SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

LADA ve KLASİK TİP 1 DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARIN FENOTİPİK, METABOLİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. NUR İLDENİZ UYANIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2022

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

LADA ve KLASİK TİP 1 DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARIN FENOTİPİK, METABOLİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nur İLDENİZ UYANIK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

EĞİTİM SORUMLUSU
Doç. Dr. Birkan İLHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, her türlü bilgi ve deneyimlerini her daim bizimle paylaşan, insani, ahlaki değerleri ve hoşgörüsü ile örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Sayın Uzm. Dr. Fatih BORLU' ya,

Asistanlık eğitimimizi en güzel şekilde alabilmemiz ve yeterli donanıma sahip uzman doktorlar olarak yetişebilmemiz için elinden gelen tüm gayreti gösteren, eğitimime sonsuz katkı ve emeği olan, tezimin fikir aşamasından son değerlendirme aşamasına kadar geçen süreçte her daim desteğini ve sabrını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ' a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerini bizlerle paylaşan ve destekleriyle yanımızda olan, bana tecrübe ve bilgilerini aktaran saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Hüseyin ALKIM, Prof. Dr. Canan ALKIM, Doç.Dr. Birkan İlhan, Doç.Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK, Prof.Dr. Taner BAŞTÜRK, Doç.Dr. Tamer SAKACI, Doç.Dr Elbis AHBAP başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve hocalarıma,

Eğitimim süresince bana her konuda yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan sevgili uzmanlarım: Uzm. Dr. Ayda DAMAR, Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER, Uzm.Dr. Çiğdem ERSOY, Uzm. Dr. Kemal EROL, Uzm.Dr. Ekmel Burak ÖZŞENEL, Uzm. Dr. Aslıhan ÇALIM, Uzm. Dr. Elif GÜVEN ÇETİN, Uzm.Dr. Şermin DİNÇ, Uzm.Dr. Yüksel Aslı ÖZTÜRKMEN, Uzm. Dr. Gülhan DİNÇ, Uzm.Dr. Umut KARABAY başta olmak üzere tüm İç hastalıkları Kliniği uzmanlarıma,

Klinik rotasyonlarımda birlikte çalışma imkanım olan, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli uzmanlarım Uzm.Dr. Masum CANAT, Uzm. Dr. Esra ÇİL ŞEN, Uzm. Dr. Rümeysa Selvinaz EROL, Uzm Dr. Duygu YILDIZ, Uzm. Dr. İlker ŞEN, Uzm. Dr. Mustafa SEVİNÇ, Uzm.Dr. Barış HASBAL, Uzm. Dr. Emrah Erkan MAZI, Uzm.Dr. Nazlı DEMİR; Uzm Dr. Gülkan ÖZKAN'a,

Tezimi hazırlama sürecinde, yardımlarını esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarım Ezel GEDİK, Sude AKYEL, Demet GÜNAYDIN'a, kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan Sayın Uz. Dr. Adnan BATMAN' a

Asistanlık hayatımda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum her zaman bana yardımcı olan, eşkıdemlilerim başta olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma, iç hastalıkları kliniği hemşireleri ve tüm personeline,

Hayatım boyunca ve bu süreçte maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, aldığım kararlarda hep arkamda duran sevgili aileme, her zaman yanımda olan desteğini daima hissettiğim sevgili eşime en içten duygularımla teşekkür ederim.

Dr. Nur İldeniz Uyanık

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

SİMGELER ve KISALTMALAR ..... **v**

TABLO LİSTESİ ..... **viii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1.Diyabetes Mellitus 2

2.1.1.Diyabetes Mellitus Tanımı 2

2.1.2.Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri 2

2.1.3.Diyabetes Mellitus Sınıflaması 2

2.2.Otoimmün Diyabetes Mellitus 3

2.3.Latent Autoimmune Diabetes in Adult (LADA) 3

2.3.1.Güncel LADA Tanımlamaları ve Kriterleri 3

2.3.2.LADA Tarama Kriterleri 5

2.3.3.Epidemiyoloji 6

2.3.4. Genetik Özellikler 6

2.3.5. Patofizyoloji 6

2.3.6. Tedavi 7

2.3.6.1.İnsülin Tedavisi 7

2.3.6.2.Sülfonilüreler 8

2.3.6.3. İnsülin Duyarlılaştırıcılar 9
2.3.6.4. DPP4-İ 9
2.3.6.5. SGLT2-İ 10
2.3.6.6. GLP1 Reseptör Agonisti 10
2.4. Tip 1 Diyabetes Mellitus 11
2.4.1. Epidemiyoloji 11
2.4.2. Tedavi 12
2.4.3. Diğer Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi 12
2.5. Diyabette Akut Komplikasyonlar 13
2.5.1. Diyabetik Ketoasidoz 13
2.5.2. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum 13
2.6. Diyabetin Kronik Komplikasyonları 14
2.6.1. Makrovasküler Komplikasyonlar 14
2.6.1.1. Kardiyovasküler Hastalık 14
2.6.1.2. Periferik Arter Hastalığı 16
2.6.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar 17
2.6.2.1. Retinopati 17
2.6.2.2. Nefropati 17
2.6.2.3. Nöropati 18
2.6.2.3.1.Periferik Polinöropati 18
2.6.2.3.2.Otonom Nöropati. 18
2.7. Diyabetli Hastalarda İzlem 19
2.8. Diyabette Hipertansiyon ve Tedavisi 20
2.9.Diyabette Dislipidemi ve Tedavisi 21

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....23

3.1.İstatistiksel Analiz.....24

4. BULGULAR.....25

5. TARTIŞMA.....35

6. SONUÇ.....45

7. KAYNAKLAR.....47

8. ÖZGEÇMİŞ.....61

9. EKLER.....62

EK-1: Tez Konusu Onay Formu.....62

EK-2: Etik Kurul Onay Formu.....63

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE-İ : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

AKO : Albumin Kreatinin Oranı

Anti-TPO : Anti Tirioid Peroksidaz Antikoru

Anti-TG : Anti Tiroglobulin Antikoru

ARB : Anjiotensin Reseptör Blokeri

ASKVH : Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

APA : Anti Parietal Antikor

BMI : Vücut Kitle İndeksi

CD4+T : Yardımcı T Lenfositleri

CD8+T : Sitotoksik T Lenfositleri

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DPP4-İ : Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörü

e-GFR : Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

EKG : Elektrokardiyografi

GADA : Glutamik Asit Dekarboksilaz Otoantikoru

GLP1-RA : Glukagon Benzeri Peptit 1 Reseptör Agonisti

GWAS : Genome Wide Association Study

HBA1C : Glikolize Hemoglobin A1C

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

HHD : Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

HT : Hipertansiyon

IAA : İnsülin Otoantikoru

IA-2 : Tirozin Fosfataz Protein Antikoru

ICA : Adacık Hücre Sitoplazmik Otoantikoru

IDS : İmmunology of Diabetes Society

IL-2 : İnterlökin 2

IL-12 : İnterlökin 12

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KB : Kan Basıncı

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KKB : Kalsiyum Kanal Blokeri

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

OAD : Oral Antidiyabetik İlaç

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

SGLT2-İ : Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 İnhibitörü

SPIDDM : Slowly Progressive Type 1 İnsulin Dependent Diabetes Mellitus

SINIF II MHC : Sınıf 2 Majör Histokompatibilite Kompleksi

T1DM : Tip 1 Diyabetes Mellitus

T2DM **:** Tip 2 Diyabetes Mellitus

TEMD **:** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TSH **:** Tiroid Stimülan Hormon

Th1 **:** T Helper 1 Lenfosit

Th2 **:** T Helper 2 Lenfosit

UKPDS **:** United Kingdom Prospective Diabetes Study

ZnT8 **:** Adacık Hücrelerinin Çinko Taşıyıcısına Karşı Gelişen Antikor

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Grupların demografik özellikleri 25

Tablo 2: Grupların diyabet başlangıç, klinik ve spesifik laboratuvar özellikleri 26

Tablo 3: Grupların laboratuvar parametreleri açısından değerlendirilmesi 28

Tablo 4: Diyabete Özgü Klinik Özellikler 29

Tablo 5: Grupların otoimmün hastalık ve otoimmün antikor pozitifliği 32

Tablo 6: Grupların tedavide kullanılan ilaçlar açısından değerlendirilmesi 33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: T1DM ve LADA Hastalarının Ortalama C-Peptit Düzeyleri 27

Şekil 2: T1DM ve LADA Hastalarının Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyon Oranları 30

Şekil 3: T1DM ve LADA Hastalarının Klinik Özellikleri 30

Şekil 4: T1DM ve LADA Hastalarının Kullandıkları Antidiyabetik İlaç Oranları 33

ÖZET

Lada ve Klasik Tip 1 Diyabetes Mellitus'lu Hastaların Fenotipik, Metabolik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde takipli erişkin yaşta tanı alan klasik T1DM ve LADA hastalarının demografik özellikleri, hastalığın başlangıcı, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, eşlik eden otoimmün hastalıkları ve tedavisi açısından benzer ve farklı yönlerini retrospektif olarak araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 2015-2020 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal EAH Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde LADA tanısı alan ve 30 yaş üstünde T1DM tanısı alan 78 hasta dahil edilmiştir. Tanı anında insülin başlanan hastalar klasik T1DM, diyabet tanısından sonra ilk 6 ayda insülin ihtiyacı olmayan hastalar LADA olarak sınıflandırıldı. Klinik özellikler, diyabet komplikasyonları, otoantikorlar, C-Peptit, farmakolojik tedavi ile ilgili veriler analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya 34 Klasik T1DM'li, 44 LADA'lı hasta dahil edildi. Tanı anındaki medyan yaş T1DM için 41, LADA için 45 (p=0,123) tespit edildi. Tanıdan sonra insülin başlangıcı T1DM grubunda 0 ay, LADA grubunda medyan 20,5 ay (p=0,001) olarak tespit edildi. T1DM'li hastaların %50'sinde ve LADA'lı hastaların %56,8'inde ailede diyabet öyküsü tespit edildi. Açlık C-Peptit düzeyleri T1DM grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptandı (T1DM 0,15±0,15 LADA 0,23±0,21 p=0,045). Diyabete özgü otoantikorlardan anti-GAD her iki grupta da %100 pozitif tespit edildi. BMI her iki grupta da benzerdi (T1DM 26,01±4,98 kg/m2 LADA 25,75±4,37 kg/m2 p=0,805). Hipertansiyon T1DM'lilerde %20,6, LADA'lılarda %43,2 saptandı(p=0,036). Her iki grupta mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların görülme sıklığı arasında istatistiksel fark saptanmadı. Klasik T1DM'de en sık görülen otoimmün hastalıklar Graves (%8,8) ve Hashimato (%8,8), LADA'da da Hashimato (%15,9) tespit edildi. Anti-TPO T1DM'li hastalarda %17,6 LADA'lı hastalarda %22,7 APA sırasıyla %5,9, %13,6 oranında pozitif saptandı. Ortalama günlük kilo başı total insülin dozu T1DM için 0,62 IU/kg LADA için 0,63

IU/kg saptandı. İstatistiksel bir fark yoktu (p=0,856). LADA hastalarının daha fazla oral antidiyabetik ilaç kullandığı saptandı(p=0,039).

Sonuç: Çalışmamızda LADA hastaları yaş ortalaması T1DM hastalarından istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Fazla kilolu, obez, metabolik sendromu olan erişkin hastalarda da otoimmün diyabet olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda başlangıçta yanlış T2DM tanısı almaları nedeniyle LADA tanısında ortalama 8,5 yıllık bir gecikme olduğu saptanmıştır. Erişkin başlangıçlı otoimmün diyabet tanısı için oluşturulan klinik risk skorlarına göre yüksek riskli hastalara otoantikor taraması yapmak hem yanlış teşhis edilen LADA hastalarının sayısını azaltması hem de sağlık maliyetlerini azaltması açısından önemlidir. Diyabete özgü otoantikorlardan GADA'nın her iki grupta da %100 pozitif saptanması LADA'yı T2DM'den ayırmak için GADA'yı ölçmenin yeterli olduğunu göstermektedir. T1DM grubunda C-peptit düzeylerinin daha düşük olması, ketoasidoz görülen hasta sayısının fazla olması daha hızlı bir otoimmün yıkım sürecinin ve insülin gereksiminin göstergesi olabilir. Hastanın klinik durumu ve C-peptit düzeyi dikkate alınarak başlanan insülin tedavisi mevcut tanı kriterlerine göre LADA hastalarının yanlış T1DM tanısı almasını önleyecektir.

Anahtar Kelimeler: LADA, Tip1 Diyabetes Mellitus, Erişkinlerde Otoimmün Diyabet

ABSTRACT

Comparison of Phenotypic, Metabolic and Clinical Features Between LADA and Classical Type 1 Diabetes Mellitus Patients

Objective: The aim of this study is to retrospectively investigate the similarities and differences between the demographical features, disease onset, clinical features, laboratory findings, associated autoimmune diseases and treatment of the classical T1DM and LADA patients followed by the Endocrinology and Metabolic Diseases Clinic.

Methods: This study included 78 patients who were diagnosed with LADA and diagnosed with T1DM after the age of 30, at Şişli Hamidiye Etfal EAH Endocrinology and Metabolic Diseases Clinic between the years of 2015-2020. The patients who started using insulin at the time of diagnosis were classified as classical T1DM and the patients who did not have insulin requirement 6 months after the diagnosis were classified as LADA. Data about the clinical features, diabetic complications, autoantibodies, c-peptide, pharmacological treatment were analyzed.

Results: The study included 34 classical T1DM and 44 LADA patients. The median age at the time of diagnosis was found to be 41 for T1DM and 45 for LADA (p=0,123). In T1DM patients insülin therapy was started immediatly after the time of diagnosis while in LADA patients insülin treatment intiateted after median 20,5 months of diagnosis (p=0.001). %50 of T1DM patients and %56,8 of LADA patients had a family history of diabetes. Fasting C-peptide levels were found to be significantly lower in T1DM. (T1DM 0,15±0,15 LADA 0,23±0,21 p=0,045). Anti-GAD that is a diabetes-related autoantibody was found to be %100 positive in both groups.BMI was similar in both groups (T1DM 26,01±4,98 LADA 25,75±4,37 p=0,805). %20,6 of T1DM and %43,2 of LADA patients had hypertension. (p=0,036). There was no significant difference between the prevalence of microvascular and macrovascular complications in both groups. Most common autoimmune diseases detected was Graves (%8,8) and Hashimato (%8,8) in classical T1DM patients and Hashimato (%15,9) in LADA patients. Anti-TPO was found positive in %17,6 of T1DM, %22,7 of LADA patients while APA was found positive %5,9, %13,6

respectively. Average total insulin dose per kilograms per day was calculated 0,62 IU/kg for T1DM and 0,63 IU/kg for LADA. There was no significant difference. (p=0,856). It was found that LADA patients used more oral antidiabetic agents. (p=0,039)

Conclusion: In our study the mean age of LADA patients was found to be statistically higher than type 1 DM patients. It has been shown that with overwight/obese adult patients and adult patients with metabolic syndrome may also have autoimmune diabetes mellitus. In our study it was found that there was an average of 8.5 years delay in diagnosis of LADA because they were initally misdiagnosed as type 2 DM. Screening of high-risk patients for LADA with autoantibodies which was established according to clinical risk scores is important in terms of both reducing the number of misdiagnosed LADA patients and reducing health costs. In both groups the 100 % positive detection of GADA, one of the diabetes specific aoutoantibodies, shows that measuring GADA is sufficient to distinguish LADA from type 2 DM.

Keywords: LADA, Type 1 Diabetes Mellitus, Autoimmune Diabetes of the Adult

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Erişkinlerde otoimmün diyabet Klasik Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) ve Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) olarak iki sınıfa ayrılır. Her iki tipte de otoimmüniteye bağlı pankreas beta hücre yıkımı vardır. Klasik T1DM insülin bağımlı tiptir. Bu grupta tanı anında hastaların insülin ihtiyaçları mevcuttur. LADA ise daha yavaş seyirlidir ve tanıdan sonra en az 6 ay hastaların insülin ihtiyacı olmamaktadır(1).

Erişkin dönem hastalarda artan sayıda yeni otoimmün diyabet ortaya çıkmaktadır(2). T1DM en sık çocuklarda saptanan otoimmün diyabettir. Ancak vakaların dörtte biri erişkinlerde teşhis edilir(3). LADA'lı hastalar, başlangıçta insülin gereksinimi olmadığı için ve sadece adacık hücre otoantikorlarının bakılmasıyla tanınabildiğinden hâlâ yüksek oranda yanlış T2DM tanısı almaktadırlar(4).

Ülkemizde yapılan LADA hastaları ile ilgili çok kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar daha çok LADA ve T2DM hastalarını kapsamaktadır. Bu çalışmamızda Şişli Hamidiye Etfal EAH Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde 2015-2020 yılları arasında tanı almış T1DM ve LADA hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırarak karakterize etmeyi ve görülme sıklığı gittikçe artan erişkinlerde otoimmün diyabet hastalarıyla ilgili farkındalık oluşturmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur(5).

2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabetes Mellitus tanısı için 4 kriterden birinin olması yeterlidir(5).

1. Açlık plazma glukozu 126 mg/dl ve üzerinde olması (en az 8 saat açlık gerekmektedir.)
2. 75 gr glukoz ile yapılan standart Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. Saat plazma glukozu 200mg/dl ve üzerinde gelmesi
3. HBA1C %6.5 ve üzerinde saptanması
4. Hiperglisemi semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, halsizlik, ağız kuruluğu) olan bir hastada rastgele ölçülen plazma glukozu 200 mg/dl ve üzerinde saptanması

Diyabet semptomlarının bulunmadığı hastalarda tanının, aynı veya farklı bir yöntem kullanılarak doğrulanması gerekir.

2.1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflaması

Diyabet, Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'ne göre dört klinik tipe ayrılır(7).

1.Tip 1 Diyabetes Mellitus (Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan beta hücre yıkımı vardır.)

2.Tip 2 Diyabetes Mellitus (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti mevcuttur.)

3.Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri (Monogenik diyabet formları, insülinin etkisindeki genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç

veya kimyasal ajanlara bağlı diyabet, immun aracılıklı nadir diyabet formları, enfeksiyonlar, diyabetle ilişkili genetik sendromlar)

4.Gestasyonel Diyabetes Mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet tipidir.)

2.2. Otoimmun Diyabetes Mellitus Tanımı

Otoimmun diyabet pankreas beta hücrelerinin otoimmünite nedenli yıkımıyla karakterize etyolojisinde poligenik, multifaktöriyel bir hastalıktır ve mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanır(8). Tip 1 Diyabet ve LADA'yı içerir.

2.3. Latent Autoimmune Diabetes in Adult (LADA)

LADA hem pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımını hem de insülin direncini içeren bir patogeneze sahip T1DM ve T2DM özelliklerini taşıyan heterojen bir diyabet formudur(9). LADA'yı klasik T1DM'den ayıran en önemli özellik tanı anında insülin ihtiyacı olmamasıdır.

1977'de Irvine WJ ve arkadaşları, pozitif pankreatik adacık hücre antikorları (ICA) ve insülin bağımlılığı olan bir grup belirgin T2DM hastasını tanımladılar(10). Daha sonra daha hafif bir T1DM formuna sahip oldukları kabul edildi. 1993'te Tuomi ve arkadaşları, "yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet" (LADA) terimini tanıttılar ve glutamik asit dekarboksilaz otoantikorlarının (GADA), T2DM hastalarında LADA'yı ICA'dan daha iyi ayırt edebildiğini buldular(11).

Amerikan Diyabet Derneği ve Dünya Sağlık Örgütü, LADA'yı T1DM sınıflandırmasına dahil ettiklerinden, LADA'yı ayrı bir diyabet tipi olarak kabul etmemektedir(7)(12).

2.3.1. Güncel LADA Tanımlamaları ve Tanı Kriterleri

LADA için evrensel olarak kabul edilmiş bir tanı kriteri yoktur ve bugüne kadar LADA teşhisi için en yaygın olarak kullanılan kriterler 2005'te Immunology of Diabetes Society (IDS) tarafından önerilen tanı kriterleridir(1).

a. IDS LADA Tanı Kriterleri:

-Diyabet başlangıç yaşı (>30 yıl)

- Herhangi bir adacık hücre otoantikorunun pozitifliği

-Tanıdan sonra en az 6 ay boyunca insülin ihtiyacının olmaması

Ancak, bu kriterlere ilişkin tartışmalar halen devam etmektedir. En büyük eleştiri, sınıflandırmayı etkileyen kilit bir faktör olan klinisyenin insülin tedavisine başlama kararının öznelliğidir(13).

LADA ile eş anlamlı kullanılan bir diğer tanım SPIDDM (Slowly progressive type 1 insulin dependent diabetes mellitus), yavaş ilerleyen insülin bağımlı tip 1 diyabet olarak adlandırılır. Ancak LADA yetişkinlerdeki otoimmün diyabet ile sınırlıdır, SPIDDM daha genç yaştaki otoimmün diyabet hastalarını da içerir. SPIDDM için Japonya Diyabet Derneği klinik uygulamada kullanılabilecek tanı kriterleri oluşturmuştur. SPIDDM ve LADA, klasik akut başlangıçlı T1DM ve T2DM arasında fenotipik özellik gösteren diyabet tipleridir ve bu bozuklukları tanımlamak için "Tip 1.5" diyabet terimi de önerilmiştir. SPIDDM veya LADA'nın farklı etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasındaki büyük heterojenliği nedeniyle, ortak tanı kriterleri spesifik değildir ve yanlış pozitif bulgulara yol açabilir.

b. Japonya Diyabet Derneği 2012 SPIDDM Tanı Kriterleri:

1-Hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda GADA ve ICA pozitifliği

2- Diyabet başlangıcında (veya teşhisinde) ketoasidozun olmaması ve teşhisten hemen sonra insülin tedavisine gerek olmaması

Bu kriterlerin IDS tanı kriterlerinden 3 farklı noktası bulunmaktadır. Tanı için yaş kriteri bulunmamaktadır. GADA ve ICA dışındaki otoimmün antikor pozitifliği aranmamaktadır ve insülin bağımsızlığı süresi 3 ay olarak belirlenmiştir(14).

2020 yılında Buzzeti ve ark. ile yapılan uluslararası bir panel uzlaşı raporunda ise LADA'nın daha iyi yönetimi için bazı stratejiler belirlenmiştir; Panel tarafından otoimmün diyabetin C-peptit değerine göre kategorize edilmesi önerilmiştir(15).

- C-peptit düzeyi <0.3 nmol/L ise T1DM kabul edilir.
- C-peptit düzeyleri ≥0.3 ve ≤0.7 nmol/L gri zon olarak adlandırılır ve birçok yetişkin başlangıçlı T1DM hastası tanı sırasında bu aralıkta C-peptit seviyelerine sahiptir. Bu grup hastaların tedavisinde diyabetik komplikasyonları kontrol etmek ve önlemek için diğer tedavilerle birlikte insülin kullanımı da düşünülmelidir.
- C-peptit düzeyi>0.7 nmol/ L; bu hastalar LADA olarak tanımlanabilir ve tanı anında insülin ihtiyacı olmaz ve T2DM tedavi algoritmaları uygulanabilir.

2.3.2. LADA Tarama Kriterleri

Fenotipik olarak farklı olmalarına rağmen, bireysel düzeyde, LADA'lı hastalar ve T2DM'li hastalar benzer klinik ve metabolik özellikleri paylaşırlar, bu da LADA'yı yalnızca klinik fenotip temelinde teşhis etmeyi çok zorlaştırır. Sonuç olarak, LADA'lı hastalar sıklıkla yanlış teşhis edilir.

Yüksek LADA riski olan diyabetik hastaları belirlemek için en uygun stratejinin ne olduğu hala bir sorun olmaya devam etmektedir. C-peptid düzeylerinin değerlendirilmesinin yanı sıra klinik parametrelere dayalı spesifik risk skorlarının kullanılmasının daha uygun maliyetli olabileceği ve yeni diyabet tanısı alan tüm yetişkin hastalarda otoantikor tarama testleri yapılmadan önce düşünülmesi gerektiği önerilmektedir. Fourlanos ve ark.(16), tanı anında T2DM ile karşılaştırıldığında otoimmün diyabette anlamlı olarak daha sık olduğu bulunan beş klinik özelliğe dayalı bir "LADA klinik risk skoru" geliştirdi. Bu parametreler şunları içermektedir; başlangıç yaşı <50 yıl, tanıdan önce hipergliseminin akut semptomları, BMI <25 kg / m^2, kişisel ve ailede otoimmün hastalık öyküsü. Bu çalışmada, tanı anında en az iki klinik özelliğin varlığının LADA'yı saptamak için %90 duyarlılığa ve %71 özgüllüğe sahip olduğu, LADA klinik risk skoru <2 için ise %99'luk bir negatif prediktif değer tespit edildiği gösterilmiştir. Bu verilerin bir araya getirilmesi, sistematik bir klinik risk puanı uygulamasının LADA için bir tarama programının etkinliğini arttırdığını göstermektedir.

2.3.3. Epidemiyoloji

LADA'da bildirilen veriler, bunun erişkin başlangıçlı otoimmün diyabetin en sık görülen formu olduğunu ve yetişkin popülasyondaki tüm diyabet vakalarının %2 ila %12'sini oluşturabileceğini göstermektedir(17). Ayrıca, Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da yürütülen çok merkezli çalışmalar, T2DM tanısı alan hastaların %4 ila %14'ünün LADA için tanısal olan T1DM ile ilişkili otoantikorlar için pozitif olduğunu bildirmiştir(18). Kuzey Avrupa'dan Kafkasyalılar arasında yapılan araştırmalar, T1DM vakalarının yaklaşık %40'ının 30 yaşından büyük kişilerde meydana geldiğini göstermiştir(19). Çin'de yeni teşhis edilen 30 yaş üstü diyabetik hastalarla ilgili yapılan Tang ve ark. çalışmasında, 30 yaş ve üstü yetişkinlerde yaşa göre standardize edilmiş LADA prevalansının, erkeklerde %3,40 ve kadınlarda %4,20 kadar yüksek olduğunu bildirmiştir. Çalışmada tüm yetişkin başlangıçlı T1DM vakalarının %65'ini LADA oluşturuyordu(20).

2.3.4. Genetik Özellikler

T1DM'de çok sık görülen ve hastalık başlangıç yaşının artmasıyla sıklığı azalan insan lökosit antijeni (HLA)-DRB1 * 04-DQB1 * 0302 ve HLA-DRB1 * 0301-DQB1 * 0201, LADA'da erişkin başlangıçlı T1DM'den daha az sıklıkta görülür.

İsveç ve Finlandiya popülasyonlarında yürütülen bir başka çalışma, TCF7L2 genindeki T2DM ile ilişkili CT/TT genotipleri rs7903146'nın sıklığının, LADA deneklerinde de genetik olarak arttığını göstermiştir. HLA, INS VNTR ve PTPN22 ile ilgili olarak T1DM ile benzerlikler gözlenmiştir. Bu sonuçlar, LADA'lı hastaların hem T1DM hem de T2DM ile benzer genetik özellikleri paylaşabileceğini düşündürmektedir, bu da LADA'nın iki diyabet tipinin karışımı olduğu kavramını daha da desteklemektedir (18)

2.3.5.Patofizyoloji

LADA, otoimmün antikor pozitifliği olan ancak T1DM den daha yavaş beta hücre kaybı görülen T2DM nin bazı metabolik özelliklerini taşıyan ara form diyabet türüdür(18). LADA’da immun aracılı beta hücre yıkımından sorumlu olan T1DM’de olduğu gibi pankreas adacık hücrelerine lenfositlerin infiltrasyonudur(7). Bu süreç

insülitis olarak adlandırılır. CD4+ T hücreleri ,CD8+ T hücreleri, Makrofajlar ve B hücreleri immün patogenezde yer alır. Makrofajlar sınıf II MHC'ler aracılığıyla beta hücre proteinlerini CD4+ T hücrelerine sunmakta ve IL-12 salınımına yol açmaktadır. IL-12 tarafından aktive edilen CD4+ T hücreleri IL-2 üreterek beta hücre antijnine özgü CD8+ sitotoksik T hücrelerini aktive eder(22). Teknesyum 99m radyoizotopu ile işaretli IL-2 kullanarak yapılan pankreas sintigrafisinde T1DM ve LADA hastalarının her ikisinde de pankreas hücrelerinde radyoişaretli mononükleer hücreler gözlenmiştir. Bu çalışma insülitisin LADA'lı hastalarda da olduğunu doğrulamıştır(23).

2.3.6. Tedavi

LADA'da sıkı bir glisemik kontrol çok önemlidir. LADA tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalara rağmen, LADA'lı hastalar için insülin tedavisine başlamak için en uygun zamanı ve doğru insülin tedavisi rejimini belirlemek hala zordur(24). Hem sık yanlış teşhis hem de LADA için standart tedavi seçeneklerinin eksikliği nedeniyle, LADA'lı hastaların çoğu başlangıçta otoimmün olmayan diyabetes mellitus formlarına yönelik tedavilerle tedavi edilir. Bu yaklaşım, özellikle genç ve zayıf olan ve GAD otoantikor titreleri yüksek olan hastalarda, insüline bağımlı bir duruma hızlı ilerleme ile sonuçlanabilir(25). Genel olarak, hastalığın heterojenliği standart bir terapötik algoritma oluşturmayı zorlaştırmaktadır. Hekim yaklaşımları da son derece heterojendir ve LADA hastaları için mevcut tedaviler büyük ölçüde T1DM ve T2DM'de kullanılan her ilaç sınıfının avantaj ve dezavantajlarına dayanmaktadır. DPP4-İ, GLP1-RA veya SGLT2-İ gibi diğer moleküller, kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma dayalı olarak hastaların BMI, HBA1C, C-peptit seviyeleri de göz önüne alınarak insülin veya insülin duyarlılaştırıcılarla kombinasyon halinde kullanılabilir.

2.3.6.1.İnsülin Tedavisi

T1DM'de β-hücresi insülin sekresyonunun yerini alacak, saptanamayan tüm C-peptid vakalarında insülin uygulaması esastır. Bununla birlikte, LADA'lı kişiler, hastalığın başlangıcında daha yüksek C-peptid değerine sahip olduğu gibi, mutlak insülin bağımlılığına doğru daha yavaş ilerleme gösterirler. Bu nedenle, asıl sorun,

insülin tedavisinin gerçekten LADA hastaları için başlangıç tedavisi olarak endike olup olmadığıdır.

Çoğu çalışma, insülin tedavisinin rezidüel β-hücre fonksiyonu olan LADA'dan etkilenen hastalar için etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir(26) . Klinik öncesi çalışmalardan elde edilen sonuçlar, eksojen insülin uygulamasının β-hücre fonksiyonunu desteklediğini ve hem glukotoksisitenin azalması(27), hem de adacık hücresi aktivitesinin baskılanması nedeniyle insülitin şiddetini azalttığını(28) göstermektedir. Diğer bulgular, eksojen insüline maruz kalmanın, Th1'den bir Th2 immün yanıtına geçişi ve ayrıca insüline özgü düzenleyici T hücrelerinin (T-reg'ler) aktivasyonunu desteklediği hipotezini desteklemektedir(29). Ayrıca, insülin tedavisi, düzenleyici sitokinlerin lokal salınımı yoluyla otoreaktif T hücrelerini baskılıyor gibi görünmektedir(30). Bugüne kadar, büyük randomize klinik çalışmaların sonuçlarına göre(31), hekimler, C-peptid seviyeleri ve rezidüel β-hücre fonksiyonundan bağımsız olarak, LADA'lı hastalarda insülin tedavisine daha erken başlama eğilimindedir. Bununla birlikte, insülin tedavisinin β-hücreleri üzerindeki etkisinin patofizyolojik temelini netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(4).

2.3.6.2.Sülfonilüreler

Japonya'da yürütülen iki randomize kontrollü çalışmada, LADA'lı hastalarda glibenklamid ve insülin tedavisi karşılaştırıldı. Bir pilot çalışmada, 30 aylık takipte glibenklamid ile tedavi edilen deneklerin, insülin ile tedavi edilen gruba kıyasla β-hücre fonksiyonunda daha hızlı bozulma gösterdiğini göstermiştir(32). Maruyama ve ark. çalışmasında insülin grubunda insüline bağımlı duruma ilerleme hızının sülfonilüre grubunda gözlenenden daha düşük olduğunu, buna karşın oral glukoz tolerans testi sırasındaki C-peptid değerlerinin insülin ile tedavi edilen hastalarda daha iyi korunduğunu gösterdi(33). Bu veriler, sülfonilürelerin β-hücrelerini uyarabileceği ve β-hücrelerinin antijen ekspresyonunu potansiyel olarak artırarak otoimmün süreci şiddetlendirebileceği hipotezini destekler. Bu nedenle, LADA'lı hastalarda sülfonilürelerden kaçınılması önerilir(75).

2.3.6.3.İnsülin duyarlılaştırıcılar

LADA, yaygın insülin eksikliğinden değişken derecelerde insülin direncine kadar geniş bir klinik fenotip gösterir. Bu nedenle, insülin duyarlılaştırıcıları, daha belirgin insüline dirençli özellikleri paylaşan LADA'lı kişilerde yardımcı olabilir. Klinikte, seçilmiş otoimmün diyabet vakalarında insülin direncini azaltmak için metformin kullanılır. Aslında, veriler, insülin tedavisine eklenen metforminin, klasik T1DM'de günlük insülin gereksiniminde ve vücut ağırlığında önemli bir azalma ile sonuçlandığını göstermiştir(34). Ancak, LADA'da metforminin tek başına etkilerine ilişkin kontrollü çalışmalar yoktur(31). LADA hastalarında sadece rosiglitazon araştırılmıştır ve bu çalışma, rosiglitazon kullanımının β-hücre fonksiyonunundaki potansiyel yararlarından bahseder(35). İnsüline dirençli fenotip gösteren ve iyi beta hücre rezervuarı olan bazı hastalarda, artan hipoglisemi riski ve kilo alımı ile ilişkili olan insülin seçilecek tek strateji olmayabilir. Bu hastalar, metformin gibi insülin duyarlılaştırıcılardan veya LADA'da C-peptidin korunmasıyla ilişkili antiapoptotik etkileri olan tiazolidindionlardan gerçekten de yararlanabilirler(36).

2.3.6.4.DPP-4 İnhibitörleri

DPP-4 inhibitörleri, T2DM'de geniş çapta araştırılmış olup, adacık β-hücreleri üzerinde koruyucu bir role dair kanıt sağlamıştır (37)(38)(39). LADA ile ilgili olarak, sitagliptin, linagliprin ve saksagliptin'in β-hücre fonksiyonunu korumadaki rolünü test eden son üç denemeden ilginç bulgular ortaya çıkmıştır. Çin'de yürütülen prospektif bir çalışma(40), 1 yıllık bir süre boyunca LADA'lı hastalarda insülin glarjine ek olarak Sitagliptin ile tedavinin C-peptidi tek başına insülinden daha iyi koruduğunu gösterdi. Benzer şekilde Johansen ve ark.(41)2 yıllık bir çalışma periyodundan sonra linagliptin'in LADA'da C-peptid seviyelerindeki düşüşü yavaşlattığını bildirirken, Buzzetti ve ark. (42) yaptığı beş randomize, plasebo kontrollü çalışmanın post hoc analizinde saksagliptin'in 24 haftalık takipte glisemik kontrolü ve C-peptid sekresyonunu iyileştirdiğini bulmuşlardır .

Bazı çalışmalar, beta hücre fonksiyonunu korumak için inkretin sistemi üzerinde etkili olan ilaçların yararlı etkilerini de önermiştir(43). Bu bağlamda, DPP4-İ sitagliptinin, koruyucu T helper 2 hücrelerini artırarak ve patojenik T helper

17 hücrelerini azaltarak LADA'daki T hücrelerinin fenotipini ve alt kümelerini değiştirdiği gösterilmiştir(44). DPP4-İ'nin, otoimmün diyabetin karmaşık patofizyolojisiyle mücadele eden diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılması durumunda faydalı olacağı varsayılmıştır(45). Bu bağlamda, yakın tarihli bir çalışma, saksagliptine eklenen vitamin D3'ün, LADA'da pankreas beta hücre fonksiyonunu koruyabildiğini göstermiştir, muhtemelen D vitamini immünomodülatör olarak hareket eder ve bunun sonucunda adacık β hücresini korumanın yararlı etkisi görülür(46).

2.3.6.5.SGLT2-İ

Umut verici bir terapötik seçenek, HbA1c'de önemli bir azalma ile, β hücre rejenerasyonundaki potansiyel rolleri için SGLT2-İ kullanımı olabilir(47), ancak mevcut veriler hala yetersizdir ve bu durumda diyabetik ketoasidoz riski unutulmamalıdır.

2.3.6.6.GLP -1 reseptör agonisti

GLP-1RA'nın insüline ek tedavi olarak kullanımının cesaret verici sonuçları, T1DM'li aşırı kilolu yetişkin hastalarda kanıtlanmıştır. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, Dejgaard ve ark.(48)yaptığı çalışmada, T1DM'li aşırı kilolu yetişkin hastalarda insüline ek tedavi olarak liraglutid uygulamasının, hipoglisemik olaylarda ve günlük insülin gereksiniminde azalma ile ilişkili olduğunu gözlemledi. GLP-1RA tedavisi ile β-hücreleri üzerindeki etkisi arasındaki ilişki dikkate alındığında, eldeki veriler, bu farmakolojik sınıfın β-hücre apoptozunu azalttığını ve hayvan modellerinde β-hücre neogenezisini desteklediğini ileri sürmüştür (49). Bununla birlikte, LADA'da β-hücre fonksiyonunun korunmasında GLP-1RA'nın rolü üzerine hiçbir randomize kontrollü çalışma mevcut değildir. Ancak, bir post hoc'ta üç randomize faz 3 çalışmasından toplanan verilerin analizinde, 12 aylık bir gözlem süresi boyunca, dulaglutid ile tedavi edilen GAD antikoru pozitif bireylerde, hipoglisemi oranı üzerinde hiçbir etki olmaksızın, HbA1c'de önemli bir azalma ve β-hücre fonksiyonunda artış olduğu gösterildi(50). Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma Dulaglutide'in LADA'da etkili bir anti-hiperglisemik tedavi olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Bu temelde, DPP4-İ ve GLP-1RA'ların LADA'nın doğal seyrini

değiştirmede önemli bir terapötik rolü olabileceği varsayılabilir. Bununla birlikte, bu tedaviler klinik uygulamada rutin olarak kullanılmadan önce, bu ek tedavilerin insülin bağımlılığına ve diyabetik uzun vadeli komplikasyonlara ilerlemede azalmaya neden olup olmadığını açıkça göstermek için büyük prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (42).

2.4 Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabetes mellitus, pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı nedeniyle insülin eksikliği ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır(51). Otoimmün belirteçler arasında; Adacık hücre sitoplazmik otoantikorları (ICA), İnsülin otoantikoru (IAA), Glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru (anti-GAD), Protein tirozin fosfataz proteine (IA-2) karşı gelişen antikor, Adacık hücrelerinin çinko taşıyıcısına (ZnT8) karşı gelişen otoantikorlar bulunmaktadır(52). Tip 1 diyabet, bu otoimmün belirteçlerin bir veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanır. Tip 1 diyabet genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkar, ancak yaşamın 8. ve 9. dekatlarında bile ortaya çıkabilir.

T1DM; Tip 1A ve Tip 1B olmak üzere iki gruba ayrılır. %90 hasta otoimmün beta hücre yıkımı olan Tip 1A grubundadır. %10 hasta ise non-otoimmün idiyopatik olan Tip 1B grubundadır.

β-hücre yıkım hızı oldukça değişkendir, bazı bireylerde (esas olarak bebekler ve çocuklarda) daha hızlı ,yetişkinlerde ise yavaştır. Çocuklar ve ergenler, hastalığın ilk belirtisi olarak diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başvurabilirler. Bazı hastalarda enfeksiyon veya diğer stres faktörleriyle hızla şiddetli hiperglisemiye veya DKA'ya dönüşebilen orta düzeyde açlık hiperglisemisi vardır. Yetişkinler, DKA'yı önlemek için uzun yıllar yeterli β-hücre fonksiyonunu koruyabilir. Hastalığın son aşamasında, düşük veya saptanamayan plazma C-peptid seviyeleri ve insülin yetersizliği görülür(53).

2.4.1.Epidemiyoloji

Çocukluk çağı T1DM insidansı verilerine kıyasla yetişkinlerde T1DM insidansı hakkında mevcut verilerin yetersiz(54) olmasına rağmen erişkin başlangıçlı otoimmün

diyabetin epidemiyolojisi üzerine artan literatür, erişkin başlangıçlı otoimmün diyabete artan ilginin bir kanıtıdır. Mevcut veriler, yetişkin başlangıçlı T1DM'nin önceden tanınandan daha yaygın olduğunu göstermektedir. Gerçekten de, dünya çapında T1DM vakalarının yaklaşık %40'ı 30 yaşından büyük kişilerde meydana gelmektedir(19). İtalya'da, 30-49 yaşlarındaki bireylerde T1DM insidansı, 15-19 yaşlarındaki ergenlerdekine benzerdir(55). Ayrıca, İsveç'te yürütülen bir çalışma, 15-34 yaşındaki bireylerde gerçek T1DM insidansının daha önce bildirilenden iki ila üç kat daha yüksek olduğunu göstermiştir(56). Son 5 yılda yayınlanan iki büyük çalışma, klasik yetişkin başlangıçlı T1DM ve LADA'da otoantikor pozitifliğinin sıklıklarını araştırmış ve Avrupa ve Arap kökenli insanlarda sırasıyla 3.3 kat ve 12.8 kat daha yüksek LADA sıklıkları bildirmiştir(57). Çin'de yapılan yetişkinlerde Tip 1 diyabet prevalansı çalışmasına göre, Klasik T1DM oranları, her iki cinsiyette de artan yaşla birlikte azalıyordu. 30-34 yaş grubunda %7,10'dan , 35-39 yaş grubunda %4,13'e, 40-44 yaş grubunda %2,04'e, ≥45 yaş grubunda %1,33'e düşme eğiliminde saptanmıştır(20).

2.4.2.Tedavi

Tip 1 diyabetli hastalara bazal-bolus insülin tedavisi uygulanmalıdır. İntensive insülin tedavisi Tip1 diyabetik hastalarda diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati riskini azaltır ve ilerlemesini yavaşlatır(58). Günlük insülin ihtiyacı 0.4-1.0 IU/kg/gün arasında değişmektedir. Uzun etkili insülin analogları (glargin U100 ve detemir) bazal insülin olarak seçilmelidir. Yapılan çalışmalarda bu insülinler ile noktürnal hipoglisemilerin daha az görüldüğü bildirilmiştir. Tip 1 diyabetli tüm hastalara karbonhidrat sayımı eğitimi verilmelidir. Bolus insülin dozları öğünün içerdiği karbonhidrat miktarına ve fiziksel aktivite durumuna göre ayarlanmalıdır.

2.4.3.Diğer Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi

Literatüre göre T1DM'li hastaların yaklaşık %30'unda başka otoimmün hastalıklar gelişir. Tiroid disfonksiyonu %15-30 ile en yaygın bozukluğu temsil eder, bunu %5-10 ile gastrit, %4-9 ile çölyak hastalığı ve %2-10 ile vitiligo takip eder. Addison hastalığı daha nadir görülür. Bu nedenle otoimmün diyabetli hastalarda diğer otoimmün hastalıklar da taranmalıdır(59).

2.5.Diyabette Akut Komplikasyonlar

2.5.1.Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Diyabetik ketoasidoz, sıklıkla T1DM hastalarında görülmekle birlikte T2DM hastalarında da tetikleyici bir faktör durumunda ortaya çıkan diyabetin en ciddi akut komplikasyonlarındandır. Enfeksiyonlar, insülin tedavisindeki hatalar(insülini kesme, doz atlama, doz yetersizliği vb.), miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, sepsis veya pankreatit gibi akut majör hastalıklar diyabetik ketoasidoza yol açabilen başlıca faktörler arasındadır. Hastalar halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, nefes darlığı gibi semptomlarla başvurabilir. Fizik muayenede taşikardi, dehidratasyon, hipotansiyon, takipne, kussmal solunumu, batında hassasiyet, ağızda keton kokusu, letarji, koma saptanabilir. Laboratuvar bulguları; plazma glukoz düzeyi >300mg/dl, ketonemi ≥3 mmol/l, idrarda keton ≥2+, kan ph ≤7.30, serum bikarbonat düzeyi ≤15 mEq/l. DKA'nın başarılı bir şekilde tedavisi sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi ve diğer hastalık durumlarının tedavisi ile sağlanır(60).

2.5.2.Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

HHD çoğunlukla yaşlı Tip 2 diyabetik hastalarda görülür. Fizik muayenede dehidratasyon, hiperosmolalite, hipotansiyon,, taşikardi ve mental durumda değişiklik saptanır. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve DKA'da görülen Kussmal solunumu diğer semptom ve bulgulardır. Hiperosmolar Hiperglisemik duruma sıklıkla miyokard infarktüsü veya inme gibi eşlik eden bir hastalık zemin hazırlar. Sepsis, pnömoni diğer ciddi enfeksiyonlar en sık predispozan faktörlerdir. HHD'de su ve elektrolit kayıpları ön plandadır. Ortalama 8-10 litre civarında sıvı kaybı vardır. Başvuruda çoğu kez plazma glukoz düzeyi 1000 mg/dl ve ozmolarite 360 mOsm/kg'a dayanmıştır. Tedavi prensipleri ana hatlarıyla DKA'daki gibidir. Tedavide en önemli unsur sıvı-elektrolit tedavisidir(61).

2.6.Diyabetin Kronik Komplikasyonları

2.6.1.Makrovasküler Komplikasyonlar

2.6.1.1.Kardiyovasküler Hastalık (KVH)

Diyabetli hastalarda KVH en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Akut koroner sendrom, miyokard infarktüsü öyküsü, stabil ve unstabil angına, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak, periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir.

Diyabetli Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Taraması TEMD Önerileri:

1. Tip 2 diyabette KAH riskini azaltmak için glisemik kontrol sağlanması yanında, multifaktöryel yaklaşım tarzı (yaşam tarzı değişimi, lipid ve KB kontrolü ve anti-agregan kullanımı, ayrıca sigara gibi zararlı etkenlerden uzak durulması) benimsenmelidir.
2. Aşağıdaki özellikleri olan diyabetli hastalarda istirahat EKG'si çekilmeli ve 3 yılda bir tekrarlanmalıdır:

- Yaş >40
- Diyabet süresi >15 yıl ve yaş >30 yıl
- Uç organ hasarı (mikro veya makrovasküler)
- ≥1 KVH risk faktörü (sigara, HT, ailede erken KVH öyküsü, KBH, obezite)

3. Aşağıdaki hasta gruplarında KAH taraması için ilk test olarak eforlu EKG yapılmalıdır.

- Tipik veya atipik kardiyak belirtiler (açıklanamayan dispne, göğüste sıkıntı)
- Periferik arter hastalığı (ayak bileği/brakiyal indeks oranının bozulması)
- Karotis arterleri üzerinde üfürüm duyulması
- Geçici iskemik atak
- İnme
- İstirahat EKG'sinde anormallik
- Koroner arter kalsifikasyon skorunda yükseklik

4. İstirahat EKG'sinde sol dal bloğu, ST-T bozukluğu bulunan hastalarda, eforlu EKG yerine farmakolojik (örneğin dipiridamol) stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme istenmelidir.

- Ayrıca, efor testi yapılması gereken fakat obezite, sedanter yaşam, nöropati, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak gibi çeşitli nedenlerle efor kapasitesi kısıtlı olan hastalarda da farmakolojik stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme yapılmalıdır.

5. Stres testlerinde iskemisi bulunan, egzersiz kapasitesi düşük hastalar kardiyoloğa sevk edilmelidir.

Diyabet hastalarında KAH'den primer ve sekonder korunmaya yönelik genel yaklaşım biçimi aşağıda özetlenmiştir:

- Bu hastalarda vücut ağırlığı için hedef belirlenmeli; hastaların bu hedefe ulaşmaları ve sürdürmeleri için sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişimi programlarını uygulamaları sağlanmalıdır.
- Asemptomatik hastalarda, 10 yıllık KVH risk durumuna göre uygun tedavi yapılmalıdır.
- KAH riski olan diyabetli hastalarda, optimal glisemik kontrol (A1C<%7) hedeflerinin sağlanmasına çalışılmalıdır. Ancak, ACCORD, ADVANCE ve VADT gibi çalışmaların sonuçları, tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün makrovasküler olay riskini azaltmadığını, aksine ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceğini ortaya koymuştur. Bu sebeple, özellikle ileri yaşta, uzun süreli diyabetli, komorbiditeleri ve hipoglisemi riski yüksek olan tip 2 diyabetlilerde daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.
- 10 yıllık KV olay riski >%10 olan diyabetlilerde, primer koruma amacı ile aspirin (80-150 mg) verilmelidir. Diyabet dışında en az bir ilave KV risk faktörü (ailede KV hastalık öyküsü, HT, sigara, dislipidemi ve albuminüri) bulunan yaşı 50'den büyük olan hastalar bu gruba girer.
- KV riski düşük (10 yıllık KV olay riski <%5 olan) kişilerde aspirin önerilmez.
- Orta derecede riski (10 yıllık KV risk %5-10) bulunan ve kişilerde klinik tabloya göre aspirin kullanımına karar verilebilir.

- Son yıllarda aspirinin diyabetli hastalarda primer korumada yararı ile ilgili çelişkili sonuçlar alınmıştır. Ayrıca özellikle gastrointestinal kanama olmak üzere majör kanama riskinde artış ile ilişkili olduğu da bilinmektedir. Bu nedenlerle;
- KVH riski yüksek diyabetli hastalarda, hasta ile yararı ve artmış kanama riski konuşularak, primer koruma amacı ile aspirin (75-150 mg) verilmesi düşünülebilir.
- ≥50 yaş, bilinen KVH olmayan diyabetli hastalarda en az bir ek KVH risk faktörü varsa (ailede KV hastalık öyküsü, HT, sigara, dislipidemi ve albuminüri) ve kanama riski artmamışsa (yaşlı hastalar, anemi, renal hastalık, vb) düşük doz (75-150 mg) aspirin kullanılabilir. 70 yaş üstü hastalarda kanama riskinin daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.
- <50 yaş, ek KVH risk faktörü olmayan hastalarda aspirin önerilmez. <50 yaş, KVH açısından orta riskli hastalarda klinik tabloya göre aspirin kullanımına karar verilebilir.
- Diyabeti ve ASKVH olanlarda sekonder koruma amacı ile aspirin (75-150 mg) verilmelidir.
- Aspirine alerjisi olan kişilerde klopidogrel (75 mg) kullanılabilir.
- Akut koroner sendrom geçirmiş kişilerde aspirin ve klopidogrel, 1-2 yıl kadar birlikte kullanılabilir.
- Düşük doz aspirin kullanıldığında gastrointestinal kanamadan korunmak için proton pompa inhibitörü verilmesi düşünülmelidir(5).

2.6.1.2. Periferik Arter Hastalığı

Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığı sıklığı artmıştır ve daha yaygın ve ciddi tutulum ile prezente olur. Diyabetli hastalar en az yılda bir kez hikaye, semptom ve nöropati muayenesi ile alt ekstremite arteryel hastalık açısından taranmalıdır. Tipik veya atipik alt ekstremite semptomları olan diyabetli hastalarda arteryel hastalık taraması için ankle-brakial indeks kullanılır. Semptomu olmayan diyabetli hastalarda 50 yaş üstünde ve 50 yaş altı olup ek periferik arter hastalığı risk faktörü olanlarda ankle-brakial indeks ile tarama yapılabilir. Diyabetli hastalarda

karotid arter hastalığı ve alt ekstremite arteryel hastalığa yaklaşım genel popülasyonla benzer şekilde risk azaltılması (sigara kesilmesi, antiplatelet tedavi, kan basıncı kontrolü, kan glukoz kontrolü, statin tedavisi) ve gerektiğinde revaskülarizasyondur (5).

2.6.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.6.2.1. Retinopati

Diyabetik retinopati erişkin yaştaki diyabetik hastalarda en önemli körlük nedenidir. Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlayarak yılda bir, puberteden ya da 15 yaşından itibaren yılda bir retinopati taraması yapılmalıdır. Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı veya başlangıçta retinopatisi olmayan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Diyabetik retinopati iki evreye ayrılır; non-proliferatif retinopati genellikle hastalığın birinci dekadının geç veya ikinci dekadının erken döenminde ortaya çıkar ve retinal vasküler mikroanevrizmalar, leke şeklinde kanamalar ve yumuşak eksüda ile karakterizedir. Proliferatif diyabetik retinopatide retinal hipoksiye cevap olarak neovaskülarizasyon görülür. Bu yeni oluşan damarlar optik sinir ya da makülada ortaya çıkabilirler. Kolaylıkla rüptüre olarak vitröz hemorajiye, fibrozise, retinal dekolmana yol açabilirler(62). Optimal glisemik kontrol diyabetik retinopati riskini azaltır ve retinopati gelişim sürecini yavaşlatır (63).

2.6.2.2. Nefropati

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati,, enönemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri bakılmalı ve eGFR hesaplanması yapılmalıdır. Tip 1 diyabetli erişikinlerde diyabet tanısından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, Tip 2 diyabetik hastalarda ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albümin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Nefropatinin en önemli sonucu, son dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetik nefropati, hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir.

Diyabetik nefropatiyi önlemek ve ilerlemesini geciktirmek için iyi bir glisemik kontrol sağlanmalıdır. Optimal kan basıncı kontrolü sağlanması, diyabetik nefropati riskini azaltır ve ilerlemesini yavaşlatır.

Mikroalbuminüri saptanırsa (albümin/kreatinin oranı 30-299 mg/g) hipertansiyon olmasa bile kronik böbrek hastalığını geciktirmek için ACE-İ veya ARB verilmesi düşünülebilir. Albumin/kreatinin oranı≥300mg/g ise ACE-İ veya ARB verilmelidir(5).

2.6.2.3.Nöropati

Diyabetin en yaygın nörolojik komplikasyonu ve önemli bir morbidite nedenidir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal, simetrik duyusal nöropati enfeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak ampütasyon sebebidir. Amerikan Diyabet Derneği, Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren her yıl nöropati taraması önermektedir. Nöropati taraması, fizik muayene yanında 10 gramlık bası yapan monofilaman ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır (64).

2.6.2.3.1.Periferik polinöropati/ mononöropati

Diyabetik nöropatinin en sık şekli distal simetrik polinöropatidir. En sık olarak distal duyusal kayıp ile prezente olur. Hastaların %50'sinde nöropatiye ait semptom bulunmaz. Hiperestezi, parestezi ve ağrı da olabilir. Semptomlar arasında ayaklardan başlayan ve proksimale doğru ilerleyen uyuşma hissi, karıncalanma ve yanma hissi bulunabilir(65).

Mononöropati (izole kraniyal veya periferik sinir disfonksiyonu) polinöropatiye göre daha az görülür. Tek sinir trasesinde ağrı veya motor güçsüzlük ile ortaya çıkar. En sık üçüncü kraniyal sinir tutulumu olur ve diplopi ile fark edilir.

2.6.2.3.2. Otonom Nöropati

Diyabet ile ilişkili otonom nöropati, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, sudomotor (ter bezleri ile ilgili) sistemler gibi birçok sistemi

etkileyebilir. Kardiyovasküler sistemi etkileyen otonom nöropatiler istirahat taşikardisi ve ortostatik hipotansiyona neden olur. Gastrointestinal tutuluma bağlı gastroparezi, mide motilitesinde azalma, konstipasyon, gece diyareleri görülür. Üst ekstremitelerdeki hiperhidroz ve alt ekstremitelerdeki anhidroz sempatik sinir sistemi disfonksiyonu nedeniyle gelişir. Hipoglisemiye kontregülatuvar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı körelir ve hipogliseminin hissedilmesine engel olur(66).

2.7. Diyabetli Hastalarda İzlem

Diyabetik hastalardan istenmesi gerekli rutin laboratuvar testleri ve izlenme sıklıkları aşağıda görülmektedir:

- HBA1C: 3-6 ayda bir ölçülmelidir.
- Açlık lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid): Normal ise yılda bir ölçülmelidir.
- Albuminüri (albumin/kreatinin oranı (AKO) veya üriner albumin atılımı; urinary albümin excretion: UAE): Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede, tip 2 diyabette tanıda ve daha sonra her yıl bakılmalıdır. Sabah ilk (veya spot) idrarda AKO tercih edilmelidir
- Serum kreatinin ve eGFR: Erişkinde (çocukta proteinüri varsa) yılda bir kreatinin ölçülmeli ve tahmini glomerular filtrasyon hızı (eGFR) hesaplanmalıdır.
- Karaciğer enzimleri yılda bir ölçülmelidir.
- TSH ,tip 1 diyabetli hastaların tümünde ve gerekirse tip 2 diyabet hastalarında bakılmalıdır. TSH normal değilse, serbest T4 bakılmalıdır. Tip 1 diyabette ilk tanıda otoimmün tiroidit yönünden anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) antikorları taranmalı, ayrıca metabolik kontrol sağlandıktan sonra TSH kontrolü yapılmalı, test normal ise 1-2 yılda bir ya da tiroid hastalığına ilişkin semptom oluştuğunda TSH tekrarlanmalıdır.
- Erişkinde EKG: Her yıl çekilmelidir.
- İdrar incelemesi (keton, protein, sediment): Her vizitte yapılmalıdır.
- Tip 1 diyabetli çocuk ve gençlerde gluten enteropatisine ilişkin antikorlar (serum IgA düzeyi normal olması koşulu ile doku transglutaminazına karşı antikorlar ile

antiendomisyum-IgA) araştırılmalı, antikor pozitif veya semptomatik olgular kesin tanı için endoskopi yapılmak üzere gastroenteroloğa sevk edilmelidir.

- Özellikle metformin kullanan erişkinlerde ve pernisiyöz anemi kuşkusu olan bireylerde gerektiğinde vitamin B12 düzeyi ölçülmelidir.
- Serum potasyum düzeyi: Özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ), anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) veya diüretik kullanan hastalarda yılda bir bakılmalıdır.

Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıklar var ise ya da diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir. Bu durumda A1C hedefi %8.5'a kadar (69 mmol/mol) olabilir. Diğer hastalarda hedef A1C ≤%7 , Açlık plazma glukozu ve öğün öncesi Plazma glukozu 80-130 mg/dl, 2. Saat postprandiyal plazma glukozu <160 mg/dl olmalıdır. Glisemik kontrol hedeflerine ulaşılıncaya kadar 3 ayda bir, stabil hastalarda ise 6 ayda bir HBA1C ölçülmelidir(5).

2.8.Diyabette Hipertansiyon ve Tedavisi

Diyabetlilerde hipertansiyon (HT), diyabeti olmayanlara göre iki kat daha sık görülmektedir. Tip 1 diyabetlilerde prevalans %10-30 arasında değişmekte iken tip 2 diyabetlilerde tanı sırasında bu oran %40-50'dir. Hipertansiyon metabolik sendromun bir bileşenidir ve Tip 2 diyabetli bireylerde sık görülür. Tip 2 diyabet olgularında çoğu zaman diyabet tanısından önce de hipertansiyon mevcuttur. Bu olgularda metabolik sendromun diğer bileşenleri olan santral obezite ve dislipidemi de sıklıkla tanıya eşlik eder. Tip 1 diyabetli hastalarda ise HT, genellikle diyabetik nefropati gelişmesinin sonucu olarak ortaya çıkar. Kan basıncı yüksekliğinin uzun süre devam etmesi nefropatinin daha da ilerlemesine neden olur.

Hipertansif diyabetli hastada kan basıncı hedefleri: Hipertansiyonu bulunan diyabet hastasında her hasta için öncelikli kan basıncı <140/90 mmHg olması hedeflenmelidir. Özellikle yüksek kardiyovasküler riskli kişilerde, kan basıncı <130/80 mmHg düzeylerine ulaşılması önemlidir. Tedavide güvenli kan basıncı alt

sınırı 120/70 mmHg olmalıdır. 65 yaş ve üzerindeki hastalarda sistolik KB 130-139 mmHg olması yeterlidir.

- Yaşam tarzı ve davranış eğitimi tedavisi üç ay süre ile uygulanmasına rağmen hedef HT değerlerine ulaşılamamışsa ilaç tedavisine başlanmalıdır.
- Sistolik KB ≥140 veya diyastolik KB ≥90 mmHg ise yaşam tarzı değişikliği ile eş zamanlı olarak medikal tedavi başlatılmalıdır.
- Başlangıçta KB ≥160/100 mmHg olan hastalarda ikili kombinasyonla tedaviye başlanır.
- Hipertansiyon tedavisinde yararı gösterilen altı temel anti-hipertansif ilaç grubu vardır. Bunlar anjiyotensin dönüştürücü enzim blokerleri (ACE-İ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), diüretikler (tiyazid grubu ve benzeri), kalsiyum kanal blokerleri (KKB), b-blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonisti (aldosteron antagonisti) ilaçlardır.
- Albuminürisi bulunmayan hastalarda ACE-İ, ARB, diüretik ya da dihidropiridin grubu KKB ilaçlardan herhangi biri başlanabilir.
- Albuminürisi bulunan hastalarda ise renin-anjiyotensin sistemini (RAS) bloke eden ACE-İ veya ARB grubu ilaçlardan birinin tercih edilmesi önerilir(67).

2.9.Diyabette Dislipidemi ve Tedavisi

Diyabetik hastalarda geleneksel olarak aşağıda belirtilen optimal lipid düzeylerine ulaşılması hedeflenmiştir.

- LDL-kolesterol <100 mg/dl

- Trigliserid <150 mg/dl

- HDL-kolesterol erkekte ≥40 mg/dl (kadında ≥50 mg/dl)

- Non-HDL-kolesterol <130 mg/dl

TEMD kılavuzu dislipidemi tedavi önerleri aşağıda maddeler halinde belirtilmektedir:

- Diyabetli bireylerin sağlıklı yaşam tarzı önerilerine uymaları (sağlıklı beslenme alışkanlığı, vücut ağırlığı kontrolü, düzenli fiziksel aktivite ve sigaranın bırakılması) sağlanmalıdır.
- Erişkin diyabetli hastalarda tanı sırasında ilk tıbbi değerlendirmede, sonrasında ise yılda bir kez lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid ölçümleri) istenmeli, ayrıca non-HDL ve LDL-kolesterol değerleri hesaplanmalıdır.
- Diyabet süresi 10 yıldan az, diğer KV risk faktörleri bulunmayan, herhangi bir makro ve mikrovasküler komplikasyon gelişmemiş, LDL-kolesterol <100 mg/dl olan 35 yaş altındaki Tip 1 ve 50 yaşın altındaki Tip 2 diyabetli hastalarda statin tedavisi gerekmez.
- Yukarıdaki koşulların dışında kalan ve trigliserid düzeyi <500 mg/dl olan tüm diyabet hastalarında öncelikle statin tedavisi önerilir. Statin dozu ve tedavi hedefi hastaların 10 yıllık Kardiyovasküler ölüm riskine göre hesaplanır.
- Lipid düşürücü tedavi gören hastalarda tedaviye başlandıktan 4-12 hafta sonra, doz değişikliği yapıldığında ve sonrasında yılda bir lipid profiline bakılmalıdır.
- Önerilen statin tedavisini tolere edemeyen diyabetli hastalarda tolere edilebilen en yüksek statin dozu kullanılmalıdır.
- ASKVH olan diyabetli hastalarda tolere edilebilen en yüksek statin dozuna rağmen LDLkolesterol hedefine ulaşılamıyorsa statine ek olarak tercihen ezetimib veya gerekirse PCSK9 (proprotein konvertaz subtisilin/keksin 9 inhibitörleri) başlanabilir.
- Dislipidemide birincil hedef LDL-kolesterolü düşürmek olmalıdır. LDL kolesterol hedefine ulaşıldığı halde aterosklerotik olay riski devam eden yüksek riskli olgularda ikincil hedef non-HDL-kolesterolü düşürmektir.
- Trigliserid düzeyi yüksek veya HDL-kolesterol düzeyi düşük hastalarda yaşam tarzı değişimi yoğunlaştırılmalı ve optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır(5).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2015-2020 yılları arasında Şişli Hamidiye Etfal EAH Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde LADA ve T1DM tanısı alan ya da başka bir merkezde takipliyken kliniğimizde takiplerine devam etmek isteyen 30-80 yaş aralığındaki T1DM ve LADA hastalarının dosyalarının retrospektif olarak incelenmesini içeren bir çalışmadır. Çalışmaya dosya kayıtları düzenli olan erişkin başlangıçlı otoimmün diyabet hastaları (Klasik T1DM ve LADA) alındı. Bazı sınırlamaları olmasına rağmen sık kullanımı ve klinik pratikte kolay uygulanabilir olması göz önüne alındığında çalışmamızda IDS LADA tanı kriterlerini kullandık. Bu tanı kriterlerine göre diyabet tanısından sonraki ilk 6 ayda insülin başlanan otoantikor pozitif hastalar T1DM grubuna, tanıdan sonraki ilk 6 ayda insülin gereksinimi olmayan hastalar LADA grubuna alındı. 30 yaşından önce diyabet tanısı alan hastalar, c-peptit değeri çok düşük olmasına rağmen otoantikorları negatif saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik, antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi.

Demografik ve antropometrik veri olarak, yaş, cinsiyet, hastaların tanı anındaki vücut ağırlığı (kg), boy (cm), vücut kitle indeksi (VKI) (kg/m2) değerleri kaydedildi.

Laboratuvar verisi olarak, HBA1C, Total Kolesterol, LDL, HDL, Trigliserit, Açlık C-Peptit, Açlık kan plazma glukozu, adacık otoantikorlarından Anti-GAD, ICA değerleri kaydedildi.

Klinik veri olarak, tanı yaşı, diyabet süresi, ailede diyabet öyküsü, Mikrovasküler komplikasyonlar; periferik nöropati, nefropati, retinopati, Makrovasküler komplikasyonlar; koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, Hiperlipidemi, hipertansiyon, diğer otoimmün hastalıklar, ketoasidoz sıklığı, sigara, alkol kullanımı, diyabet tanısı sonrası insülin tedavisine başlama zamanı, insülin ve oral antidiyabetik tedavi, kilo başı total insülin dozu kaydedildi.

Spot idrarda albümin/kre oranı ≥ 30 mg/gün saptanan hastalar ya da proteinüri için tedavi alan hastalar diyabetik nefropatiye sahip olarak olarak kaydedildi.

Hastalar T1DM ve LADA olmak üzere 2 gruba ayrıldı. İki grubun demografik, antropometrik, klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı.

C-peptit, Roche cihazında ECLIA (Elektrokemilüminesans immunoassay) yöntemi ile çalışılmıştır. Anti-GAD, Euroimmun Analyzer cihazında ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile çalışılmıştır. Testin referans aralıkları >10 IU/ml pozitif, <10 IU/ml negatif olarak belirtilmiştir. İntra asssay CV %7,3 inter assay CV %5,7'dir. ICA, EuroLabWorkstation IFA cihazında IFA (İndirekt immunfloresan antikor) yöntemi ile çalışılmıştır. Referans aralığı 1:<10 titredir.

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal EAH etik kurulundan 07.07.2020 tarihinde onay alındıktan sonra başlandı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Fisher Freeman Halton Exact testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamız yaşları 31 ile 77 arasında değişmekte olan, 36'sı (%46.2) erkek ve 42'si (%53.8) kadın olmak üzere toplam 78 olgu ile yapılmıştır. Yaş ortalaması 51.01±11.22 yıldır. Olgular "Klasik T1DM" (n=34) ve "LADA" (n=44) olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiştir. Yaş ve cinsiyet olmak üzere grupların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Grupların demografik özellikleri

		Klasik T1DM	**LADA**	**p**
Yaş Ort±SS		47,71±9,77	53,57±11,70	[1]0,021*
Cinsiyet n (%)				
	Erkek	15 (%44,1)	21 (%47,7)	[2]0,930
	Kadın	19 (%55,9)	23 (%52,3)	

[1]Student t test *[2]Continuity (yates) düzeltmesi* **p<0.05*

LADA grubundaki olguların yaş ortalaması, T1DM grubunun yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.021; p<0.05).

Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Grupların diyabet başlangıç yaşı, klinik ve spesifik laboratuva özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Grupların diyabet başlangıç, klinik ve spesifik laboratuvar özellikleri

	Klasik T1DM	LADA	p
DM Başlangıç Yaşı Ort±SS (medyan)	41,12±7,96 (41)	44,8±9,73 (45)	[1]0,123
DM Süresi (Ay) Ort±SS (medyan)	88,24±92,08 (60)	108,43±78,09 (102)	[1]0,107
İnsülin Başlangıcı Ort±SS (medyan)	0±0 (0)	35,73±45,92 (20,5)	[1]0,001*
Ailede DM Öyküsü n (%)	17 (%50)	25 (%56,8)	[2]0,711
Açlık C-Peptit Ort±SS (medyan)	0,15±0,15 (0,1)	0,23±0,21 (0,1)	[1]0,045*
Anti-GAD n (%)	34 (%100)	44 (%100)	1,000
ICA Pozitifliği n (%)	21 (%61,8)	24 (%54,5)	[2]0,683

[1]Mann Whitney U Test *[2]Continuity (yates) düzeltmesi* **p<0.05*

Gruplar arasında diyabet başlangıç yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). T1DM grubunda diyabet başlangıç yaşı 30 ile 58 arasında değişmekte olup, ortalaması 41.12±7.96, medyan değer 41 yaştır. LADA grubunda başlangıç yaşı 30 ile 68 arasında değişmekte olup, ortalaması 44.8±9.73, medyan yaş 45'tir.

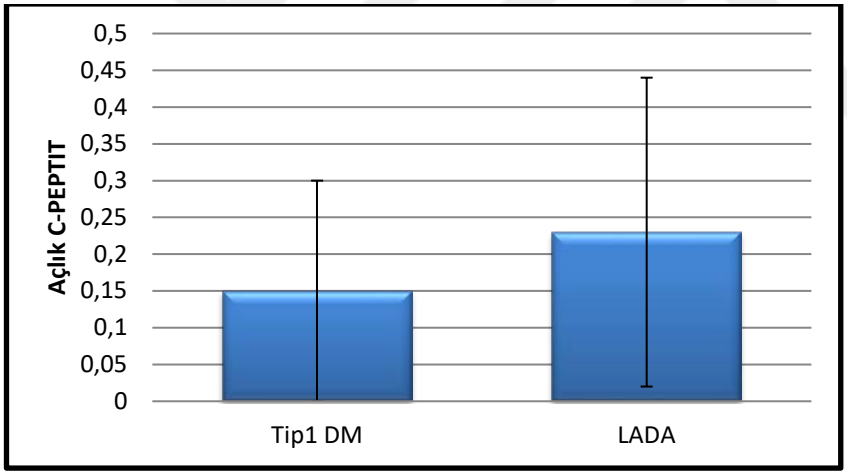
Gruplar arasında diyabet süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). T1DM grubunda diyabet süresi 0 ile 348 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 88.24±92.08, medyan değer 60 aydır. LADA grubunda diyabet süresi 7 ile 300 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 108.43±78.09, medyan değer 102 aydır.

Gruplar arasında insülin başlangıç zamanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0.05). T1DM grubunda insülin başlangıcı 0.ay iken, LADA grubunun 6. Ay ile 252.ay arasında değişmekte olup, ortalaması 35.73±45.92, medyan süre 20.5. aydır.

T1DM grubunda ailede diyabet öyküsü görülme oranı %50, LADA grubunda %56.8 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

LADA grubunda açlık C-Peptit düzeyleri, T1DM grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.045$; $p<0.05$).

Anti-GAD her iki grupta da tüm hastalarda pozitif saptanmıştır. ICA, T1DM grubunda %61,8 LADA grubunda %54.5 pozitif saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.



Şekil 1: T1DM ve LADA hastalarının ortalama C-Peptit Düzeyleri

Tablo 3: Grupların laboratuvar parametreleri açısından değerlendirilmesi

	Klasik T1DM	LADA	p
HBA1C Ort±SS	10,62±2,66	10,62±2,65	[1]0,994
T.KOL Ort±SS	197,65±46,02	187,82±37,16	[1]0,300
LDL Ort±SS	119±36,19	111,23±30,28	[1]0,305
HDL Ort±SS	52,79±18,36	52,14±13,71	[1]0,857
Trigliserid Ort±SS (medyan)	127,56±80,64 (105)	127,52±89,78 (111,5)	[2]0,856
Açlık C-Peptit Ort±SS (medyan)	0,15±0,15 (0,1)	0,23±0,21 (0,1)	[2]0,045*
Açlık Glukoz Ort±SS (medyan)	206,88±98,62 (200)	213,07±84,81 (205)	[2]0,759
ANTI-GAD Ort±SS (medyan)	489,88±591,55 (120)	615,5±789,24 (143)	[2]0,674
ICA Pozitifliği n (%)	21 (%61,8)	24 (%54,5)	[3]0,683
İki antikor pozitifliği n (%)	21 (%61,8)	24 (%54,5)	[3]0,683
Tek antikor pozitifliği n (%)	13 (%38,2)	20 (%45,5)	[3]0,683

*[1]Student t test [2] Mann Whitney U Test [3]Continuity (yates) düzeltmesi *p<0.05*

Klasik T1DM ve LADA hastalarının laboratuvar bulguları Tablo 3'te verilmiştir. Gruplar arasında C-peptit dışında diğer laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

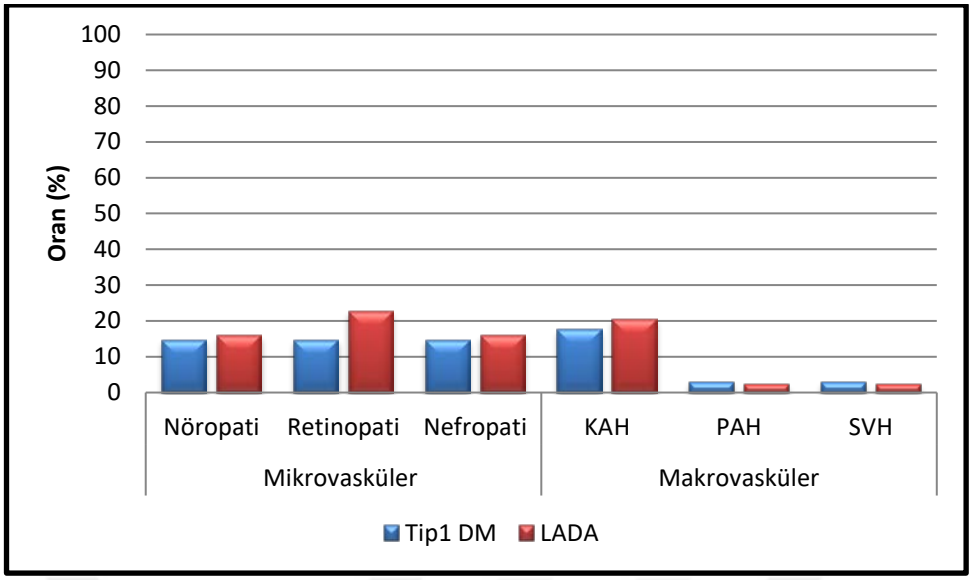
Tablo 4: Diyabete Özgü Klinik Özellikler

	Klasik T1DM	LADA	p
BMI $_{Ort\pm SS}$	26,01±4,98	25,75±4,37	[1]0,805
Hiperlipidemi n (%)	20 (%58,8)	30 (%68,2)	0,538
Hipertansiyon n (%)	7 (%20,6)	19 (%43,2)	0,036*
Ketoasidoz Sıklığı $_{Ort\pm SS\ (medyan)}$	0,56±1,24 (0)	0,59±1,26 (0)	[2]0,438
Mikrovasküler Komplikasyon			
Periferik nöropati n (%)	5 (%14,7)	7 (%15,9)	1,000
Retinopati n (%)	5 (%14,7)	10 (%22,7)	0,547
Nefropati n (%)	5 (%14,7)	7 (%15,9)	1,000
Makrovasküler Komplikasyon			
İskemik kalp hastalığı n (%)	6 (%17,6)	9 (%20,5)	0,982
Periferik arter hastalığı n (%)	1 (%2,9)	1 (%2,3)	[+]1,000
Serebrovasküler hastalık n (%)	1 (%2,9)	1 (%2,3)	[+]1,000

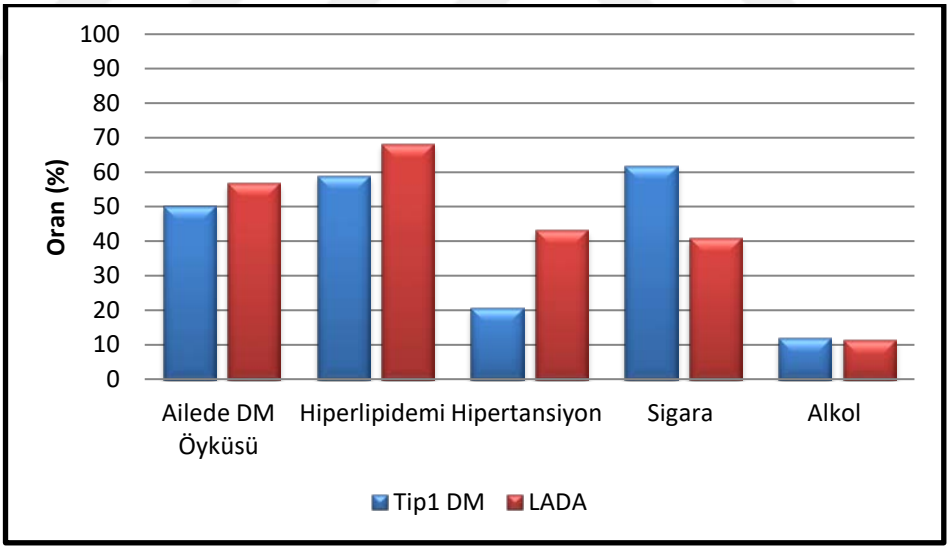
Continuity (yates) düzeltmesi *[1]Student t test* *[2]Mann Whitney U Test* *[+]Fisher's Exact test*
**p<0.05*

Klasik T1DM ve LADA hastalarının klinik özelliklerinden BMI, hiperlipidemi, hipertansiyon, ketoasidoz sıklığı, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları Tablo 4'te belirtilmiştir.

Gruplar arasında BMI ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). 2019 TEMD Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu Yetişkinlerde BMI'ye göre andropometrik değerlendirme baz alınarak T1DM grubunda 2 hasta zayıf (BMI<18.50), 15 hasta normal kilolu (18.5-24.99), 11 hasta fazla kilolu (BMI 25-29.99), 4 hasta hafif obez (BMI 30-34.99), 2 hasta orta obez (35-39.99) saptandı. LADA grubunda 3 hasta zayıf, 16 hasta normal kilolu, 18 hasta fazla kilolu, 6 hasta hafif obez, 1 hasta orta düzeyde obez saptandı.



Şekil 2: T1DM ve LADA Hastalarının Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyon Oranları



Şekil 3: T1DM ve LADA Hastalarının Klinik Özellikleri

T1DM grubunda hiperlipidemi görülme oranı %58,8, LADA grubunda %68.2 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

LADA grubunda hipertansiyon görülme oranı (%43,2), T1DM grubundan (%20.6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.036; p<0.05).

Gruplar arasında ketoasidoz sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). T1DM grubunda ketoasidoz sıklıkları 0 ile 7 arasında değişmekte olup, ortalaması 0.56±1.24, medyan değer 0'dır. LADA grubunda ketoasidoz sıklıkları 0 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalaması 0.59±1.26, medyan değer 0'dır. T1DM grubunda 13 hastada (%38), LADA grubunda ise 11 hastada (%25) en az bir kez ketoasidoz tablosu görüldü.

T1DM grubunda sigara kullanma oranı %61.8, LADA grubunda %40.9 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). T1DM grubunda alkol kullanma oranı %11.8, LADA grubunda %11.4 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

T1DM grubunda periferik nöropati oranı %14.7, LADA grubunda %15.9 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). T1DM grubunda retinopati oranı %14.7, LADA grubunda %22.7 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). T1DM grubunda nefropati oranı %14.7, LADA grubunda %15.9 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

T1DM grubunda iskemik kalp hastalığı görülme oranı %17.6, LADA grubunda %20.5 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). T1DM grubunda periferik arter hastalığı görülme oranı %2.9, LADA grubunda %2.3 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). T1DM grubunda serebrovasküler hastalık görülme oranı %2.9, LADA grubunda %2.3 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 5: Grupların otoimmün hastalık ve otoimmün antikor pozitifliği açısından değerlendirilmesi

		Klasik T1DM	LADA	
		n (%)	n (%)	p
Otoimmün Hastalık	Çölyak	1 (%2,9)	0 (%0)	0,417
	Graves	3 (%8,8)	2 (%4,5)	
	Hashimato	3 (%8,8)	7 (%15,9)	
	Psöriazis	1 (%2,9)	0 (%0)	
	Yok	26 (%76,5)	35 (%79,5)	
Diğer Otoimmün Antikor Pozitifliği	ANTİ-TPO+	6 (%17,6)	10 (%22,7)	0,626
	ANTİ-TPO+APA+	3 (%8,8)	3 (%6,8)	
	APA+	2 (%5,9)	6 (%13,6)	
	Yok	23 (%67,6)	25 (%56,8)	

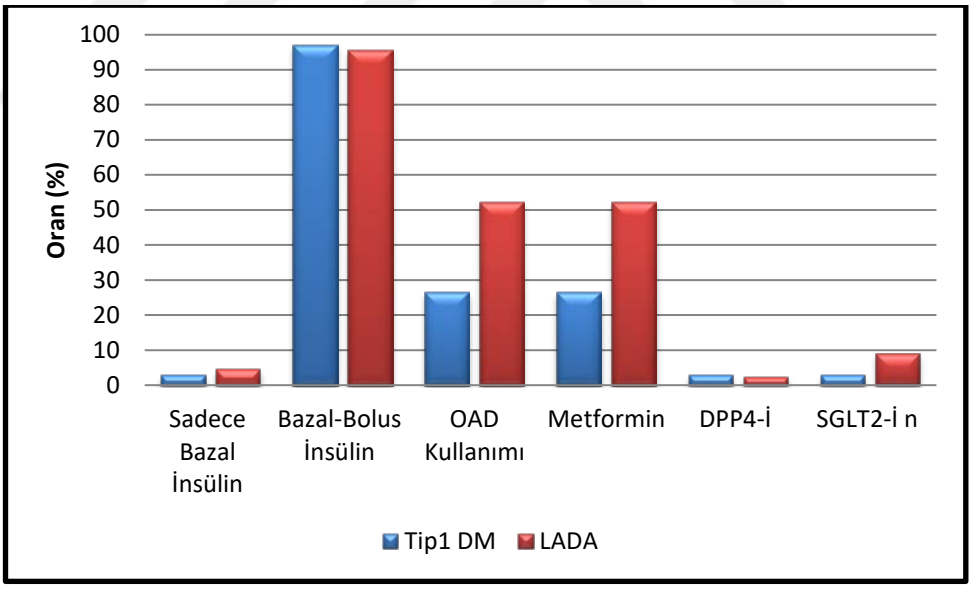
Fisher Freeman Halton Exact Test

Gruplar arasında otoimmün hastalıkların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). T1DM grubunda 1 hastada Çölyak (%2,9), 3 hastada Graves (%8,8), 3 hastada Hashimato (%8,8), 1 hastada Psöriazis (%2,9) tanısı vardı. 26 hastada(%76,5) otoimmün hastalık yoktu. LADAgrubunda 2 hastada Graves (%4,5), 7 hastada Hashimato ((%15,9) görüldü. 35 hastada (%79,5) otoimmün hastalık yoktu. Gruplar arasında diğer otoimmün antikor pozitiflikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 6: Grupların tedavide kullanılan ilaçlar açısından değerlendirilmesi

	T1DM	LADA	
	n (%)	n (%)	p
Sadece Bazal İnsülin n (%)	1 (%2,9)	2 (%4,5)	[1]1,000
Bazal-Bolus İnsülin n (%)	33 (%97,1)	42 (%95,5)	[1]1,000
OAD Kullanımı n (%)	9 (%26,5)	23 (%52,3)	[2]0,039*
Metformin n (%)	9 (%26,5)	23 (%52,3)	[2]0,039*
Sülfonilüreler n (%)	0 (%)	0 (%0)	-
DPP4-İ n (%)	1 (%2,9)	1 (%2,3)	[1]1,000
SGLT2-İ n (%)	1 (%2,9)	4 (%9,1)	[1]0,380
Kilo başına total insülin Ort±SS (medyan)	0,64±0,22 (0,62)	0,65±0,24 (0,63)	[3]0,856

*[1]Fisher's Exact test [2]Continuity (yates) düzeltmesi [3]Mann Whitney U Test *p<0.05*



Şekil 4: T1DM ve LADA Hastalarının Kullandıkları Antidiyabetik İlaç Oranları

T1DM grubunda sadece bazal insülin kullanma oranı %2.9, LADA grubunda %4.5 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). T1DM grubunda sadece bazal bolus insülin kullanma oranı %97.1, LADA grubunda %95.5 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). LADA grubunda OAD kullanımı oranı (%52.3), T1DM grubundan (%26.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.039$; $p<0.05$). LADA grubunda metformin kullanımı oranı (%52.3), T1DM grubundan (%26.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.039$; $p<0.05$). T1DM grubunda DPP4-İ kullanma oranı %2.9, LADA grubunda %2.3 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). T1DM grubunda SGLT2-İ kullanma oranı %2.9, LADA grubunda %9.1 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Gruplar arasında kilogram başına total insülin kullanma miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 6).

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda LADA ve tanı anında insülin tedavisi başlanan Klasik T1DM hastalarının klinik, metabolik ve laboratuvar özelliklerinde benzer ve farklı yönlerini saptadık. LADA'da, otoimmüniteye rağmen diyabet teşhisinden yıllar sonra bile insülin bağımlılığı olmaksızın rezidüel beta hücre fonksiyonu ve yavaş progresyon görülmektedir. Yetişkin hastalarda otoimmün diyabetin iki formu olan T1DM ve LADA hastalarının benzer ve farklı özelliklerini araştırdığımız çalışmamızda literatürle uygun olarak LADA hastaları yaş ortalaması T1DM hastalarından istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Fazla kilolu, obez, metabolik sendromu olan erişkin hastalarda da otoimmün diyabet olabileceği gösterilmiştir. LADA'lı hastalar daha çok T2DM'li hastalar ile benzer klinik ve metabolik özellikler gösterdiğinden, LADA'yı yalnızca klinik fenotip temelinde teşhis etmek çok zordur ve sonuç olarak, LADA'lı hastalar sıklıkla yanlış T2DM tanısı alırlar. Çalışmamızda LADA hastalarının tanısında ortalama 8,5 yıllık bir gecikme olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda diyabete özgü otoantikorlardan GADA her iki grupta da %100 pozitif saptanmıştır. Bu veriler LADA'yı T2DM'den ayırmak için GADA'yı ölçmenin yeterli olduğunu göstermektedir.

Yetişkin dönem hastalarda artan sayıda yeni otoimmün diyabet ortaya çıkmaktadır. Yetişkinlerde ortaya çıkan otoimmün diyabet, Klasik Tip 1 Diyabetes Mellitus ya da LADA olarak görülebilir. Klasik Tip 1 diyabette tanıdan hemen sonra hastaların ekzojen insüline bağımlı olması beklenmektedir. Öte yandan, LADA hastaları yavaş ilerleyen insülin eksikliği, değişken düzeylerde insülin direnci ile başvurabilir ve sıklıkla tanıdan sonra önemli bir süre (en az 6 ay) insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar. Ancak henüz LADA için evrensel olarak kabul edilmiş bir tanı kriteri yoktur ve bizim çalışmamızda da baz aldığımız en yaygın kullanılan IDS kriterlerinin bazı eksik yönleri bulunmaktadır. LADA tanısı için yaş sınırının 30 yaş olarak alınması tartışmalı bir durumdur. Büyük ölçekli LADA çalışmalarına bakıldığında 20 yaş ve üzerini dikkate alan çalışmalar da mevcuttur. Hastanın tanıdan sonra en az 6 ay insülin ihtiyacı olmaması doktorun tedavi kararına göre değişebilecek subjektif bir kriterdir. İnsülin tedavisine başlama zamanıyla ilgili objektif kriterler oluşturulmalıdır. Sadece oral antidiyabetik ilaç kullanımı ile kan

şekeri regüle olabilecek hastaya ilk tanıda insülin tedavisi başlanırsa LADA olarak kabul edilmeyecek hasta yanlış T1DM tanısı alabilecektir. Bu yanlış tanıyı önlemek için C-peptit düzeylerine göre insülin tedavisi başlanması uygun olacaktır. Yetişkin başlangıçlı otoimmün diyabetin bu iki formuna sahip hastalara doğru tanı koyabilmek ve doğru tedavi edebilmek için LADA ve klasik T1DM özelliklerinin farkındalığı ve mevcut tanı kriterlerinin revizyonu esastır(1).

Bizim çalışmamızda literatürle uygun olarak LADA hastaları yaş ortalaması T1DM hastalarından istatistiksel olarak daha yüksekti. Diyabet başlangıç yaşı ortalama olarak LADA hastalarında (ortalama 45 yaş) daha yüksek olmasına rağmen T1DM(ortalama 41 yaş) hasta grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$). Hawa ve ark. yaptığı Action LADA 7 çalışmasında LADA ile karşılaştırıldığında T1DM'li olarak sınıflandırılanlar daha gençti ve diyabet başlangıç yaşı, BMI, bel çevresi daha düşüktü (tüm karşılaştırmalar için P <0,001 saptandı.)(57). Bu LADA'nın daha yavaş seyirli, geç başlangıçlı diyabet olduğunun göstergesidir. Çalışmamızda her iki grupta erkek-kadın dağılımı benzer sıklıkta saptandı. LADA grubunda ortalama BMI 25,75 kg/m2, T1DM grubunda 26,01kg/m2 saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Çalışmamızın aksine literatürde LADA'lı bireylerin, T1DM'li olanlardan daha yüksek BMI'ye sahip olma eğiliminde olduğu görülmektedir(2). Bir İsveç vaka kontrol çalışmasında ve Norveç HUNT Çalışmasında, aşırı kilo ve obezite, özellikle ailede diyabet öyküsü ile birlikte olduğunda, artan LADA riski ile ilişkili saptanmıştır(68). Fadiga ve ark. yaptığı çalışmada, T1DM grubu, LADA'ya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bir BMI'ye sahipti(69). Bu fark LADA hastalarında insülin direncine yol açan yaşam tarzının önemli rolü ile açıklanıyordu. Farklı bir klinik görüş de, tip 1 diyabetli çocuklara benzer şekilde, LADA hastalarının genellikle tanıda zayıf olduklarıdır(70)(71). Ancak Avrupa LADA çalışmaları bu görüşü desteklememektedir. Büyük kohort çalışmalarında LADA hastaları, aşırı kilolu veya obez kategorisindedir (BMI>25.0 kg / m2)(72). Bu çalışmayla uygun olarak bizim çalışmamızda da LADA hastalarında ortalama BMI> 25 kg/m2 saptandı. Tang ve ark. yaptığı Çin prevelans çalışmasında ise diğer çalışmaların aksine daha genç yaş ve normal kilonun artan LADA riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur(20). David ve ark. çalışması, tip 2 diyabetli hastalarla karşılaştırıldığında LADA'da anlamlı olarak

daha düşük bir ortalama VKİ bildirirken(73), Chiu ve ark çalışmasında bir fark gösterilememiştir(74). Hiort ve ark. yaptığı ESTRID çalışmasından elde edilen veriler hem LADA hem de tip 2 diyabet riskinin BMI ile birlikte giderek arttığını, ancak T2DM için daha dramatik olduğunu göstermektedir. T2DM'li hastalarda genellikle normal veya düşük bir BMI varsa LADA'dan şüphelenilir ve otoantikor testleri yapılmaktadır. Aşırı kilolu veya obez yetişkinlerin ise T2DM'li olduğu varsayılır ve LADA açısından araştırılmamaktadır(16). Yukarıda bahsedilen birçok çalışmada LADA hastalarında T2DM hastalarına benzer şekilde BMI yüksek saptanmıştır. Bu nedenle, literatür ve bizim çalışmamız baz alınarak normal BMI(<25,0 kg/m ^{2}) LADA için bir tanı kriteri olmamalıdır(1).

Çalışmamızda tüm hastaların bel çevresi verilerine ulaşamadığımız için metabolik sendrom sıklığına bakılamadı ancak LADA hasta grubunda metabolik sendrom bileşenlerinden hipertansiyon %43, dislipidemi %68 oranında saptandı. T1DM grubunda %50 hastanın, LADA grubunda %56 hastanın BMI>25 kg/m2 saptandı. BMI 30 kg/m2 ve üzerinde saptanan %15 LADA hastası mevcuttu. T1DM'li hasta grubu ile karşılaştırıldığında hipertansiyon sıklığı LADA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Fadiga ve ark. çalışmasında LADA hastaları, T1DM hastalarına kıyasla daha sık Metabolik Sendroma sahip bulundu (T1DM'li hastalarda %55,6 LADA'da %82,6). Bu nedenle LADA'da hem insülin eksikliği hem de insülin direncinin patogenezde önemli rol oynadığı düşünülebilir(75)(76)(77). Avrupalı erişkin diyabet hastalarında yapılan bir çalışma, metabolik sendrom prevalansının tip 2 diyabetli hastalarda LADA'lı hastalara ve tip 1 diyabetli erişkinlere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir(78). Diğer çalışmaların aksine metabolik sendromun otoimmün diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre daha yaygın olmadığı ve metabolik sendromun otoimmün diyabetin bir özelliği olmadığı gösterilmiştir(78).

Çalışmamızda, LADA grubunda diyabetin başlangıcı ile otoimmün etiyolojinin tanınması arasında büyük bir zaman aralığı vardı: medyan 8,5 yıl (102ay), maksimum 22 yıl. Bunun nedeni, LADA hastalarının sıklıkla T2DM olarak yanlış teşhis edilmesi olabilir(24)(75). Çok merkezli bir İspanyol çalışması, bizim çalışmamıza benzer şekilde LADA tanısında 3,5 yıllık bir gecikme bildirmiştir(80).

Çalışmamızda literatüre uygun şekilde en sık saptanan otoantikor GADA'ydı. Tüm LADA ve T1DM hastalarında GADA pozitifliği saptandı. Tuomi, Sørgjerd, Hawa ve ark. yaptığı çalışmalarda LADA hastalarında öncelikle GADA pozitif olma eğiliminde olduğu gösterilmiş. UKPDS çalışmasında incelenen başlangıçta T2DM olarak tanı alan yaklaşık 4500 hastanın %11,6'sı ICA, GADA veya IA-2A için pozitifti; GADA, antikor pozitif hastaların %84'ünde bulunan en yaygın otoantikordu ve bunu IA-2A (%16,5) izliyordu(4)(5). Avrupa'da çok merkezli bir çalışma olan Hawa ve ark. yürüttüğü Action LADA'da antikor pozitif hastaların %90'ı GADA için pozitifken, sadece %10'u (IA-2A) veya (ZnT8A) antikorları yoluyla tespit edildi. Ayrıca, Action LADA'daki antikor pozitif hastaların %24'ünde ve Sørgjerd ve ark yaptığı Norveç HUNT Çalışmasında LADA hastalarının %10'unda birden fazla antikor pozitif bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da LADA grubunda %54 hastada iki antikor pozitifliği (anti-GAD ve ICA), T1DM grubunda %61 hastada iki antikor pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Fadiga ve ark. yaptığı çalışmada da, T1DM hastalarında daha sıklıkla çoklu pozitif antikorlar vardı ve diğer çalışmalarda bildirildiği üzere GADA titreleri daha yüksekti.(75)(84)((85). Bu veriler taramada LADA'yı tip 2 diyabetten ayırmak için GADA'yı ölçmenin yeterli olduğunu gösterir(76). GAD otoantikorlarının varlığı, hastalık başlangıç yaşından etkilenmez ve bu nedenle erişkin başlangıçlı T1DM ve LADA'da en hassas otoantikordur(86). Diğer otoantikorlar, başlangıç yaşı ile negatif ilişkilidir(87) Ayrıca, LADA hastaları arasında, daha yüksek sayıda pozitif antikora ve daha yüksek GADA titrelerine sahip olanlar, yalnızca bir pozitif antikoru olan ve daha düşük GADA tirelerine sahip olanlarla karşılaştırıldığında, T1DM benzeri bir fenotipe sahip oldukları bildirilmiştir(22)(74)(83)(88). Bununla birlikte, diğer çalışmalar, titreden bağımsız olarak GADA'nın varlığının, T2DM'ye kıyasla insülin bağımlılığına ilerleme riskini oldukça artırdığını ileri sürmektedir(89). UKPDS çalışmasında hem GADA hem IA-2A otoantikoru pozitif hastalarda tek antikor pozitif hastalara göre 3-6 yıllık sürede insülin tedavisine ihtiyaç artmış bulunmuştur (4)(5)(90).

Ailede diyabet öyküsü hem T1DM hem T2DM için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır(1). Hem T1DM hem T2DM için etkilenen akraba sayısının artmasıyla diyabet gelişme riski artar(91)(92) Nord-Trøndelag Sağlık Çalışması'nın sonuçları,

akrabalardaki diyabetin türü bilinmemekle birlikte ailede diyabet öyküsünün de LADA gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermiştir(93).Bizim çalışmamızda ailede diyabet sıklığı LADA grubunda %56,8 ve T1DM grubunda %50 saptandı. İstatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

C-peptid, klasik T1DM'de çoğunlukla saptanamaz ve yeni tanı konmuş T2DM'li hastalarda normal veya yüksek iken, LADA'lı bireyler, tanı anında düşük ancak yine de saptanabilir C-peptid değerlerine sahip olma eğilimindedir. Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde LADA grubunda açlık C-peptit düzeyleri T1DM grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Action LADA 9 çalışmasında LADA'da, klasik T1DM'ye kıyasla, mix meal testini takiben tüm zaman noktalarında uyarılmış C-peptid seviyeleri genellikle daha yüksek bulunmuştur (94). LADA'da otoimmün süreç daha hafif ve beta hücre yetmezliğinin ilerlemesi daha yavaştır. Bu durum Carlsson, Hosszúfalusi, Hernandez ve ark. yaptığı çalışmalarda LADA hastalarının endojen insülin salgısının göstergesi olarak daha yüksek C-peptit seviyeleri göstermesiyle kanıtlanmıştır(76). Endojen insülin üretiminin ve otoimmün sürecin bir belirteci olarak, LADA'yı T2DM'den ayırt etmek için C-peptid düzeylerine bakılabilir(95)(96). Bell ve Ovalle, LADA'dan etkilenen hastalarda T2DM'den etkilenenlere göre anlamlı derecede daha düşük C-peptid seviyeleri göstermiştir(97). Hem NIRAD Çalışmasından hem de Action LADA 9'dan benzer bulgular ortaya çıkmıştır(94)(98). Bu sonuçlar, erişkin başlangıçlı diyabeti olan hastalarda, yüksek C-peptid düzeylerinin varlığı ile LADA'nın ekarte edilebileceğini göstermektedir. Bu çalışmaya göre artan maliyetler nedeniyle tarama amaçlı adacık otoantikor testleri her zaman yapılamayacağından, C-peptid ölçümü daha uygun olabilir.

Çalışmamızda baktığımız biyokimyasal parametrelerle ilgili olarak her iki grupta HBA1C, Total kolesterol, LDL, HDL kolesterol, Trigliserid ve Açlık plazma glukozu değerlerinde fark saptanmadı. Fadiga ve ark. çalışmasında ise HBA1C değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaksızın T1DM grubunda daha yüksek saptanmıştır. Diğer çalışmalar da benzer şekilde LADA'ya kıyasla T1DM'de daha yüksek HBA1C bildirmiştir(77)(87)(95). Bu, T1DM hastalarında daha şiddetli insülinopeni ile birlikte daha agresif bir otoimmün süreç hipotezi ile

doğrulanabilir(24)(83) Bununla birlikte bizim çalışmamıza benzer şekilde, Luk ve ark. çalışmasında sırasıyla 8 ve 6 yıllık ortalama diyabet süresinden sonra T1DM ve LADA için aynı ortalama HBA1C değerleri (%8,5 ve %8,4) bildirmiştir(99). Bizim çalışmamızda da ortalama T1DM için 5 yıl ve LADA için 8,5 yıl diyabet süresi mevcuttu. Her iki grupta da Ortalama HBA1C %10,6 saptandı.

Çalışmamızda T1DM hastalarının %76'sında ve LADA hastalarının %79'unda eşlik eden başka otoimmün hastalık bulunmuyordu. T1DM grubunda en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıydı. 3 tane Hashimato ve 3 tane Graves hastası vardı. Benzer şekilde LADA grubunda da en sık eşlik eden otoimmün hastalık Hashimato tiroiditiydi. Literatürde LADA'da klinik tiroid hastalığının sıklığı hakkında herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Çölyak hastalığı, tip 1 diyabetli çocukların yaklaşık %10'unda görülür. LADA'da gliadine karşı yüksek bir sıklıkta (%19) antikor bildirilmiştir(100), ancak biyopsi ile doğrulanan çölyak hastalığının prevalansı bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda T1DM grubunda 1 hastada çölyak tanısı vardı. LADA grubunda çölyak hastası yoktu. LADA'da otoimmün hipoadrenalizmin (Addison hastalığı) belirteçleri olan 21-hidroksilaz ve 17-hidroksilaza karşı artan antikor sıklığı da bildirilmiştir(101)(1). Kakleas ve ark. çalışmasında T1DM'li hastalar, otoimmün tiroid hastalığı, otoimmün gastrit, çölyak hastalığı ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar açısından yüksek risk altındadır(102). Fadiga ve ark çalışmasında da en sık eşlik eden otommün hastalık tiroid otoimmün bozukluğuydu, ancak hiçbir hastada sıklıkla çocukluk çağı T1DM'si ile ilişkili olan çölyak hastalığı tanısı saptanmamıştır(103).

NIRAD çalışması yüksek titreli GADA hastaları arasında anti-tiroid peroksidaz otoantikorları gibi diğer organa özgü otoantikorların daha yüksek prevalansını bulmuştur; bu grupta düşük titreli GADA grubuna göre daha agresif bir otoimmün süreç olduğunu düşündürmektedir. T1DM hastalarında olduğu gibi LADA hastalarında da, özellikle yüksek GADA titreleri ve çoklu pozitif adacık otoantikorları olanlarda, tiroid fonksiyonunun ve otoantikorların düzenli olarak taranması önerilir(104).

Tip 1 diyabetli çocuklarda bildirilen otoimmün tiroidit prevalansı %4 ve ilişkili tiroid antikorlarının (tiroid peroksidaz antikorları, tiroglobulin antikorları)

%16'dır(105). Otoimmün diyabetli yetişkinlerin yaklaşık %25'inde serolojik otoimmün tiroidit kanıtı vardır. Büyük bir İtalyan çalışmasında, tip 2 diyabet hastaları, LADA hastaları ile karşılaştırıldığında LADA grubunda daha yüksek oranda (LADA %24 ve T2DM %5) TPO antikorları bulunmuştur(101). Bizim çalışmamızda da her iki grupta en sık saptanan otoimmün antikor anti-TPO bulundu (T1DM'de %17 ve LADA'da %22). İkinci sırada APA pozitifliği geliyordu.

Çalışmamızda diyabetin kronik komplikasyonları ile ilgili olarak mikrovasküler komplikasyonlardan T1DM ve LADA hastalarında nöropati(%14-%15), retinopati(%14-%22), nefropati(%14-%15) sıklığı benzerdi. Literatürde T1DM ve LADA arasında uzun süreli diyabet komplikasyonlarını karşılaştıran çok fazla çalışma yoktur. Luk ve ark. çalışmasında aynı hastalık süresi için, albüminüri ve kronik böbrek hastalığı sıklığı, LADA ve T2DM arasında aynı görünmektedir ve bu gruplarda T1DM'ye kıyasla daha yüksek saptanmıştır(99). Literatürde LADA'daki retinopati ve nefropati sıklığı, tip 2 diyabettekine benzer; nöropati başlangıçta yaygın değildir ancak hastalık süresi ile birlikte artar(106). Isomaa ve ark. yaptığı çalışmada LADA hastalarında ve 10 yıldan uzun süredir tip 2 diyabetli hastalarda retinopati (%51-%56), nefropati (mikroalbüminüri) (%27-%29) ve nöropati (%29-%27) sıklığı benzerdi; tip 1 diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha fazla retinopati (%76) ama daha az nöropati (%13) vardı. Isomaa ve ark çalışmasında uzun süreli LADA ve tip 2 diyabette makrovasküler komplikasyon oranlarının benzer olduğu, ancak benzer süreli tip 1 diyabette çok daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu durum, tip 1 diyabet hastalarının daha genç olmasıyla açıklanıyordu (107). Çalışmamızda makrovasküler komplikasyonlardan T1DM ve LADA hastalarında iskemik kalp hastalığı(%17,6-%20,5), periferik arter hastalığı(%2,9-%2.3) ve serebrovasküler hastalık(%2.9-%2.3) oranları benzerdi.

LADA'lı hastalarda kronik komplikasyonları daha güçlü kanıtlarla doğrulamak için, 2020'de United Kingdom Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) yapılmıştır. Yeni başlangıçlı T2DM tanısı alan yetişkin popülasyonda LADA tanısı konan hastalar ile uzun vadeli kardiyovasküler, retinal ve renal olayların riski karşılaştırmalı değerlendirilmiştir(108)(109). UKPDS'de, yeni teşhis edilen T2DM'li 5102 hasta, hem makrovasküler hem de mikrovasküler sonuçları belirlemek için 30

yıla kadar takip edilmiştir(110). Başlangıçta tüm katılımcıların T2DM'den etkilendiği düşünülürken, yaklaşık %11'inde en az bir diyabete özgü otoantikor için pozitif sonuç saptanmıştır(86). UKPDS çalışmasında LADA'lı hastalar, T2DM'ye göre %27 daha az majör kardiyovasküler olay riskine sahip bulundu. Bu durum LADA'lı hastaların ortalama yaşının daha genç olması ve daha iyi kardiyometabolik durum ile açıklanıyordu(7). Son GWAS (Genome-wide Association Study) verilerine göre, UKPDS bulguları LADA'nın komplikasyon riski açısından T1DM'ye T2DM'den daha yakın olduğuna işaret etmektedir. Cousminer ve ark yaptığı çalışmada T2DM ile karşılaştırıldığında T1DM'ye benzer şekilde, LADA hastaları daha düşük kardiyometabolik yükün bir sonucu olarak hem kardiyovasküler olayları hem de erken mikrovasküler olayları daha az sıklıkla geliştirir(112). Bununla birlikte, T1DM'de sıklıkla olduğu gibi, optimal bir glisemik kontrol elde etmede daha fazla zorluk yaşarlar ve bu da daha kötü uzun vadeli mikrovasküler sonuçlara neden olur. Ahlqvist ve ark.da GADA-pozitif erişkin başlangıçlı diyabetli hastaların, Tip 2 diyabeti olan hastalarla karşılaştırıldığında, koroner olay açısından daha düşük bir riske ve daha kötü bir glisemik kontrole sahip olduğunu göstermiştir(113).

BOTNIA Çalışmasından elde edilen veriler, 5,5 yıldan fazla bir hastalık süresinin, LADA'lı hastalarda artan retinopati riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir(107). Yeni tanı konmuş T2DM'li bireyler, hipergliseminin retinal ve renal vasküler yapılar üzerindeki zararlı etkilerine tanıdan çok önce maruz kalırken, bu durum LADA'da gösterilememiştir. Ancak, büyük bir İsveç çalışması, önceki sonuçların aksine, hastalık başlangıcında diyabetik retinopati prevalansı ile ilgili olarak LADA ve T2DM arasında fark saptamamıştır(114). Roh.ve ark yaptığı çalışmada LADA, T2DM ve T1DM'li Güney Koreli hastalar arasında mikrovasküler komplikasyon prevalansında hiçbir farklılık bulunmadı(115). Diyabetik nöropatiyi araştıran çalışmaların çoğu, Baum ve ark. tarafından yapılan bir çalışma dışında, nöropatinin genellikle LADA'da T2DM'e göre daha yaygın olduğunu göstermiştir(107,116). Bizim çalışmamızı destekleyen Baum ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise nöropati açısından LADA ve tip 1 diyabet hastaları arasında anlamlı bir fark yoktu. LADA hastaları, hastalığın erken evrelerinde tip 2 diyabet hastalarına göre daha az diyabetik nöropati özelliğine sahipti, bu nedenle

normalde diyabetik nöropatiyi oldukça geç geliştiren klasik tip 1 diyabet hastalarına daha çok benziyordu(106).

Diyabetik ketoasidoz diyabetin en önemli akut komplikasyonudur ve mutlak insülin eksikliğinde ortaya çıkar. Bu nedenle, erişkin başlangıçlı otoimmün diyabetten etkilenen bireylerde bu komplikasyon genellikle nadirdir. Erişkin başlangıçlı otoimmün diyabetin en sık görülen formu olan LADA'lı bireyler, tanı anında saptanabilir C-peptid seviyelerine sahiptir ve T1DM hastalarına göre β-hücre fonksiyonunda daha yavaş bir düşüş gösterir(94). NIRAD 6 çalışmasında düşük titreli GADA denekleri, yüksek titreli GADA pozitif hastalara kıyasla daha az ketozis riski gösterdiği saptanmıştır(88). Bizim çalışmamızda T1DM grubunda 13 hastada(%38), LADA grubunda ise 11 hastada(%25) en az bir kez ketoasidoz tablosu görüldüğü saptandı.

Çalışmamızda diyabet tedavisi ile ilgili olarak T1DM hastalarımızdan 1 tanesi sadece bazal insülin tedavisi almaktaydı. Diğer tüm T1DM hastaları (%97,1) bazal-bolus insülin tedavisi altındaydı. 42 Lada hastası (%95,5) bazal-bolus insülin almaktaydı. Bu oran diğer çalışmalardan daha yüksek saptanmıştır. Martín ve ark. çalışmasında bazal-bolus insülin tedavi alan LADA hastaları %76,7, Fadiga ve ark. çalışmasında %58,6 saptanmıştır(117). Çalışmamızda iki grupta da insülin kullanmayan hasta yoktu. Kilo başı total insülin dozu iki grup arasında çok benzerdi (T1DM'de 0,62 IU/kg ve LADA'da 0,63 IU/kg). LADA'lı kişiler, hastalığın başlangıcında daha yüksek C-peptid değerine sahip olduğu gibi, mutlak insülin bağımlılığına doğru daha yavaş ilerleme gösterirler. Ancak LADA, T1DM'ye kıyasla farklı patofizyolojik mekanizmalara sahip olsa da (daha az insülinopeni ve yüksek insülin direnci), hastalığın ilerlemesiyle birlikte çoğu hasta sonunda insülin tedavisine ihtiyaç duyar(24)(118)(117). Bizim çalışmamızda LADA tanısı alan hastaların ortalama diyabet süreleri 8,5 yıldı. Uzun süreli diyabeti olan tüm LADA'lı hastalarımızın insülin ihtiyacı gelişmişti. Ortalama diyabet tanısından 20,5 ay(6 ay-21 yıl) sonra insülin tedavisi başlandı. T1DM grubundaki hastaların ise hepsine tanı anında insülin başlandı. Koreli diyabetik deneklerde yapılan 36 aylık prospektif çok merkezli bir çalışma, LADA'lı hastaların %7.7'sinin 3 yıl içinde insüline bağımlı olduğunu göstermiştir(119).

LADA hastalarının %52.3'ü oral antidiyabetik tedavi altındaydı. T1DM(%26,5) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla oral antidiyabetik ajan kullanımı vardı. Bu oran Fadiga ve ark çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde LADA hastalarında %54.3, T1DM hastalarında %20.5 saptanmıştır. Luk ve ark. çalışmasında LADA grubunda %62,5 T1DM grubunda %6,6 saptanmıştır. Martín ve ark çalışmasında LADA hastalarının %33,5'inde OAD kullanımı saptandığı görülmüştür(69)(99)(117). Çalışmamızda metformin en çok kullanılan oral antidiyabetik ilaçtı (LADA'da %52,3 ve T1DM'de %26,5). Bunu LADA grubunda SGLT2-İ (%9,1), DPP4-İ (%2,3) izledi. Sülfonilüre, glitazon ve GLP-1 analogu kullanan hasta yoktu. Diğer çalışmalarda da benzer şekilde LADA ve T1DM hastalarında metformin en sık kullanılan oral antidayabetik ilaçtı. Literatüre bakıldığında seçilmiş otoimmün diyabet vakalarında insülin direncini azaltmak için metformin kullanılır. Veriler, insülin tedavisine eklenen metforminin, klasik T1DM'de günlük insülin gereksiniminde ve vücut ağırlığında önemli bir azalma ile sonuçlandığını göstermiştir(34). Ancak, LADA'da metforminin tek başına etkilerine ilişkin kontrollü çalışmalar yoktur(31). Japonya'da yürütülen bir pilot çalışma, 30 aylık takipte glibenklamid ile tedavi edilen hastaların, insülin ile tedavi edilen gruba kıyasla β-hücre fonksiyonunda daha hızlı bozulma olduğunu göstermiştir(32). Yapılan çalışmalar sülfonilürelerin β-hücrelerini uyarıp antijen ekspresyonunu potansiyel olarak artırarak otoimmün süreci şiddetlendirebileceği hipotezini destekler. Bu nedenle, LADA'lı hastalarda sülfonilürelerden kaçınılması önerilir(33)(75). Bizim çalışmamızda her iki grupta da sülfonilüre kullanan hasta bulunmamaktaydı.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları; Retrospektif çalışma olması nedeniyle tanı anında insülin başlanan ve T1DM kabul edilen hastalardan 14 tanesinin tanı anındaki C-peptit değerlerine ulaşılamamıştır. Bize başvuruları sırasında bakılan C-peptit değerleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda baz aldığımız LADA IDS tanı kriterleri, yaş sınırı ve insülin başlangıç zamanı açısından kısıtlılıklar içermektedir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda LADA ve T1DM'nin klinik, metabolik ve laboratuvar özelliklerinde benzer ve farklı yönlerini saptadık. LADA'da, otoimmünitenin varlığına rağmen diyabet teşhisinden yıllar sonra bile insülin bağımlılığı olmaksızın rezidüel beta-hücre fonksiyonu ve yavaş progresyon görülmektedir. Buna bağlı LADA hastalarının yaş ortalaması T1DM'li hastalardan daha yüksekti. T1DM'li hastalarda daha düşük BMI beklenirken LADA'lı hastalarla aralarında fark saptanmadı ve iki grupta BMI>25kg/m2 bulundu. Fazla kilolu, obez, metabolik sendromu olan erişkin hastalarda da otoimmün diyabet olabileceği gösterildi. Hastaların LADA tanısında ortalama 8.5 yıllık bir gecikme olduğu saptandı. Erişkin başlangıçlı otoimmün diyabet tanısı için oluşturulan klinik risk skorlarına göre yüksek riskli hastalara otoantikor taraması yapmak hem yanlış teşhis edilen LADA hastalarının sayısını azaltması hem de sağlık maliyetlerini azaltması açısından önemlidir. T1DM grubunda C-peptit düzeylerinin daha düşük olması, ketoasidoz görülen hasta sayısının fazla olması daha hızlı bir otoimmün yıkım sürecinin ve insülin gereksiminin göstergesi olabilir. Hastanın klinik durumu ve C-peptit düzeyi dikkate alınarak başlanan insülin tedavisi mevcut tanı kriterlerine göre LADA hastalarının yanlış T1DM tanısı almasını önleyecektir.

LADA'da ideal tedavinin amaçları, yeterli bir metabolik kontrolü sağlamak, mikro ve makrovasküler komplikasyonları geciktirmek veya önlemek ve rezidüel pankreas beta hücrelerini korumak olmalıdır. Bununla birlikte, LADA'nın yüksek heterojenliği, bu diyabet formu için en uygun tedaviyi belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Tercih edilen çözüm, her LADA hastasının kendi özelliklerine dayalı bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı olmalıdır.

LADA hastaları için düzenli takip çok önemlidir. Bu nedenle, diğer diyabet formları olan hastalar için önerildiği gibi, klinik ataletten kaçınmak için LADA'lı hastalar her üç, altı ayda bir düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir(120).

LADA nadir görülen bir hastalık değildir ve daha birçok aydınlatılmamış yönleri bulunmaktadır. Farkındalık olmadan, LADA'nın doğru teşhisi kolay değildir. LADA'nın erken doğru teşhisi, klinisyenlerin ve hastaların devam eden β-

hücre disfonksiyonunu yönetmelerine yardımcı olabilir. Bildiğimiz kadarıyla, özellikle uzun süreli hastalık süresi olan T1DM ve LADA hastalarını karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. Türkiye'de yetişkin otoimmün diyabetli (LADA ve T1DM) hastaların doğal seyrini ve klinik özelliklerini ortaya koymak ve farkındalığı arttırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

1. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. Diabetologia [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 Nov 20];48(11):2206–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16193284/

2. Maddaloni E, Moretti C, Mignogna C, Buzzetti R. Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: An update. Maturitas [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Dec 19];137:37–44. Available from: http://www.maturitas.org/article/S0378512220302449/fulltext

3. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatric clinics of North America [Internet]. 2005 Dec [cited 2021 Dec 9];52(6):1553–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16301083/

4. Pieralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. Diabetes & Metabolism Journal [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Dec 11];42(6):451. Available from: /pmc/articles/PMC6300440/

5. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Vol. 11.Baskı. 2018.

6. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Dec 14];44(Suppl 1):S15–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298413/

7. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Dec 15];37(Supplement 1):S81–90. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81

8. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology 2019 15:11 [Internet]. 2019 Sep 18 [cited 2021 Nov 20];15(11):635–50. Available from: https://www.nature.com/articles/s41574-019-0254-y

9. Silvia P, Simona Z, Ernesto M, Raffaella B. "H" for Heterogeneity in the Algorithm for Type 2 Diabetes Management. Current diabetes reports [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Nov 20];20(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198647/

10. Irvine WJ, Gray RS, Mccallum CJ, Duncan LJP. CLINICAL AND PATHOGENIC SIGNIFICANCE OF PANCREATIC-ISLET-CELL ANTIBODIES IN DIABETICS TREATED WITH ORAL HYPOGLYCÆMIC AGENTS. The Lancet [Internet]. 1977 May 14 [cited 2022 Jan 6];309(8020):1025–7. Available from: http://www.thelancet.com/article/S0140673677912582/fulltext

11. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes [Internet]. 1993 [cited 2022 Jan 6];42(2):359–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8425674/

12. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jan 13]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9686693/

13. Brophy S, Yderstræde K, Mauricio D, Hunter S, Hawa M, Pozzilli P, et al. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. Diabetes care [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Jan 13];31(3):439–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18083788/

14. Kobayashi T, Nishimura A, Matsumura K, Kikuno S, Nagasawa K, Okubo M, et al. Slowly Progressive Type 1 Diabetes Mellitus: Current Knowledge And Future Perspectives. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 18];12:2461–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819572/

15. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. 2020 [cited 2022 Jan 18]; Available from: https://doi.org/10.2337/dbi20-0017

16. S F, C P, MS S, J S, LC H, PG C. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. Diabetes care [Internet]. 2006 May 1 [cited 2022 Jan 5];29(5):970–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16644622/

17. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Reviews in endocrine & metabolic disorders [Internet]. 2003 Sep [cited 2021 Nov 20];4(3):233–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501174/

18. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea) [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Nov 20];33(2):147–59. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29947172/

19. Mølbak AG, Christau B, Marner B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association [Internet]. 1994 [cited 2021 Nov 20];11(7):650–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7955989/

20. Tang X, Yan X, Zhou H, Yang X, Niu X, Liu J, et al. Prevalence and identification of type 1 diabetes in Chinese adults with newly diagnosed diabetes. Diabetes, metabolic

syndrome and obesity : targets and therapy [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 19];12:1527–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31695456/

21. Jörns A, Wedekind D, Jähne J, Lenzen S. Pancreas Pathology of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) in Patients and in a LADA Rat Model Compared With Type 1 Diabetes. Diabetes [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Dec 4];69(4):624–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31974139/

22. Yoon JW, Jun HS. Autoimmune destruction of pancreatic beta cells. American journal of therapeutics [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 Dec 4];12(6):580–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16280652/

23. Signore A, Capriotti G, Chianelli M, Bonanno E, Galli F, Catalano C, et al. Detection of insulitis by pancreatic scintigraphy with 99mTc-labeled IL-2 and MRI in patients with LADA (Action LADA 10). Diabetes care [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 Dec 4];38(4):652–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25665813/

24. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. Nature reviews Endocrinology [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Jan 5];13(11):674–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885622/

25. Maddaloni E, Lessan N, Tikriti A al, Buzzetti R, Pozzilli P, Barakat MT. Latent Autoimmune Diabetes in Adults in the United Arab Emirates: Clinical Features and Factors Related to Insulin-Requirement. PloS one [Internet]. 2015 Aug 7 [cited 2022 Jan 5];10(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26252955/

26. Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, Petersson C, Landin-Olsson M. β-cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: a 3-year follow-up. European journal of endocrinology [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2021 Dec 15];164(2):239–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088056/

27. Argoud GM, Schade DS, Eaton RP. Insulin suppresses its own secretion in vivo. Diabetes [Internet]. 1987 [cited 2022 Jan 5];36(8):959–62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3297890/

28. Jansen A, Rosmalen JGM, Homo-Delarche F, Dardenne M, Drexhage HA. Effect of Prophylactic Insulin Treatment on the Number of ER-MP23+Macrophages in the Pancreas of NOD Mice. Is the Prevention of Diabetes Based on β-cell Rest? Journal of Autoimmunity. 1996 Jun 1;9(3):341–8.

29. Füchtenbusch M, Kredel K, Bonifacio E, Schnell O, Ziegler AG. Exposure to exogenous insulin promotes IgG1 and the T-helper 2-associated IgG4 responses to insulin but not to other islet autoantigens. Diabetes [Internet]. 2000 [cited 2022 Jan 7];49(6):918–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10866043/

30. Schloot N, Eisenbarth GS. Isohormonal therapy of endocrine autoimmunity. Immunology today [Internet]. 1995 [cited 2022 Jan 7];16(6):289–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7662098/

31. Brophy S, Brunt H, Davies H, Mannan S, Williams R. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. The Cochrane database of systematic reviews [Internet]. 2007 [cited 2022 Jan 7];(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17636829/

32. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. Diabetes [Internet]. 1996 May 1 [cited 2022 Jan 7];45(5):622–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8621013/

33. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet]. 2008 [cited 2022 Jan 7];93(6):2115–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18397986/

34. George P, Mccrimmon RJ. Potential role of non-insulin adjunct therapy in Type 1 diabetes. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Jan 7];30(2):179–88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22804102/

35. Zhou Z, Li X, Huang G, Peng J, Yang L, Yan X, et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). Diabetes/metabolism research and reviews [Internet]. 2005 Mar [cited 2022 Jan 7];21(2):203–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15386806/

36. Yang Z, Zhou Z, Li X, Huang G, Lin J. Rosiglitazone preserves islet beta-cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. Diabetes research and clinical practice [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Jan 5];83(1):54–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19008007/

37. D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, Prigeon RL, Martin JM, Tharp WG, et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 7];94(1):81–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18957505/

38. Foley JE, Bunck MC, Möller-Goede DL, Poelma M, Nijpels G, Eekhoff EM, et al. Beta cell function following 1 year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week washout in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia: a randomised controlled trial. Diabetologia [Internet]. 2011 Aug [cited 2022 Jan 7];54(8):1985–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21547496/

39. Tian L, Gao J, Hao J, Zhang Y, Yi H, O'Brien TD, et al. Reversal of new-onset diabetes through modulating inflammation and stimulating beta-cell replication in nonobese diabetic mice by a dipeptidyl peptidase IV inhibitor. Endocrinology [Internet]. 2010 Jul [cited 2022 Jan 7];151(7):3049–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20444936/

40. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 7];99(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24432999/

41. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S, et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. Diabetes care [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Jan 7];37(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356601/

42. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, Iqbal N, Hirshberg B. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Diabetes/metabolism research and reviews [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Jan 7];32(3):289–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385269/

43. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 5];99(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24432999/

44. Wang X, Yang L, Cheng Y, Zheng P, Hu J, Huang G, et al. Altered T-cell subsets and transcription factors in latent autoimmune diabetes in adults taking sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: A 1-year open-label randomized controlled trial. Journal of diabetes investigation [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Jan 5];10(2):375–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29883070/

45. Pozzilli P, Maddaloni E, Buzzetti R. Combination immunotherapies for type 1 diabetes mellitus. Nature reviews Endocrinology [Internet]. 2015 May 26 [cited 2022 Jan 5];11(5):289–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25688000/

46. Zhang Z, Yan X, Wu C, Pei X, Li X, Wang X, et al. Adding vitamin D3 to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin has the potential to protect β-cell function in LADA patients: A 1-year pilot study. Diabetes/metabolism research and reviews [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jan 5];36(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043288/

47. Cheng STW, Chen L, Li SYT, Mayoux E, Leung PS. The Effects of Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on Pancreatic β-Cell Mass and Glucose Homeostasis in Type 1 Diabetes. PloS one [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jan 5];11(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26807719/

48. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS, Almdal T, Urhammer S, Pedersen-Bjergaard U, et al. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The lancet Diabetes & endocrinology [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Jan 7];4(3):221–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26656289/

49. Pettus J, Hirsch I, Edelman S. GLP-1 agonists in type 1 diabetes. Clinical immunology (Orlando, Fla) [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Jan 7];149(3):317–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643354/

50. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Milicevic Z, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 Trials. Diabetes, obesity & metabolism [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Jan 7];20(6):1490–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377522/

51. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet (London, England) [Internet]. 2018 Jun 16 [cited 2021 Dec 19];391(10138):2449. Available from: /pmc/articles/PMC6661119/

52. McLaughlin KA, Richardson CC, Ravishankar A, Brigatti C, Liberati D, Lampasona V, et al. Identification of Tetraspanin-7 as a Target of Autoantibodies in Type 1 Diabetes. Diabetes [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Dec 19];65(6):1690–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953162/

53. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Dec 19];41(Supplement 1):S13–27. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S13

54. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. BMC Public Health [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 19];15(1). Available from: /pmc/articles/PMC4381393/

55. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. Diabetes care [Internet]. 2005 [cited 2022 Jan 5];28(11):2613–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16249528/

56. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM, Nyström L, Arnqvist HJ, Bolinder J, et al. The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden: new data and better methods. Diabetologia [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 5];57(7):1375–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24710965/

57. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. Diabetes care [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Dec 11];36(4):908–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23248199/

58. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977–86.

59. Lechleitner M, Hoppichler F, Kaser S. [Autoimmune diseases in type 1 diabetes]. Wiener klinische Wochenschrift [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Dec 19];128 Suppl 2:201–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052247/

60. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. Acute Endocrinology [Internet]. 2021 May 9 [cited 2021 Dec 22];119–47. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/

61. Adrogué HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary Effects of Modest Fluid Replacement in the Treatment of Adults With Diabetic Ketoacidosis: Use in Patients Without Extreme Volume Deficit. JAMA [Internet]. 1989 Oct 20 [cited 2021 Dec 22];262(15):2108–13. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/379038

62. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet (London, England) [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 23];376(9735):124–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20580421/

63. DM N, S G, J L, P C, O C, M D, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The New England journal of medicine [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2021 Dec 23];329(14):977–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8366922/

64. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple Screening Tests for Peripheral Neuropathy in the Diabetes Clinic. Diabetes Care [Internet]. 2001 Feb 1 [cited 2021 Dec 22];24(2):250–6. Available from: http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/24/2/250/587073/0240250.pdf

65. Selvarajah D, Kar D, Khunti K, Davies MJ, Scott AR, Walker J, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. The lancet Diabetes & endocrinology [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Dec 22];7(12):938–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31624024/

66. Valensi P. [Autonomic diabetic neuropathy]. Presse medicale (Paris, France : 1983) [Internet]. 1993 [cited 2021 Dec 23];22(4):166–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8493228/

67. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes care [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jan 10];40(9):1273–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830958/

68. Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case–control study and the Norwegian HUNT Study. Diabetologia [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Jan 5];61(6):1333. Available from: /pmc/articles/PMC6448998/

69. Fadiga L, Saraiva J, Catarino D, Frade J, Melo M, Paiva I. Adult-onset autoimmune diabetes: comparative analysis of classical and latent presentation. Diabetology & metabolic syndrome [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jan 5];12(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33292447/

70. Pozzilli P, di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. Diabetes care [Internet]. 2001 [cited 2022 Jan 6];24(8):1460–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11473087/

71. Leslie RD, Pozzilli P. Type I diabetes masquerading as type II diabetes. Possible implications for prevention and treatment. Diabetes care [Internet]. 1994 [cited 2022 Jan 6];17(10):1214–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7821148/

72. Zinman B, Kahn SE, Haffner SH, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. Diabetes [Internet]. 2004 Dec [cited 2022 Jan 5];53(12):3193–200. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561950/

73. Davis TME, Zimmet P, Davis WA, Bruce DG, Fida S, Mackay IR. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in diabetic patients from a multi-ethnic Australian community: the Fremantle Diabetes Study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association [Internet]. 2000 [cited 2022 Jan 6];17(9):667–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11051287/

74. Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, Stoever J, Brooks-Worrell B, Goel A, et al. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. Diabetes research and clinical practice [Internet]. 2007 Aug [cited 2022 Jan 6];77(2):237–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17234296/

75. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 5];32(7):843–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601320/

76. Carlsson S. Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared to type 2 diabetes. Frontiers in Physiology. 2019;10(MAR):320.

77. Yang L, Liu X, Liang H, Cheng Y, Huang G, Zhou Z. Pathophysiological characteristics in patients with latent autoimmune diabetes in adults using clamp tests: evidence of a continuous disease spectrum of diabetes. Acta diabetologica [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Jan 5];56(11):1217–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31372750/

78. Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, Alemanno I, Cipponeri E, Collier D, et al. Metabolic Syndrome and Autoimmune Diabetes: Action LADA 3. Diabetes Care [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Jan 6];32(1):160. Available from: /pmc/articles/PMC2606853/

79. Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Smoking is associated with an increased risk of type 2 diabetes but a decreased risk of autoimmune diabetes in adults: an 11-year follow-up of incidence of diabetes in the Nord-Trøndelag study. Diabetologia [Internet]. 2004 Nov [cited 2022 Jan 5];47(11):1953–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15558231/

80. Arranz Martín A, Lecumberri Pascual E, Brito Sanfiel MÁ, Andía Melero V, Nattero Chavez L, Sánchez López I, et al. Clinical and metabolic profile of patients with latent autoimmune diabetes in adults in specialized care in Madrid. Endocrinologia, diabetes y nutricion [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Jan 5];64(1):34–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440768/

81. E Davis A D Wright Z M Mehta C A Cull I M Stratton G F Bottazzo E Bosi I R Mackay R R Holman TM, E Davis TM, Wright AD, Mehta C A Cull ZM, Stratton R R Holman IM, Bottazzo GF, et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). Diabetologia [Internet]. 2005;48:695–702. Available from: http://www.dtu.ox.ac.uk

82. Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, Bonifacio E, Locatelli M, Zimmet P, et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). Diabetologia [Internet]. 2005 [cited 2022 Jan 4];48(4):703–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15765222/

83. Sørgjerd EP. Type 1 Diabetes-related Autoantibodies in Different Forms of Diabetes. Current diabetes reviews [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jan 5];15(3):199–204. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058495/

84. Zaharia OP, Bobrov P, Strassburger K, Bódis K, Karusheva Y, Scholz M, et al. Metabolic Characteristics of Recently Diagnosed Adult-Onset Autoimmune Diabetes Mellitus. The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Jan 5];103(2):429–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29220505/

85. Kobayashi T, Nishimura A, Matsumura K, Kikuno S, Nagasawa K, Okubo M, et al. Slowly Progressive Type 1 Diabetes Mellitus: Current Knowledge And Future Perspectives. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 5];12:2461–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819572/

86. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet (London, England) [Internet]. 1997 Nov 1 [cited 2022 Jan 5];350(9087):1288–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9357409/

87. Graham J, Hagopian WA, Kockum I, Li LS, Sanjeevi CB, Lowe RM, et al. Genetic effects on age-dependent onset and islet cell autoantibody markers in type 1 diabetes. Diabetes [Internet]. 2002 [cited 2022 Jan 5];51(5):1346–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978629/

88. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagna G, Leto G, Cipolloni L, et al. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). The Journal of clinical endocrinology and metabolism [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Jan 5];97(10):3759–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22865904/

89. Tanaka S, Okubo M, Nagasawa K, Takizawa S, Ichijo M, Ichijo S, et al. Predictive value of titer of GAD antibodies for further progression of beta cell dysfunction in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes (SPIDDM). Diabetology international [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Jan 5];7(1):42–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30603242/

90. Desai M, Cull CA, Horton VA, Christie MR, Bonifacio E, Lampasona V, et al. GAD autoantibodies and epitope reactivities persist after diagnosis in latent autoimmune diabetes in adults but do not predict disease progression: UKPDS 77. Diabetologia [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Jan 5];50(10):2052–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17657474/

91. Grill V, Persson G, Carlsson S, Norman A, Alvarsson M, Östensson CG, et al. Family history of diabetes in middle-aged Swedish men is a gender unrelated factor which associates with insulinopenia in newly diagnosed diabetic subjects. Diabetologia [Internet]. 1999 [cited 2021 Dec 10];42(1):15–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10027572/

92. Bonifacio E, Hummel M, Walter M, Schmid S, Ziegler AG. IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. Diabetes care [Internet]. 2004 Nov [cited 2021 Dec 10];27(11):2695–700. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15505007/

93. Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult: results from the Nord-Trøndelag Health Study. Diabetes care [Internet]. 2007 Dec [cited 2021 Dec 10];30(12):3040–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17878245/

94. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. BMC endocrine disorders [Internet]. 2015 Dec 12 [cited 2022 Jan 5];15(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572256/

95. Pipi E, Marketou M, Tsirogianni A. Distinct clinical and laboratory characteristics of latent autoimmune diabetes in adults in relation to type 1 and type 2 diabetes mellitus. World Journal of Diabetes [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 5];5(4):505. Available from: /pmc/articles/PMC4127585/

96. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, et al. Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. Diabetes care [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Jan 6];38(3):476–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25519448/

97. Bell DSH, Ovalle F. The role of C-peptide levels in screening for latent autoimmune diabetes in adults. American journal of therapeutics [Internet]. 2004 [cited 2022 Jan 6];11(4):308–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266224/

98. Buzzetti R, di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. Diabetes care [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Jan 5];30(4):932–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17392553/

99. Luk AOY, Lau ESH, Lim C, Kong APS, Chow E, Ma RCW, et al. Diabetes-Related Complications and Mortality in Patients With Young-Onset Latent Autoimmune Diabetes: A 14-Year Analysis of the Prospective Hong Kong Diabetes Register. Diabetes care [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Jan 6];42(6):1042–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967437/

100. Kučera P, Nováková D, Běhanová M, Novák J, Tlaskalová-Hogenová H, Anděl M. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). Clinical and experimental immunology [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2022 Jan 6];133(1):139–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12823288/

101. Gambelunghe G, Forini F, Laureti S, Murdolo G, Toraldo G, Santeusanio F, et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. Clinical endocrinology [Internet]. 2000 [cited 2022 Jan 6];52(5):565–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10792335/

102. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). Autoimmunity reviews [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Jan 6];14(9):781–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26001590/

103. Shahramian I, Bazi A, Sargazi A. An Overview of Celiac Disease in Childhood Type 1 Diabetes. International journal of endocrinology and metabolism [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Jan 5];16(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30214462/

104. Liu B, Xiang Y, Liu Z, Zhou Z. Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults. Diabetes/metabolism research and reviews [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jan 6];36(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31318117/

105. Radetti G, Paganini C, Gentili L, Bernasconi S, Betterle C, Borkenstein M, et al. Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. Acta diabetologica [Internet]. 1995 Jun [cited 2022 Jan 6];32(2):121–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7579533/

106. Baum P, Hermann W, Verlohren HJ, Wagner A, Lohmann T, Grahmann F. Diabetic neuropathy in patients with "latent autoimmune diabetes of the adults" (LADA) compared with patients with type 1 and type 2 diabetes. Journal of neurology [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2022 Jan 5];250(6):682–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796829/

107. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). Diabetes care [Internet]. 1999 Aug [cited 2022 Jan 5];22(8):1347–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10480781/

108. Maddaloni E, Coleman RL, Agbaje O, Buzzetti R, Holman RR. Time-varying risk of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adulthood compared with type 2 diabetes in adults: a post-hoc analysis of the UK Prospective Diabetes Study 30-year follow-up data (UKPDS 86). The lancet Diabetes & endocrinology

[Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Jan 5];8(3):206–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032540/

109. Maddaloni E, Coleman RL, Pozzilli P, Holman RR. Long-term risk of cardiovascular disease in individuals with latent autoimmune diabetes in adults (UKPDS 85). Diabetes, obesity & metabolism [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 5];21(9):2115–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099472/

110. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. The New England journal of medicine [Internet]. 2008 Oct 9 [cited 2022 Jan 5];359(15):1577–89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18784090/

111. Desai M, Clark A. Autoimmune diabetes in adults: lessons from the UKPDS. Diabetic Medicine [Internet]. 2008 Aug [cited 2022 Jan 4];25(SUPPL. 2):30–4. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-5491.2008.02497.x

112. Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, Andersen MK, Chesi A, Hawa MI, et al. First genome-wide association study of latent autoimmune diabetes in adults reveals novel insights linking immune and metabolic diabetes. Diabetes Care. 2018 Nov 1;41(11):2396–403.

113. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. The lancet Diabetes & endocrinology [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Jan 5];6(5):361–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29503172/

114. Martinell M, Dorkhan M, Stålhammar J, Storm P, Groop L, Gustavsson C. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy at diagnosis (DRAD) in patients recently diagnosed with type 2 diabetes (T2D) or latent autoimmune diabetes in the adult (LADA). Journal of diabetes and its complications [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Jan 5];30(8):1456–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27593902/

115. Roh MO, Jung CH, Kim BY, Mok JO, Kim CH. The prevalence and characteristics of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its relation with chronic complications in a clinical department of a university hospital in Korea. Acta diabetologica [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 Jan 5];50(2):129–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20953640/

116. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, MacKay IR, Zimmet P, Davis TME. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Jan 5];25(10):1245–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19046207/

117. Arranz Martín A, Lecumberri Pascual E, Brito Sanfiel MÁ, Andía Melero V, Nattero Chavez L, Sánchez López I, et al. Clinical and metabolic profile of patients with latent autoimmune diabetes in adults in specialized care in Madrid. Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed). 2017 Jan 1;64(1):34–9.

118. Kumar A, de Leiva A. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in Asian and European populations. Diabetes/Metabolism Research and Reviews [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Jan 7];33(5):e2890. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.2890

119. Park Y, Hong S, Park L, Woo J, Baik S, Nam M, et al. LADA prevalence estimation and insulin dependency during follow-up. Diabetes/metabolism research and reviews [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Jan 6];27(8):975–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22069296/

120. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes care [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jan 5];43(Suppl 1):S98–110. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862752/