülü başlanmıştır (beslenme öyküsü hastane yatışında aneden alındığı için içerik tam bilinmemektedir). İki yıl süresince yarı elementel formüla ile desteklenen olgunun vücut ağırlık artışının yeterli olması, günlük dışkı sayısının normal olması ve iştah artışı sonrasında o andaki tüketimine göre günlük enerji gereksiniminin %30'unu hiperkalorik oral enteral beslenme desteği ile karşılaması önerilmiştir. Hiperkalorik oral enteral beslenme desteğine devam eden olgu kliniğe son yatışında hiperglisemisi olması nedeni ile hiperkalorik oral enteral beslenme desteği kesilmiş ve sonrasında olgudan geriye dönük 24 saatlik besin tüketim kaydı alınarak analiz edilmiştir. Buna göre enerji alımının 1875 kkal/gün, protein alımının 42 g/gün, enerjinin dağılımının %56 karbonhidrat, %9 protein ve %35 yağdan sağlandığı bulunmuştur. Tüketim kaydına göre yağ oranı istenilen düzeyde iken protein oranı düşük, karbonhidrat oranı da önerilenden daha yüksek çıkmıştır.

Klinikte tıbbi beslenme tedavisi planlanırken kistik fibrozis rehberlerine göre olgunun günlük enerji gereksinimi günlük önerilen alım miktarının (RDA'nın) %110-200'ü olarak

hesaplanmıştır. Buna göre olgunun tıbbi beslenme planı glisemik indeksi düşük, 2700 kkal/gün, enerjinin %45'i karbonhidrat, %36'sı yağ, %19'u proteinden gelecek şekilde düzenlenmiş ve Türk Toraks Dergisi Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi'nde yaşa göre önerilen tuz desteği temel alınarak 4 g oral tuz tıbbi beslenme planına eklenmiştir. Planlanan tıbbi beslenme tedavisine göre olgudan geriye dönük alınan tüketim kaydında enerji alımı %30, protein alımı %67 daha düşük bulunmuştur. Hastane yatışı sürecinde de planlanan tıbbi beslenme tedavisinde belirtilen miktarları yeterli düzeyde tüketemeyen olgunun günlük alması gereken enerjinin tüketilemeyen %25'i hiperglisemi için uygun olan izokalorik, enerjisinin %45'i karbonhidrat, %29'u protein ve %26'sı yağdan oluşan, diyabetik oral enteral beslenme desteği ile sağlanmıştır.

Planlanan tıbbi beslenme tedavisi üç öğün normal beslenme, üç öğün oral enteral beslenme şeklinde uygulanmıştır. Öğünün hemen öncesinde tüketilmesi gereken enzim replasman rejimi 10.000 IU/kg/gün olarak hekim tarafından belirlenmiş ve ana öğünlerde 25.000 U lipaz içeren kapsüllerden 2 kapsül, ara öğünlerde 1 kapsül olarak rutinde kullandığı dozda devam edilmiştir.

Klinikte 14 günlük yakın klinik ve laboratuvar izlemi ile tıbbi beslenme tedavisi değerlendirilen olgunun insülin rejimine gerek duyulmadan açlık kan glukoz izlemi 130-140 mg/dL arasında seyretmiş, antibiyotik tedavisi sonrasında solunum fonksiyon testinde anlamlı artış (%FEV1 %75) sağlanmıştır. Taburculuğu planlanan olguya verilen beslenme eğitiminde:

- İnsülin kullanmadan kan glukoz kontrolünün sağlanması için glisemik indeksi düşük tıbbi beslenme tedavisinin yararı ve glisemik indeksi yüksek besin kaynaklarına yönelik bilgi verilmiştir.
- Vücut ağırlık kazanımının desteklenmesi için diyabetik oral enteral beslenme desteğinin enzim replasmanı ile doğru, düzenli ve önerilen miktarda kullanımının gerekliliği belirtilmiştir.
- İştah üzerine olumlu katkı sağlayan tuz desteğinin gerekliliği ve önerilen miktarda tüketiminin klinik önemine yönelik bilgi verilmiştir.

- Yeterli beslenme ile vücut ağırlık artışının osteopeni ve malnütrisyon üzerindeki olumlu etkisi anlatılmıştır.

TARTIŞMA

Kistik fibrozisli hastalarda kısa sürede oluşan malnütrisyon, vücut kas dokusunu azaltmakta, diyafram ve diğer solunum kaslarının kasılma kuvvetinin azalmasına neden olmakta, akciğer gelişimini olumsuz etkilemekte ve immün yanıtı baskılayarak pulmoner kolonizasyon riskini artırmaktadır (11,12). Bu nedenle tanı alan hastalarda tıbbi beslenme tedavisinin erken süreçte başlaması ve bu sürecin yönetimi, kronik malnütrisyonun kötü sonuçlarını azaltmak için oldukça önemlidir. Olgunun erken teşhis edilmesi ile yoğun tıbbi beslenme tedavisi almasına rağmen vücut ağırlığı ve boy uzunluğu artışının istenilen değerden daha düşük olmasının yıllık enfeksiyon sıklığının fazla olmasına bağlı sık karalıklı antibiyotik tedavisi nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Ayrıca olgunun kardeşinde de kistik fibrozis olması hastalar arasında akciğer enfeksiyonunda etkin olan, solunum yollarında kronik kolonizasyon yapan bakterinin (*P. aeruginosa*) transferine zemin hazırlamıştır. Bu durum da olgunun akciğer enfeksiyonunu sık geçirmesinde önemli bir etkidir. *P. aeruginosa* ile kronik enfeksiyon, hastalardaki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir ve hastalık yaşı ilerledikçe prevalansı artmaktadır. Kronik enfeksiyon, aşırı düzeyde endobronşial inflamatuvar yanıtı yol açmaktadır. Bu inflamasyon süreçlerinde proinflamatuvar sitokinler artarken, antiinflamatuvar sitokin düzeyi azalmaktadır. Sitokinlerdeki bu dengesizlik, *P. aeruginosa* ile enfekte olan hastaların akciğer işlevlerinde hızlı bir düşüşe neden olmaktadır (13). Olgunun da solunum fonksiyon testinin ileri düzeyde düşük (%FEV1 %40) olmasının akciğerde *P. aeruginosa*'nın kronik kolonizasyonu kaynaklı olduğu saptanmıştır. Yatış sırasında akut enfeksiyon atağının uygun antibiyotik tedavisi sonucunda solunum fonksiyon testinde anlamlı düzeyde artış (%FEV1 %75) sağlanmıştır.

Kistik fibrozisli hastaların rutin kontrollerinde beslenme durumu normal olanlara koruyucu beslenme danışmanlığı verilerek beslenme

alışkanlıkları, önerilen diyetle uyumu ve diyetle istenilen değişikliklerin değerlendirilmesi, hastaların sağlıklı beslenme alışkanlıklarını uzun süre korumalarında etkin olmaktadır (14).

Kistik Fibrozis Derneği dengeli bir diyet ile en yüksek enerji alınmasına rağmen ağırlık artışı yetersiz ve gelişimi zayıf olan hastalarda oral enteral beslenme desteklerinin tıbbi beslenme tedavisine eklenmesini önermektedir (5). Ancak hastalarda oral enteral beslenme desteğine rağmen vücut ağırlık artışı olmaması ya da vücut ağırlık kaybı, büyüme hızının düşük olması, gecikmiş puberte, solunum fonksiyonunda açıklanamayan kronik azalma belirtilerinin varlığı kistik fibrozise bağlı diyabeti (KFBD) akla getirmelidir (15). Olgunun rutin tedavi sürecinde hiperkalorik oral enteral beslenme desteği kullanmasına rağmen büyümenin yetersiz olması, son bir ayda 1.5 kg vücut ağırlık kaybı öyküsü ve açlık hiperglisemisi olması, kistik fibrozise bağlı diyabetin başlangıç aşamasında olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hastanedeki tıbbi beslenme tedavisi planlanırken günlük enerji gereksinimini karşılamak için hiperglisemiye neden olmadan, izokalorik, %45 karbonhidrat, %29 protein ve %26 yağ içeren diyabetik oral enteral beslenme desteğinin kullanımı uygun bulunmuştur.

Sonuç olarak glisemik indeksi düşük tıbbi beslenme tedavisi, tip-1 ve tip-2 diyabete benzer şekilde kistik fibrozise bağlı bozulmuş glukoz toleransında ve KFBD'te de yarar sağlamaktadır. Ancak kistik fibrozise bağlı diyabet gelişen hastalarda glisemik indeksi düşük tıbbi beslenme tedavisi için rehberlerde yer alan güncel bir öneri yoktur (8). Kistik fibrozise bağlı diyabet gelişen hastalarda tıbbi beslenme tedavisi, yağ, protein ve enerji içeriği yüksek kistik fibrozis diyeti ile birleştirilmelidir (9). Kistik fibrozise bağlı diyabet gelişen hastalarda glisemik indeksi yüksek karbonhidratların kullanılması insülin kullanımı ile tedavi edildiği için kısıtlama yapılmaz, ancak insülin kullanmayan KFBD gelişen hastalarda glisemik indeksi yüksek besinlerin tüketimi bir miktar kısıtlanmalıdır (10).

Kistik fibrozisli hastalarda enteral beslenmenin yararlı olduğu bilinmektedir, ancak oral enteral

beslenme desteklerinin karbonhidratı ve glisemik indeksi KFBG gelişen hastalarda dikkate alınmalı ve glisemik indeksi düşük olan oral enteral beslenme destekleri tercih edilmelidir (16).

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Haack A, Carvalho Garbi Novaes MR. Multidisciplinary care in cystic fibrosis: a clinical-nutrition review. *Nutr Hosp* 2012;27(2):362-371.
2. Ersöz D. Kistik fibrozis tanı ve tedavisi. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Sempozyumu. 2013, Ankara.
3. Türk Toraks Derneği. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, 2011.
4. Pedreira C.C, Robert R.G, Dalton V, Oliver M.R, Carlin J.B, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;39(3), 276-280.
5. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *JADA* 2008;108(5):832-839.
6. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2008;152(4):540-545.
7. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33(12):2697-2708.
8. Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C, Legault L, Jacob SV, Brunet S, et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: a pilot study in children. *J Cyst Fibros* 2008;7(5):373-384.
9. Barbosa, E. Nutrição. In: Ludwing Neto N. *Fibrose Cística. Enfoque Multidisciplina*, 2008.
10. Goodin, B. Nutrition Issues in Cystic Fibrosis. *Pract Gastroenterol* 2005;(5),76-94.
11. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142(6):624-630.
12. Hart N, Tounian P, Clement A, Boule M, Polkey MI, Lofaso F, et al. Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004;80(5):1201-1206.
13. Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007;28(2):319-330.
14. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35, 557-577.
15. Leonard A, Davis E, Rosenstein BJ, Zeitlin PL, Paranjape SM, Peeler D, et al. Description of a standardized nutrition classification plan and its relation to nutritional outcomes in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol* 2010;35(1):6-13.
16. White H, Pollard K, Etherington C, Clifton I, Morton AM, Owen D, et al. Nutritional decline in cystic fibrosis related diabetes: the effect of intensive nutritional intervention. *J Cyst Fibros* 2009;8(3):179-185.