

Diyabetes mellitus tanısı sonrası diyabet tipinin belirlenmesi

Diyabetes mellitus tanısı konulan hastada tanı sonrasında hangi tip diyabetes mellitus olduğuna karar verilmelidir. Çok sıklıkla tanı anında konulan diyabet tipi sürekli geçerliliğini korur. Ancak bazı nadir durumlarda diyabet tipi zaman içinde değişebilir. Örneğin gebelik sırasında gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almış bir kadın doğum yaptıktan sonraki dönemde tip 2 diyabet tanısı alabilir. Cushing tanısı ile diğer spesifik tip gurubunda diyabet olarak sınıflanan bir hasta küratif tedavi ile diyabeti tamamen düzelebilir. Daha sonraki yıllarda tip 2 diyabet ile karşımıza gelebilir. Diyabetes mellitus tanısı anında konulan diyabet tipi zaman içerisinde değişebileceği gibi tanı anında tam bir sınıflama yapılamayan, daha sonra tipi net olarak anlaşılır hale gelen hastalar olabilir.

Diyabetik hastaların % 90'ından fazlasını tip 2 diyabetes mellitus % 5-10 kadarını da tip 1 diyabetes mellitus oluşturur. Çok sıklıkla tip 2 veya tip 1 diyabetes mellitus görülmekle birlikte diğer nadir diyabetes mellitus tipleri göz ardı edilmemelidir. Diyabetes mellitus tanısı konulan bir hastada öncelikle tip 1, tip 2 veya diğer tip diyabetes mellitus ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Çok sıklıkla sadece klinik bulgularına göre diyabet tipine karar verilir. Herhangi ek bir tetkik yapılmasına gerek olmaz. Hasta çocuk veya genç ise, kısa süreli belirgin hiperglisemi semptomları sonrasında diyabetik ketoasidoz ile tanı almışsa tanı tip 1 diyabetes mellitustur. Buna karşın ailesinde yoğun tip 2 diyabet anamnezi olan, bir süredir bozulmuş glukoz toleransı olan orta-ileri yaş bir hastada diyabetes mellitus tanısı koyuluyorsa bu hastanın tip 2 diyabetes mellitus olduğu kabul edilebilir. Diyabetes mellitus tipi çok belirgin olan hastalarda ayırıcı tanı için ayrıca bir test yapmaya gerek yoktur. Buna karşın klinik olarak tip 1 hakkında şüphe duyulan hastalarda ayırıcı tanı için testler yapılmalıdır. Bu nedenle bir hastaya diyabetes mellitus tanısı konulduğunda önce klinik olarak iyi değerlendirilmeli, ayrıntılı sorgulama ve muayene sonrasında tipine karar verilmeli, karar verilemiyorsa gerekli tetkikler yapılmalıdır.

Erişkin yaşta çok sıklıkla tip 2 diyabetes mellitus görülmekle birlikte her zaman tip 2 diyabetes mellitus olmayabilir. Tip 1 diyabetes mellitus sıklıkla genç yaşta görülmekle birlikte her yaşta görülebilir. Diğer spesifik tip diyabetes mellituslar sıklıkla erişkin yaşta görülürler. Bu nedenle diyabetes mellitus tanısı konulan erişkin bir hastaya tip 2 diyabetes mellitus demeden önce diğer olasılıklar yönünden değerlendirmek gerekir. Klinik şüphe durumlarında ileri tetkikler yapılmalı ve diyabetes mellitusun tipi netleştirilmelidir. Çağımızda özellikle artan genç yaş obezitesine bağlı olarak tip 2 diyabetes mellitus genç yaşlarda da görülme olasılığı çok artmıştır. Genç yaşta diyabet tanısı konulan hastalarda tip 2 olasılığı gözardı edilmemelidir.

Tip 1 ile tip 2 diyabetes mellitus ayırıcı tanısı

Sorgulama veya fizik muayene ile tip 1 ile tip 2 ayırıcı tanısı yapılamayan hastalarda ayırıcı tanısı için bazı tetkikler yapılmalıdır (Tablo). Tip 1 ile tip 2 diyabeti ayırtmada en spesifik laboratuvar bulgusu antikör tespitidir. Tip 1 diyabetik hastalarda glutamik asit dekarboksilaz antikoru (GAD65), antiinsülin antikoru (IAA), adacık hücre antikoru (ICA) ve protein tirozin fosfataz (IA2) antikoru saptanabilmektedir. Bu antikörler kişide diyabet gelişmeden yıllar önce bulunabilmektedir. Kuvvetli pozitiflik ve çok sayıda antikör pozitifliği tip 1 diyabet göstergesi olabilmektedir. En spesifik olarak GAD65 antikoru tespit edilmekle birlikte insülin antikoru, adacık hücre antikoru, insülin antikoru bakılabilir. Antikör pozitifliği saptanması tip 1 diyabetes mellitus tanısı koydurur.

Tip 1 ile tip 2 diyabetes mellitus ayırıcı tanısında kullanılan diğer parametre insülin rezervinin ve ketoza eğilim olup olmamasıdır. C peptid seviyesi insülin rezervini göstermek bakımından çok hassas bir

yöntem değildir. Tip 2 diyabetik hastalarda da çok düşük olabilir. Tip 1 diyabetik hastaların bazılarında beta hücre harabiyeti çok yavaş olabilmektedir. Bu nedenle uzun süre C peptid seviyesi çok düşük seviyelere inmeyebilir. Tetkiklere rağmen tip 1 ile tip 2 ayırıcı tanısı kesin yapılamayan hastalar olabilmektedir. Bu iki tipi ayırdettici kesin bir tanı yöntemi yoktur.

Diğer spesifik diyabetes mellitus ayırıcı tanısı

Diyabetes mellitus tanısı konulan bir hastada nadir olsa da diğer spesifik diyabetes mellitus olabileceği unutulmamalıdır. Diyabetes mellitus tanısı konulan her hasta diğer diyabet tipleri yönünden ayrıntılı tetkiklerinin yapılmasına gerek yoktur. Cushing yönünden, pankreatit yönünden, akromegali yönünden araştırma hastaların çoğunda gerekli değildir. Ancak ayrıntılı anamnez olarak ve fizik muayenesi yapılarak bu tanı olasılığı olanlarda ileri tetkiklerin yapılması gereklidir. Diyabete yol açabilecek Cushing sendromu, akromegali, tirotoksikoz, feokromasitoma gibi endokrin hastalıklar veya pankreatit, kistik fibrosis, pankreas ca, hemakromatosis gibi pankreas hastalıkları düşünülen hastalarda gerekli ileri tetkikler yapılmalıdır.

Diyabetik hastalarda Cushing sendromu tanısı kolay atlanabilecek hastalıklardandır. Yine de çok nadir karşılaşılan bir hastalık olduğu ve tanısı çok kolay konulamadığı için diyabet tanısı konulan her hastada Cushing sendromuna yönelik testlerin yapılmasına gerek yoktur. Buna karşın hasta Cushing'e sekonder diyabetes mellitus ise spesifik tedavisi yapılmadığı takdirde mortalitesi ve morbiditesi çok fazladır. Bu nedenle diyabetes mellitus tanısı konulan her hasta Cushing sendromu olasılığı yönünden değerlendirilmelidir. Glisemi kontrolünün kolay sağlanamadığı, hipertansiyonun eşlik ettiği obez hastalarda Cushing yönünden ayrıntılı muayene yapılmalıdır. Diyabetik hastaların çok büyük bölümü obezdir. Cushing sendromunda ise sentrpedal obezite vardır. Hastanın gövde kısmında kilo artışı olmasına karşın ekstremitelerinin daha ince olması Cushing sendromunu akla getirir. Ayrıca Cushing sendromu olasılığını artıran pembe/mor stria varlığı, kolay morarma, sonradan ortaya çıkan hirsutizm gibi fizik muayene bulguları Cushing olasılığı düşündürür. Cushing olasılığı düşünülen hastalarda bu yönde ileri tetkik yapmak gerekir.

Monojenik diyabetes mellitus ayırıcı tanısı

Diyabetes mellitus tanısı konulan hastaların çok küçük bir gurubunu eski adı ile genç yaşta görülen erişkin tip diyabet (MODY) olarak adlandırılan monojenik diyabetes mellitus hastaları oluşturur. Nadir görülen bu hastalarda tek bir gen defektine bağlı olarak gelişen diyabetes mellitus söz konusudur. Bugün için tanımlanmış 14 farklı gen defektine bağlı monojenik diyabetes mellitus vardır. En sık MODY tip 3 ve MODY tip 2 görülmektedir. Yapılan araştırmalarda farklı oranlar bulunmakla birlikte MODY2 ve MODY3 % 30-50 arasında bildirilmektedir. MODY1 sıklığı % 5-10 arasında bildirilmektedir. Monojenik diyabetes mellitus sıklıkla genç yaşlarda tanı almaktadır. Obezite insidansının artması nedeni ile gençlerde çok daha sık oranda gördüğümüz tip 2 diyabetes mellituslu hastalar arasında monojenik diyabetes mellituslu olanları ayırdetmek her zaman çok kolay olmamaktadır. Diğer tip monojenik diyabetes mellituslar nadirdir. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda monojenik diyabet tipinin aslında daha fazla saptanmıştır. Klinik şüphe durumlarında genetik analiz yapılarak monojenik diyabet tanısı araştırılmalıdır.

Tip 3 MODY hastalığı hepatik nükleer faktör (HNF)1-alfa geninde mutasyona bağlı oluşmaktadır. İnsülin salgılanmasında defekt söz konusudur. Genellikle çocukluk döneminde glukoz toleransı normaldir. Sıklıkla genç erişkinlik döneminde hiperglisemi saptanır. Kan şekeri seviyeleri mutedil yüksektir. Postprandial dönemde veya glukoz yüklemesi sonucunda hipergliseminin çok belirgin olduğu görülebilir. Hastalarda belirgin hiperglisemi olmamasına karşın glukozüri saptanır. İnsülin duyarlılığı

belirgindir. Çok düşük doz insülin hipoglisemiye yol açabilir. Beta hücre disfonksiyonu ilerleyici olduğundan aylar yıllar içerisinde glisemi seviyesinde artma görülür. Diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları görülebilir. Diyabet komplikasyonlarına yol açabildiğinden uygun şekilde tedavisi yapılmalıdır. Sulfonilüre veya meglitinid analoglarının tedavisi ile çok etkin biçimde glisemi kontrolü sağlanabilir. Sulfonilürelerin yeterli gelmediği durumlarda diğer ajanlar tedaviye eklenir. Beta hücre disfonksiyonu ilerlediğinde insülin tedavisi gerekli olur.

Tip 2 MODY hastalığında glukokinaz (GCK) gen defekti söz konusudur. Glukokinaz enziminin etkin olmaması nedeni ile pankreas beta hücresinden insülin salgılanması için gerekli olan glisemi eşiği yükselmiştir. Daha yüksek glisemi düzeyinde insülin salınımı olur. Stabil, hafif düzeyde bir hiperglisemi vardır. Çoğunlukla klinik belirti oluşturmayan tesadüfi bir hiperglisemi saptanır. Doğumdan itibaren her yaşta saptanabilir. Açlık serum glukoz değerleri 100-150 mg/dL arasında, HbA1c seviyesi % 5.6-7.3 arasındadır. Kan şekeri yüksek olmasına karşın ilerleyici bir durum görülmez. Diyabetin kronik komplikasyonlarına yol açmaz. Bu hastalara herhangi bir ilaç tedavisi verilmesine gerek yoktur. Nadiren gebelik döneminde tedavi gerekli olabilir.

Genç bir kişide diyabetes mellitus tanısı konulduğunda MODY olasılığı gözardı edilmemelidir. MODY tipi diyabet genellikle 35 yaşından genç kişilerde görülür. Özellikle tip 1 veya tip 2 diyabete özgü tipik semptomlar bulunmuyorsa MODY araştırılması gerekir (Tablo). Otoantikörlerin olmaması, stabil hafif bir hipergliseminin (100-150 mg/dL) olması, hastanın obez olmaması, glukozüri tespit edilmesi ve özellikle kuvvetli bir aile anamnezi olması MODY olma olasılığını artırır. Bu kişilerde genetik analiz ile tanı doğrulanmalıdır. Klinik şüphe MODY tipi belirgin ise tek gen testi yapılmalı, gereğinde çoklu gen analizi ile MODY tanısı konulmalıdır.

Tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus farklılıkları

Özellik	Tip 1	Tip 2
Başlangıç yaşı	Genellikle ≤ 30	Genellikle ≥ 30
Başlangıç şekli	Genellikle semptomatik	Yavaş, asemptomatik
Ketozis	Sıklıkla var	Sıklıkla yok
Başlangıç kilosu	Genellikle zayıf	Genellikle kilolu/obez
İnsülin direnci	Yok / Hafif	Var / Belirgin
Ailede diyabet yükü	Yok, belirgin değil	Yoğun
C - peptid	Düşük	Normal / Yüksek / Düşük
Otoantikör (ICA, AntiGAD)	Genellikle pozitif	Negatif
Otoimmün hastalık	Var	Yok

Genç bir diyabetik hastada monojenik diyabetes mellitus olasılığı olan durumlar

- *Genç yaş*
- *Kuvvetli aile anamnezi*
- *Hafif, stabil, ilerlemeyen ve tedaviye yanıtı değişmeyen açlık hiperglisemisi*
- *Sulfonylüreeye belirgin yanıt*
- *Tip 1 veya Tip 2 diyabete uymayan diyabetes mellitus aile öyküsü*
- *Balayı dönemi sonrasında halen endojen insülin sekresyon bulgularının olması*
Ölçülebilir serum C peptid düzeyi (> 0.6 ng/mL)
- *Tedavi için düşük doz insülinin yeterli olması*
- *İnsülin tedavisi uygulanmadığında ketoasidoz görülmemesi*
- *Tip 1 diyabete özgü otoantikör saptanmaması*
- *Tip 2 diyabet düşündürecek özellik olmaması*
Diyabet başlama yaşı < 45 olması
Obez olmaması
Akantozis nigrikans olmaması
Trigliserit seviyesinin normal olması