



T.C.
KARS KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANISIYLA TAKİP EDİLEN
HASTALARDA ANTI- GAD POZİTİFLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba KARAKAYA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Halil İbrahim ERDOĞDU

Doç. Dr. Eray ATALAY

KARS-2025



T.C.
KARS KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANISIYLA TAKİP EDİLEN
HASTALARDA ANTİ- GAD POZİTİFLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Tuğba KARAKAYA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Halil İbrahim ERDOĞDU
Doç. Dr. Eray ATALAY

KARS-2025

TEŞEKKÜRLER

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 zaman desteğini hissettiren ve sabrını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr.Halil İbrahim Erdoğan'ya, uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe, birikim ve deneyimlerini benimle paylaşan ve her zaman destekleriyle yanımda olan saygıdeğer hocam Doç.Dr.Eray ATALAY'a, tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan Prof. Dr. Başol CANBAKAN ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sema CANBAKAN hocamıza, kısa zamanda kendisinden çok şey öğrendiğim Uz.Dr.Merve AYDOĞAN'a, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve tez sürecimde yoğun katkısı olan başta Serkan EJDER olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma, bütün anabilim dalı çalışanlarıma, asistanlık hayatımda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm diğer branş asistan doktor arkadaşlarıma, iç hastalıkları kliniği hemşireleri ve tüm personeline, hayatıma varlığıyla neşe, mutluluk, iyikiler katan canım oğlum Ahmet Ata KARAKAYA ve her zaman yanımda olan canım eşim Serhat KARAKAYA'ya, eğitimim boyunca desteklerini maddi ve manevi esirgemeyen ve her daim yanımda olan canım annem ve canım babama, yakın gelecekte çok iyi bir hekim olacağından kuşkumun olmadığı canım kardeşim Zeynep İlayda ÇİFTÇİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Tuğba KARAKAYA

Kars-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
GRAFİKLER LİSTESİ.....	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı.....	3
1.1.1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	3
1.1.2. Diyabetes Mellitus Sınıflandırma	3
2. OTOİMMUN DİYABETES MELLİTUS	5
2.1. Latent Autoimmün Diyabetes İn Adults(Lada).....	5
2.1.1. Güncel Lada Tanımlamaları ve Kriterleri	5
2.1.2. Lada Tarama Kriterleri.....	7
2.1.3. Epidemiyoloji.....	8
2.1.4. Genetik Özellikler	8
2.1.5. Patofizyoloji.....	9
2.1.6. Tedavi.....	10
2.1.6.1. İnsülin Tedavisi	10
2.1.6.2. Sülfonilüreler	11
2.1.6.3. İnsülin Duyarlaştırıcılar	12
2.1.6.4. DPP4-İ.....	12
2.1.6.5. SGLT2-İ.....	13
2.1.6.6. GLP-1 Reseptör Agonisti.....	14
3. DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI	15
3.1. Diyabetik Ketoasidoz.....	15
3.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum	16

4. DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI.....	18
4.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	18
4.1.1. Retinopati.....	18
4.1.2. Nefropati.....	19
4.1.3. Nöropati.....	20
4.2. Makrovasküler Komplikasyonlar	22
4.2.1. Kardiyovasküler Hastalık	22
4.2.2. Periferik Arter Hastalığı	24
5. DİYABETLİ HASTALARDA İZLEM	25
5.1. Diyabette Hipertansiyon ve Tedavisi	26
5.2. Diyabette Dislipidemi ve Tedavisi	27
6. DİYABETLİ HASTALARDA ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ	
YAKLAŞIMI.....	29
6.1. Cerrahi İşlem Öncesi Yaklaşım.....	29
6.2. Kolonoskopik İşlem Öncesi Yaklaşım	30
6.3. Position Emission Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (Pet/Bt) Çekimi Öncesi Yaklaşım	31
6.4. Total Parenteral ve Enteral Nutrisyon Tedavisi Uygulanan Hastalarda Yaklaşım	31
7. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	35
9. BULGULAR.....	36
10. TARTIŞMA.....	50
11. SONUÇ	54
12. KAYNAKLAR	55

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç, İç hastalıkları kliniğine başvurmuş, erişkin yaşta tanı olarak Tip 2 diyabet tanısıyla takip edilmekte olan hastaların Anti-GAD pozitifliğinin araştırılması, Anti-GAD pozitif olanların Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) tanısı alması ve bu hastaların demografik özellikleri, hastalığın başlangıcı, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, eşlik eden otoimmün hastalıkları, komplikasyon yönetimi ve tedavisi açısından Tip 2 diyabet ile benzer ve farklı yönlerini olarak araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 2024-2025 yılları arasında Kafkas Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları poliklinik ve kliniğine daha önce Tip 2 diyabet tanısı alan ve bu tanıyla takip edilmekte olan 30 yaş üstünde 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların klinik ve karakteristik özellikleri, diyabet komplikasyonları, otoantikörleri, biyokimyasal ve hormonal laboratuvar tetkikleri, C-Peptid düzeyleri, farmakolojik tedavi ile ilgili verileri analiz edilmiştir. Analiz sonucunda Anti-GAD düzeyi >17 IU/ml(pozitif) olan hastalar LADA; ≤ 17 IU/ml(negatif) olanlar ise Tip 2 diyabet olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 100 hastanın 44'ü kadın,56'sı erkekti.100 hastadan üçünün Anti-GAD sonucu pozitif (>17 IU/ml) çıkarak LADA oldukları tespit edildi. LADA tanısı alan hastaların yaş ortalaması 41.0 ± 7.81 iken, Tip 2 diyabet hastaların yaş ortalaması ise 57.1 ± 10.42 idi. LADA hastalarının VKİ ortalaması 25.2 ± 3.47 iken Tip 2 diyabetlilerin VKİ ortalaması $29.99 \pm 4,67$ idi.

Sonuç: The fact that three of the 100 patients included in our study were Anti-GAD (+) is consistent with the literature, and the clinical, metabolic and laboratory characteristics of all patients were evaluated and similar and different aspects were determined.

Anahtar Kelimeler: LADA, Anti-GAD, Tip 2 diyabet, C-Peptid

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the Anti-GAD positivity of patients who applied to the Internal Medicine Clinic and were diagnosed with Type 2 diabetes at an adult age and were being followed up, to investigate the diagnosis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) in those who were Anti-GAD positive, and to investigate the similarities and differences of these patients with Type 2 diabetes in terms of demographic characteristics, disease onset, clinical features, laboratory findings, accompanying autoimmune diseases, complication management and treatment.

Materials and methods: The study included 100 patients over the age of 30 who were previously diagnosed with type 2 diabetes and were being followed with this diagnosis at the Kafkas University Health Practice and Research Hospital's Internal Medicine Outpatient Clinic and Clinic between 2024 and 2025. Data on clinical and characteristic features, diabetes complications, autoantibodies, biochemical and hormonal laboratory tests, C-Peptide levels, and pharmacological treatment were analyzed. Patients with anti-GAD levels >17 IU/ml (positive) were considered to have LADA, while those with anti-GAD levels ≤ 17 IU/ml (negative) were considered to have type 2 diabetes.

Findings: Of the 100 patients included in our study, 44 were female and 56 were male. Three of the 100 patients were diagnosed with LADA due to positive anti-GAD results (>17 IU/ml). The mean age of patients diagnosed with LADA was 41.0 ± 7.81 , while the mean age of patients with Type 2 diabetes was 57.1 ± 10.42 . The mean BMI of LADA patients was 25.2 ± 3.47 , while the mean BMI of those with Type 2 diabetes was 29.99 ± 4.67 .

Conclusion: The fact that three of the 100 patients included in our study were Anti-GAD (+) is consistent with the literature, and the clinical, metabolic and laboratory characteristics of all patients were evaluated and similar and different aspects were determined.

Keywords: LADA, Anti-GAD, Type 2 diabetes, C-Peptide

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE-İ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
ADA	:Amerikan Diyabet Derneği
AKO	: Albumin Kreatinin Oranı
Anti-GAD	: Anti Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru
Anti-TPO	: Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru
Anti-TG	: Anti Tiroglobulin Antikoru
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokeri
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
CaKB	: Kalsiyum Kanal Blokeri
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
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin A1C
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HHD	: Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
HHNK	: Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma
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
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
SINIF II MHC	: Sınıf 2 Majör Histokompatibilite Kompleksi
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TEMĐ	: 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
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
ZnT8	: Adacık Hücrelerinin Çinko Taşıyıcısına Karşı Gelişen Antikor

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların biyodemografik ve biyokimyasal verilerinin Anti-GAD pozitifliği ile Ki-kare testi sonuçları	38
Tablo 2: Hastaların biyodemografik, biyokimyasal ve bazı hormonları ile Anti-GAD düzeylerinin Student-T testi ile analiz sonuçları	39
Tablo 3: Spot idrarda albumin/kreatinin oranı ile HbA1c arasındaki Spearman's korelasyon analizi sonucu	42
Tablo 4: Diyabet süresi ile HbA1c arasındaki Spearman's korelasyon analizi sonucu	44
Tablo 5: Diyabet süresi ile spot idrarda albumin/kreatinin oranı arasındaki Spearman's korelasyon analizi sonucu	45
Tablo 6: Çalışmaya alınan tüm hastaların diyabet süreleri ile demografik, biyodemografik, biyokimyasal ve bazı hormon sonuçlarının varyans analizi(ANOVA) ile karşılaştırılması	45
Tablo 7: Anti-GAD pozitif saptanan hastaların karakteristik özellikleri	47
Tablo 8: Hastaların ek hastalık sayısının HbA1c düzeyine etkisinin Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması	48
Tablo 9 : Hastaların HbA1c düzeyleri ile Spot idrarda albumin/kreatinin oranlarının Kruskal-Wallis testi ile analiz sonuçları	48
Tablo 10: Tip 2 DM ve Anti-GAD pozitif katılımcılarda saptanan otoimmün(tiroid) hastalıkların dağılımı	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlerinin yüzdeler dağılımı.....	36
Şekil 2: Çalışmaya alınan hastaların Anti-GAD pozitiflik oranı	37
Şekil 3: Anti-GAD pozitif hastaların yaş dağılımı.....	41
Şekil 4: Ailede diyabet öyküsü durumu yüzdeleri	41
Şekil 5: Çalışmaya alınan hastaların diyabet süreleri.....	43



GRAFİKLER LİSTESİ

- Grafik 1:** Çalışmaya alınan hastaların Spot idrarda albumin/kreatinin oranı ile HbA1c arasında yapılan saçılma grafiği42
- Grafik 2:** Çalışmaya alınan hastaların diyabet süresi ile HbA1c arasında yapılan saçılma grafiği43
- Grafik 3:** Çalışmaya alınan hastaların diyabet süresi ile spot idrarda albumin/kreatinin oranı arasında yapılan saçılma grafiği44



GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diyabet teşhisi konan kişilerin tahmini %4,3-13,2'sinde Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)'yı gösteren otoantikörler bulunur ve tüm yetişkin başlangıçlı diyabetlerin %3-12'sini oluşturur (1,2). Ancak ülkemizde bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Literatür tarandığında ilimiz ve çevre illerde bununla ilgili herhangi bir çalışma tespit edilemedi.

Memelilerde, pankreas langerhans adacıklarının beta hücreleri, insülinin tek kaynağıdır ve bu nedenle bu hücreler kan glikoz homeostazını düzenlemede hayati öneme sahiptir. Beta hücreleri insülin üretmenin yanında kan glikoz konsantrasyonuna uygun miktarlarda üretilen insülini salgılar. Pankreas beta hücrelerinin işlev bozukluğu Tip 2 diyabet olarak adlandırılan ve insanlarda en sık görülen metabolik bozukluğun gelişmesinde başlıca nedendir (3).

LADA beta hücrelerine karşı dolaşımdaki otoantikörlerle işaretlenen yetişkin hastaları etkileyen bir otoimmün diyabet şeklidir ve bu hastaların tanı anında insüline ihtiyacı yoktur. LADA tanısında en duyarlı ve spesifik biyobelirteçin Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD) olduğu kabul edilmektedir (4). GAD, merkezi sinir sistemi ve pankreas beta hücrelerinde yaygın olarak ifade edilen, uyarıcı nörotransmitter L-glutamatın inhibitör nörotransmitter gama-aminobütirik aside (GABA) dönüşümünde katalizör görevi olan piridoksal 5'-fosfata bağımlı bir enzimdir (5). GAD enzimi pankreas hücreleri, yumurta kanalı ve testisler gibi nöral ve nöral olmayan hücrelerde bulunur (6). Bu enzimin adacık hücrelerinde işlevi yeterince aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte enzimin insülin, glukagon ve somatostatin hormonlarının salgılanma düzeyinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Bu heterojen hastalıkta hem Tip 1 diyabet, hem de Tip 2 diyabetin biyokimyasal, genetik ve fenotipik özellikleri gözlemlenebilir. Diyabet tanısı konulduğunda, adacık otoantikörleri ölçülmediği sürece LADA'yı fenotip olarak Tip 2 diyabetten ayırmak imkânsızdır (7).

Her ne kadar LADA tanılı hastalarda Tip 1 diyabet gibi insülin ihtiyacı ilk anda gerekmesede bazı görüşlere göre LADA ılımlı Tip 1 diyabet olarak da değerlendirilmekte ve erken insülin tedavisi gerekebilmektedir. Tip 2 diyabetli olan

hastalarda insülin tedavisine geçiş zamanı hastadan hastaya değişmekle beraber Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'ndan (UKPDS) elde edilen veriler, başlangıçta Tip 2 diyabet teşhisi konan bireyler arasında, teşhis sırasında Anti-GAD pozitif olanların %84'ünün 6 yıl içinde insülin bağımlılığına ilerlediğini göstermiştir (8). Bu sebeple LADA tanılı hastaların daha erken tespit edilmesi insülin tedavisine geçişte gecikmenin önüne geçilmesi ve diyabetik komplikasyonlardan hastayı daha erken zamanda korumak açısından önem arz etmektedir.

Bu çalışmada kliniğimize başvuran Tip 2 diyabetli hastalarda Anti-GAD serum düzeyi ölçülerek LADA hastalarının belirlenmesi ve daha etkili bir tedavi ve komplikasyon yönetimi yapılması amaçlanmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabetes Mellitus, ortak bulgusu kan şekeri seviyelerinin yükselmesi veya hiperglisemi olan bir grup heterojen metabolik hastalığı ifade eder (9).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) tanımlasına göre diyabet, insülinin eksik ya da etki mekanizmasında defektlerin olması nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince faydalanamadığı, devamlı tıbbi bakım gerektiren, geniş spektrumlu, kronik bir metabolik hastalıktır (10).

1.1.1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabetes Mellitus(DM) tanısı için aşağıdaki 4 tanı kriterinden birinin olması gereklidir (10).

1. Açlık kan glukozunun ≥ 126 mg/dl olması (en az 8 saatlik açlık sonrası ölçüm gereklidir)
2. 75 gr glukoz yüklemesi ile yapılan standart oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. Saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL olması
3. HbA1c düzeyinin ≥ 6.5 saptanması
4. Poliüri, polidipsi, polifaji, ağız kuruluğu, halsizlik, noktüri gibi kan şekeri yüksekliği (hiperglisemi) bulguları olan bir hastada rastgele ölçülen kan glukozunun ≥ 200 mg/dL saptanması

Diyabete ait semptomların bulunmadığı hastalarda tanı, aynı veya farklı yöntemlerle doğrulanmalıdır.

1.1.2. Diyabetes Mellitus Sınıflandırma

Diyabet, Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'ne göre dört klinik tipe ayrılır (11).

1. Tip 1 Diyabetes Mellitus (Çoğunlukla yetişkinlerde LADA'yı da içeren mutlak insülin eksikliğine sebep olan otoimmün pankreas beta hücresi yıkımı vardır.)

2. Tip 2 Diyabetes Mellitus (İnsülin direnci zemininde pankreas beta hücresi insülin sekresyonunun otoimmün olmayan ilerleyici defekti mevcuttur.)
3. Diğer nedenlerle gelişen spesifik diyabet tipleri (Monogenik diyabet formları (MODY'ler vs.), ekzokrin pankreas hastalıkları, insülinin etkisindeki genetik defektler, endokrinopatiler veya ilaç veya kimyasal ajanlara bağlı diyabet, immun aracılıklı nadir formlar, diyabetle ilişkili genetik sendromlar, enfeksiyonlar)
4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı alan ve gebelik öncesi belirgin olmayan diyabet veya gebelik boyunca görülen diğer diyabet tipleri, örneğin Tip 1 diyabet)

2. OTOİMMUN DİYABETES MELLİTUS

Otoimmün diyabetes mellitus, pankreas beta hücrelerinin otoimmüniteye bağlı yıkımıyla karakterize poligenik ve multifaktöriyel bir hastalıktır ve süreç ilerledikçe mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanır (12,13). Otoimmün diyabetin iki komponenti bulunur. Bunlar Tip 1 diyabet ve LADA'dır.

2.1. Latent Autoimmün Diyabetes İn Adults(Lada)

Erişkin başlangıçlı otoimmün diyabetes mellitus (LADA) hastaları tanı anında insülin tedavisi gerektirmemeleriyle Tip 2 diyabet; sahip oldukları immünogenetik belirteçlerle de Tip 1 diyabet özelliklerini taşırlar. Bu sebeple bu hastalar “*Tip 1.5 diyabet*” olarak adlandırılrsa da LADA ile hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet arasındaki ilişki tam olarak açıklanmamıştır ve “*Tip 1.5 diyabet*” terimi altında uygun şekilde kapsanmamıştır (7).

LADA terimi, Tip 2 diyabet ile fenotipik özellikleri ve Tip 1 diyabet ile immünolojik özellikleri paylaşan bu hasta alt grubunu tanımlamak için 1993 yılında Tuomi ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (14).

2.1.1. Güncel Lada Tanımlamaları ve Kriterleri

LADA tanısı koyabilmek için kabul edilmiş evrensel tanı kriterleri henüz bulunmamaktadır ve günümüzde LADA tanısı için en yaygın kullanılan kriterler, 2005'te Immunology of Diabetes Society (IDS) tarafından önerilen tanı kriterleridir (15).

IDS LADA Tanı Kriterleri:

- Diyabet başlangıç yaşı (>30 yıl)
- Herhangi bir pankreas adacık hücre otoantikorunun pozitif olması
- Tanı sonrası en az ilk 6 ay boyunca insülin kullanma gereği duyulmaması

2024 TEMD'ne göre güncel LADA tanımlamaları ve kriterleri aşağıdaki gibidir (10).

Diyabet başlangıç yaşınının 30'un üzerinde olması (genellikle 50 yaşından önce ortaya çıkar)

Adacık otoantikörlerinin pozitif bulunması (en sensitif belirteç anti-GAD'dır, diğer otoantikörler (ICA, IA-2A, ZnT8A ve tetraspanin 7) daha az sıklıkta pozitif bulunabilir)

Diyabet başlangıcında insülin gerektirmemesi (diyabet tanısından itibaren 3-6 ay insülin ihtiyacı olmaz)

Ailede ya da bireyin kendisinde otoimmün hastalık öyküsü olması

Tip 2 diyabet ile karşılaştırıldığında metabolik sendrom komponentlerinin bulunmaması veya hafif düzeyde olması (HOMA-IR, VKİ ve kan basıncı daha düşük; HDL kolesterol normaldir)

Tip 2 diyabete benzer kardiyovasküler hastalık sonlanımlarının bulunması

C-peptid seviyesinin Tip 1 diyabete kıyasla daha yavaş azalması

Tanı sırasında diyabetik ketoasidoz (DKA)/ketozis bulunmaması

Ancak, tüm bu kriterlere ilişkin tartışmalar halen devam etmekte olup en büyük eleştiriyi, klinisyenin insülin tedavisine başlama kararının subjektif olması almaktadır (16).

2020'de Buzzeti ve ark. tarafınca yapılan yapılan uluslararası bir panel uzlaşısı raporunca ise LADA hastalarının daha iyi tedavi edilebilmesi ve olası komplikasyonların yönetimi için bazı yeni stratejiler belirlenmiş ve bu stratejilere göre panel uzlaşısı raporunca otoimmün diyabetin C-peptit değerine göre kategorize edilmesi gerekliliği vurgulanmıştır (17).

Bu önerilere göre:

C-peptit düzeyi 0.3 nmol/L altında olan hastalar, insüline bağımlı diyabet olarak kabul edilirler, C-peptit düzeyleri 0.3-0.7 nmol/L arasında olan hastalar gri zon olarak adlandırılırlar ve 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 üzerinde olan hastalar ise LADA olarak tanımlanabilir, bu hastalarda tanı anında insülin ihtiyacı beklenmez ve tedavilerinde Tip 2 diyabet tedavi algoritmaları uygulanabilir.

C-peptit, insülinin bir yan ürünü olarak kana salınan 31 amino asitli bir polipeptid zinciridir ve pankreas beta hücrelerinin insülin salgılama fonksiyonunu gösteren önemli bir proteindir. Beta hücre fonksiyonu bozuldukça C-peptid seviyeleri düşer (18).

2.1.2. Lada Tarama Kriterleri

LADA'lı hastalar, Tip 2 diyabetli hastalar ile ortak klinik ve metabolik özellikleri paylaştıklarından, LADA hastalarını yalnızca klinik fenotip özellikleri değerlendirilerek teşhis etmek çok mümkün değildir. Bu sebeplerle, LADA'lı hastalar sıklıkla yanlış tanı alırlar ve uzun süre Tip 2 diyabet olarak takip edilirler. LADA şüphesi yüksek olan diyabetik hastaları belirlemek için en uygun olan stratejinin belirlenmesi için çalışmalar hala devam etmektedir. Bu bağlamda, C-peptid düzeylerinin ölçülmesinin yanında, klinik parametreler gözetilerek daha özgün risk skorların kullanılmasının daha az maliyetli olabileceği ve diyabet tanısını yeni alan tüm erişkin hastalarda otoantikör testlerini taramadan, bu skorlamanın değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir.

Fourlanos ve ark. (19) tanı sırasında Tip 2 diyabet ile kıyaslandığında, otoimmün diyabet hastalarında belirgin olarak daha sık olduğu görülen beş klinik özelliğe dayalı bir "LADA klinik risk skoru" geliştirdi. Bu parametreler şunları içermektedir; başlangıç yaşının 50'nin altında olması, tanı öncesi hipergliseminin akut semptomlarının varlığı, Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'nin 25 kg/m^2 altında olması, kişinin kendisinde ve ailesinde otoimmün hastalık öyküsü bulunması. Bu çalışma ile tanı sırasında iki ve üzeri klinik özelliğin (LADA klinik risk skoru ≥ 2) varlığının LADA'yı saptayabilmek için %90 oranında duyarlılık ve %71 oranında özgüllüğe sahip olduğu, ikiden az klinik özelliğin (LADA klinik risk skoru < 2) bulunmasının ise %99 oranında bir negatif prediktif değer gösterdiği tespit edilmiştir. Bu klinik verilerin bir araya getirilmesi ve sistematik bir klinik risk puanı uygulaması ile LADA tarama programının etkinliğinin artacağı çok açıktır.

Özellikle, yeni diyabet tanısı alan kişisel veya aile geçmişinde otoimmün hastalık bulunan yetişkinlerde veya başlangıçta kanıta dayalı tedavilerle kontrol altına alınan ancak daha sonra yönetimi zorlaşan ve istenmeyen kilo kaybı gibi Tip 1

diyabetli bireylerde daha sık görülen belirtiler gösteren Tip 2 diyabet teşhisi konan kişilerde LADA taraması düşünülmelidir (18).

2.1.3. Epidemiyoloji

Bildirilen veriler ışığında LADA'nın erişkin başlangıçlı otoimmün diyabetin en sık görülen alt tipi olduğu ve yetişkin popülasyondaki tüm diyabet vakalarının %2-%12'sini oluşturabileceği görülmektedir (20). Aynı zamanda, Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yürütülen çok merkezli çalışmalarda Tip 2 diyabet tanısı alan hastaların %4-14'ünün LADA'ya benzer şekilde Tip 1 diyabet ile ilişkili otoantikörlerin pozitif olduğu bildirilmektedir (21). Kuzey Avrupa'daki Kafkasyalılar arasında yapılan araştırmalarda, Tip 1 diyabet vakalarının yaklaşık %40'ının 30 yaş üzeri kişilerde olduğu gösterilmiştir (22). Çin'de Tang ve ark. tarafınca yapılan yeni tanı 30 yaş üzeri diyabet hastalarıyla ilgili çalışmada, 30 yaş ve üstü erişkinlerde yaş baz alınarak standardize edilen LADA prevalansının, sırasıyla erkeklerde %3.40 oranında, kadınlarda ise %4.20 oranında olduğu bildirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm erişkin başlangıçlı Tip 1 diyabet vakalarının %65'ini LADA hastaları oluşturmaktaydı (23).

2.1.4. Genetik Özellikler

İsveç ve Finlandiya popülasyonlarında yürütülen bir çalışma, Transkripsiyon Faktörü 7 Like 2 (TC-F7L2) genindeki Tip 2 DM ilişkili CT/TT genotipleri rs7903146 sıklığının Tip 2 DM deneklerinde olduğu gibi LADA deneklerinde de arttığını göstermiştir (24) ve ayrıca İnsan Lökosit Antijeni (HLA), İnsülin Değişken Sayılı Tandem (INS VNTR) ve Protein Tirozin Fosfataz Reseptör Olmayan 22(PTPN22) ile ilişkili Tip 1 diyabet ile genetik benzerlikler gözlemlenmiştir (25).

Ancak genetik duyarlılık üzerine mevcut veriler, LADA'nın Tip 1 diyabetten daha düşük bir genetik bileşene sahip olduğunu göstermektedir (26–28).

Özellikle, erken başlangıçlı Tip 1 diyabette çok yaygın olan ve hastalığın başlangıç yaşı arttıkça sıklığı azalan HLA-DRB1*04-DQB1*0302 ve HLA-DRB1*0301-DQB1*0201, yetişkin başlangıçlı LADA'da Tip 1 diyabetten daha az sıklıkta görülmektedir (29,30) genindeki Cyst1858Thr tek nükleotid polimorfizmi ve

tekrarı INS VNTR I/I genotip ekspresyonu için benzer bulgular gözlemlenmiştir (30,31).

Aksi takdirde, ekson 1'deki sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) Ala49Gly polimorfizminin sıklığının Tip 1 diyabetin başlangıç yaşıyla ilişkili olmadığı gösterilmiştir ve bu da LADA duyarlılığında benzer bir rol olduğunu düşündürmektedir (32).

Bu sonuçlar, LADA'lı hastaların hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet ile genetik özellikleri paylaşabileceğini ve bunun da LADA'nın iki ana diyabet türünün bir karışımı olduğu kavramını daha da desteklediğini öne sürmektedir (25).

Önleyici stratejiler oluşturmak ve güvenli ve etkili tedavilere izin vermek için LADA'nın genetik duyarlılığını daha iyi karakterize etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (33).

2.1.5. Patofizyoloji

LADA, Tip 1 diyabet gibi otoimmün antikor pozitifliği mevcut olan ancak beta hücre kaybının daha yavaş olduğu ve Tip 2 diyabet ile ortak metabolik özellikleri olan bir ara form diyabet türüdür (21).

Tip 1 diyabet, insülin üreten pankreas beta hücrelerinin beta hücrelerine özgü bir otoimmün süreçle yıkımı sonucu ortaya çıkan patogenezinde beta hücresi otoantijenleri, makrofajlar, dentritik hücreler, B lenfositleri ve T lenfositlerinin rol oynadığı gösterilen otoimmün bir diyabet türüdür. Beta hücresi otoantijenlerinin, hasar veya hücre sel dönüşüm yoluyla beta hücrelerinden salındığı ve antijen sunan hücreler tarafından işlenerek Th 1 hücrelerine sunulduğu düşünülmektedir. Makrofajlar ve dentritik hücreler, pankreas adacıklarına sızan ilk hücre tipleridir. Kanda ve pankreas lenf düğümleri de dahil olmak üzere lenfoid organlarda dolaşan CD4+ T hücreleri, adacıklardaki dentritik hücreler ve makrofajlar tarafından sunulan majör histokompatibilite (MHC) kompleksini ve beta hücresi peptitlerini tanıyabilir. Bu CD4+ T hücreleri, makrofajlardan ve dentritik hücrelerden salınan interlökin (IL)-12 tarafından aktive edilebilir. Bu süreç gerçekleşirken, beta hücresi antijenine özgü CD8+ T hücreleri, aktive edilmiş TH1, CD4+ T hücreleri tarafından üretilen IL-2 tarafından aktive edilir, sitotoksik T hücrelerine farklılaşır ve pankreas

adacıklarına alınır. Bu aktive edilmiş TH1 CD4+ T hücreleri ve CD8+ sitotoksik T hücreleri, beta hücrelerinin yıkımında rol oynar. Ayrıca, beta hücreleri, CD8+ sitotoksik T hücrelerinden salınan granzimler ve perforin ile adacıklardaki aktive makrofajlardan salınan sitokinler ve reaktif oksijen molekülleri gibi çözünür mediatörler tarafından da hasar görebilir. Böylece aktive olmuş makrofajlar, TH1 CD4+ T hücreleri ve beta hücresi-sitotoksik CD8+ T hücreleri sinerjik olarak etki ederek beta hücrelerini yok eder ve bunun sonucunda otoimmün Tip 1 diyabet ortaya çıkar (34). Teknesyum 99m radyoizotopu ile işaretli IL-2 kullanarak yapılan pankreas sintigrafisinde hem Tip 1 diyabet hem de LADA hastalarının pankreas hücrelerinde radyoışaretli mononükleer hücreler gözlenmiştir. Bu çalışma lenfosit infiltrasyonu diğer bir deyimle insülitisin LADA'lı hastalarda da olduğunu doğrulamıştır (35). Tip 1 diyabette olduğu gibi LADA'da da immün aracılı beta hücre yıkımından pankreas adacık hücrelerine lenfositlerin infiltrasyonu sorumludur (36).

2.1.6. Tedavi

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastaların tedavisi için farklı öneriler mevcut olsa da, LADA tanılı hastaların tedavisi için henüz spesifik bir kılavuz yayınlanmadığından LADA hastalarının tedavisi şu anda klinisyenin uzmanlığı ve kararları doğrultusunda heterojenlik göstermektedir. Hem sık sık yanlış tanı konulması, hem de LADA hastaları için belirlenmiş standart tedavi yöntemlerinin olmaması nedeniyle, LADA hastalarının büyük bir kısmı başlangıçta otoimmün diyabet formlarına yönelik tedavilerle tedavi edilememektedir. Bu tedavi yaklaşımı, özellikle genç, zayıf ve yüksek anti-GAD titrelerine sahip hastalarda insüline bağımlı bir duruma hızlı bir ilerlemeye neden olabilir (37,38).

2.1.6.1. İnsülin Tedavisi

LADA'da sıkı bir glisemik kontrol hastalığın seyri ve gelişebilecek komplikasyonları önlemek veya minimize etmek açısından önem arz etmektedir. LADA tedavi algoritmaları ile ilgili yapılan çalışmalara rağmen, LADA'lı hastalar için insülin tedavisine başlama zamanı ve uygun insülin tedavisi rejimini belirlemek zordur. Bir otoimmün diyabet türü olan LADA, beta hücre miktar ve fonksiyon

kaybıyla karakterize olup terapötik stratejilerle yönetilmesi gereken önemli bir patolojik olaydır. İnsülin tedavisi, beta hücre kaybının neden olduğu düşük endojen insülin seviyelerini yerine koymak için en basit tedavi yöntemidir (39).

Çoğu çalışma ile, rezidüel beta-hücre fonksiyonu olan LADA'lı hastalar için insülin tedavisinin etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (40). Eksojen insülin uygulaması ile beta-hücre fonksiyonu desteklenir ve glukotoksisitenin azalması ve adacık hücresi aktivitesinin baskılanması sebebiyle insülitisin şiddeti azalır (41,42). Eksojen insülin tedavisi ile, Th1'den Th2 immün yanıtına geçiş ve ayrıca insüline özgü düzenleyici T hücrelerinin (T-reg'ler) aktivasyonunun düzenlendiği hipotezi desteklenmektedir (43). Bununla birlikte, insülin tedavisi otoreaktif T hücrelerini baskılıyor gibi görünmektedir (44). Ayrıca, insülin tedavisinin pankreas beta hücreleri üzerindeki etkisinin patofizyolojik temelini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu aşikardır (45).

LADA hastalığının incelendiği “*Uluslararası Uzman Panelinden Bir Konsensüs Beyanı*”na göre, insülin tedavisinin LADA hastaları için etkili ve güvenli olduğu sonucuna varıldı; ancak, özellikle önemli miktarda rezidüel beta hücresi fonksiyonu mevcut olan kişilerde, LADA hastalığının erken evrelerinde insülinin verilip verilmemesi gerektiği henüz belirlenmemiştir (17).

2.1.6.2. Sülfonilüreler

Japonya'da yürütülmüş iki randomize kontrollü çalışmadan birinde, LADA tanılı hastalarda glibenklamid ve insülin alımı karşılaştırılmış; 30 ay takip edilmiş glibenklamid tedavisi alan deneklerde, insülin tedavisi alan gruba kıyasla beta hücre fonksiyonunda daha hızlı kayıp yaşandığı gösterilmiştir (46). Diğer çalışmada ise insülin alan grupta, insüline bağımlı duruma ilerleme hızının sülfonilüre grubunda gözlenenenden daha düşük olduğu, buna karşılık oral glukoz tolerans testi sırasındaki C-peptid düzeylerinin insülin ile tedavi edilen hasta grubunda daha iyi korunduğu gösterilmiştir (47). Bu iki çalışma ile, sülfonilürelerin beta-hücrelerini uyarabileceği ve beta-hücrelerinin antijen ekspresyonunu potansiyel olarak artırarak otoimmün süreci şiddetlendirebileceği hipotezi desteklenmiştir. Bu nedenle, LADA hastalarında sülfonilürelerin kullanımından kaçınılmasını önermek yanlış olmayacaktır (48).

2.1.6.3. İnsülin Duyarlaştırıcılar

Bir insülin duyarlaştırıcı olan metformin, en sık kullanılan hipoglisemik ilaçtır. Henüz insüline bağımlı aşamaya ilerlememiş LADA hastalarına, kan şekeri seviyelerini kontrol etmek için klinisyenler tarafından genellikle metformin tedavisi uygulanır. Ancak, bozulmuş glikoz toleransı olan veya yeni teşhis edilmiş Tip 2 diyabetli yetişkinlerde, metforminin beta- hücreleri fonksiyonunun ilerleyici bozulmasını geciktirmediği veya durdurmadığı gösterilmiştir (49). LADA tanılı hastalarda bu durumun belirsizliği daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu gösterir (50).

Metformine göre daha güçlü bir insülin duyarlaştırıcısı olan Tiyazolidinedionlar (TZD'ler), beta hücreleri üzerinde anti-inflamatuar aktiviteye sahiptirler ve LADA'nın insüline bağımlı olmayan erken evresinde hastaların sağkalımlarını artırabilirler. Örneğin, yapılan bir çalışmada, 3 yıl boyunca LADA hastalarına rosiglitazon tedavisi uygulanmış ve müdahale grubundaki otoreaktif T hücreleri tarafından salgılanan IFN-g ve IL-12 seviyelerinin kontrol grubundakilerden daha düşük olduğu bulunmuştur (51). Bu da rosiglitazonun otoreaktif T hücrelerini inhibe ederek adacık yetmezliğini geciktirebileceğini düşündürmektedir (50).

Ayrıca Çin'de yapılan bazı klinik çalışmalarda, rosiglitazonun tek başına veya insülinle birlikte kullanımının LADA hastalarında C-peptit seviyelerini ve adacık beta hücreleri fonksiyonunu koruyabileceğini göstermiştir (52). Yapılan hayvan modellerinde, TZD'ler pankreas adacık hücrelerinin yapısını ve doku bütünlüğünü korumuş, oksidatif stresi ve apoptoz uyarımını azaltmış ve adacık beta hücrelerinin çoğaltarak insülin salgılanmasını iyileştirmiş ve kan şekeri seviyelerini düzenlemiştir (53).

2.1.6.4. DPP4-İ

DPP-4 inhibitörleri, Tip 2 DM'de geniş alanda araştırılmış olup, adacık beta-hücreleri üzerine koruyucu bir role sahip oldukları kanıtlanmıştır (54–56).

LADA tedavisinde kullanımları ile ilgili olarak, linagliptin, saksagliptinin ve sitagliptinin beta-hücre fonksiyonunu korumadaki rollerini araştıran çalışmalar ile,

dikkat çekici sonuçlar elde edilmiştir. Çin’de yapılmış prospektif bir çalışmada, 1 yıl boyunca takip edilen LADA hastalarında insülin glarjin tedavisine sitagliptin eklenmesinin tek başına insülin kullanımından daha iyi C-peptid seviyesini koruduğu gösterildi (57). Benzer şekilde Johansen ve ark. 2 yıllık çalışmasında, linagliptin kullanımının LADA hastalarında C-peptid seviyelerinde düşüşü yavaşlattığı bildirilmiştir (58). Buzzetti ve arkadaşlarınca yapılan çalışmanın post-hoc analizi sonucunda, 24 hafta boyunca saksagliptin tedavisinin glisemik kontrolü ve C-peptid sekresyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (59). Sitagliptinin, koruyucu Th 2 hücrelerini artırarak ve patojenik Th 10 ve 17 hücrelerini azaltarak LADA’daki T hücrelerinin fenotipini ve alt tiplerini değiştirdiği gösterilmiştir (60). DPP4-İ grubu ilaçların, otoimmün diyabetin anlaşılması güç patofizyolojisiyle mücadele eden diğer ilaç grupları ile kombine edilerek kullanılması durumunda daha faydalı olacağı varsayılmıştır (61). Örneğin, bir çalışmada, saksagliptin tedavisine vitamin D3 eklenmesinin, LADA hastalarında pankreas beta hücre fonksiyonunu koruyabildiği gösterilmiştir, muhtemelen D vitamininin immünomodülatör olarak hareket ederek adacık beta-hücresini korumasının yararlı etkisi görüldüğü düşünülmektedir (62).

2.1.6.5. SGLT2-İ

Yeni bir antidiyabetik ilaç sınıfı olan Sodyum-glikoz ko-taşıyıcı 2 inhibitörleri (SGLT2i’ler) ile ilgili araştırmalar empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozinin hiperglisemi üzerindeki olumlu etkilerinin yanında, pleiotropik etki ile kardiyovasküler ve kronik böbrek hastalıklarını da önlemede rol aldığını göstermiştir (63). Çalışmalar, SGLT2i’lerin Tip 1 diyabetli hastalarda HbA1c düzeylerini düşürebileceğini bildirmiştir ve Avrupa Birliği, SGLT2i’leri kötü kan şekeri kontrolü olan ve obez yetişkin Tip 1 diyabet hastalarının tedavisi için onaylamıştır (64,65). SGLT2i’lerin LADA’daki rolleri ile ilgili yeterince çalışma yapılmamıştır. Son veriler, bu yeni tedavilerin kardiyorenal koruyucu özelliklerinin diyabetsiz kişilerde bile mevcut olduğunu gösterdiğinden bu sonuçların LADA’lı bireylere genellenebilir olduğu görülmektedir (66). Ancak, klinisyenler tarafından SGLT2-i ile diyabetik ketoasidoz riski unutulmamalıdır (50).

2.1.6.6. GLP-1 Reseptör Agonisti

Dulaglutid ve liraglutid dahil olmak üzere glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA'lar), Tip 2 diyabet ve obeziteyi tedavi etmek için onay almışlardır. Bu sınıf ilaçlar, glisemik kontrol ve kilo kaybında, kardiyovasküler hastalığa sahip veya risk altındaki bireylerde kardiyoproteksiyonla birlikte güçlü iyileşmeler sağlarlar (67). GLP-1RA'ların obeziteye sahip LADA'lı hastaların tedavisindeki potansiyel rolleri açıkça görülmektedir. AWARD-2, -4 ve -5 çalışmalarının post-hoc analizi, dulaglutidin LADA tanılı hastalarda HbA1c seviyelerini düşürebileceğini göstermiştir (68). Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çift kör bir çalışmada, liraglutidin bir anti-IL-21 antikoru ile birlikte kullanımının, yeni tanı alan Tip 1 diyabetli yetişkinlerde adacık beta-hücreleri üzerine koruyuculuğu gösterilmiştir (69).

Yine farklı bir çalışmada, obez olmayan diyabetik farelerde sürekli GLP-1RA infüzyonunun adacık beta-hücresi apoptozunu azaltabileceği, beta-hücresi rejenerasyonunu destekleyebileceği ve hastalık gelişimini geciktirebileceği bulunmuştur (70). Ancak, GLP-1RA'ların LADA hastalarında adacık beta-hücresi fonksiyonunu koruyup koruyamayacağının daha iyi gösterilebilmesi için büyük randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (50).

3. DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

3.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA), diyabet tedavisindeki ilerlemelere rağmen günümüzde hala yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip diyabetin en ciddi akut komplikasyonlarından biridir. 4.807 DKA vakasını inceleyen bir çalışma, vakaların %14'ünün 70 yaş üstü kişilerde, %23'ünün 51-70 yaş arası kişilerde, %27'sinin 30-50 yaş arası kişilerde ve %36'sının 30 yaşın altındaki kişilerde meydana geldiğini göstermiştir (71). DKA'da ölüm oranı yüzde 1-5 arasındadır (72,73). En yüksek ölüm oranı yaşlı yetişkinlerde ve eşlik eden ek hastalıkları olan kişilerde görüldüğü de, DKA, çoğunlukla 24 yaşın altındaki diyabetli kişilerde beyin ödemi nedeniyle önde gelen ölüm nedenidir (71,73). DKA genellikle diyabet öyküsü mevcut hastalarda gelişse de, %27 ila %37 DKA vakasında yeni teşhis edilmiş diyabet görülmektedir (74,75). Bu durum özellikle küçük çocuklar için geçerli olmakla birlikte DKA'lı kişiler çoğunlukla Tip 1 diyabetlidir. Ayrıca, bir Tip 2 diyabet alt grubu olan ketoza eğilimli diyabet hastaları, DKA'lı kişilerin %20-%50'sini temsil etmektedir (76). Ketoza eğilimli diyabet alt grubundaki kişilerde insülin salgılanması bozulmuştur ancak, uygun tedavi yönetimiyle beta hücre fonksiyonu iyileşerek klinik seyir Tip 2 diyabetin seyrine benzemektedir (77). Bu kişiler genellikle siyahi veya Latin kökenli, erkek, kilolu veya obez, orta yaşlıdır, ailelerinde diyabet öyküsü vardır ve yeni tanı almış diyabet hastalarıdır (78).

DKA, yeni başlayan diyabet, insülin uyumsuzluğu (insülini kesme, doz atlama, doz yetersizliği, insülin pompasının bozulması vb.), reçeteli ilaçlar (örn: kortikosteroidler, glukagon, pentamidin, interferon, tiyazid grubu diüretikler), veya kokain gibi yasadışı uyuşturucu kullanımı ve pnömoni, sepsis, idrar yolu enfeksiyonu gibi enfektif durumlar, miyokard infarktüsü gebelik pankreatit gibi diğer fizyolojik stres faktörleri nedeniyle artan insülin ihtiyacından kaynaklanan insülin eksikliğinden kaynaklanır (73,79–84).

İnsülinin net etkili konsantrasyonunda azalma ile anti-insülin hormonların (glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu ve kortizol) yükselmesi uyarılır. Glikozu kullanma yeteneği olmadığından, vücut alternatif enerji kaynaklarına ihtiyaç

duyar. Lipaz aktivitesi artar ve bu aktivite ile yağ dokusu parçalanarak serbest yağ asitleri ortaya çıkar. Oluşan yağ asitleri asetil koenzim A'ya dönüştürülür ve bunların bir kısmı enerji üretimi için Krebs döngüsüne girer; geri kalan kısım ise ketonlar cisimciklerine (aseton, asetoasetat ve beta-hidroksibutirat) parçalanır. Keton cisimcikleri enerji üretimi için kullanılabilir, ancak hızla vücutta birikir. Daha sonra glikojen ve proteinler glikoz oluşturmak üzere yıkıma uğrarlar. Tüm bu faktörler birlikte, hiperglisemiye neden olurlar ve bu da ozmotik diürece yol açarak dehidratasyona, metabolik asidoza ve hiperozmolar duruma neden olur (85).

DKA'da belirtiler, şiddete ve eşlik eden hastalıklara göre değişiklik gösterir. Poliüri ve polidipsi en sık görülen semptomdur ve çocukluk çağı Tip 1 diyabetli kişilerin %98'inde bulunmuştur. Diğer yaygın semptomlar kilo kaybı (%81), yorgunluk (%62), dispne (%57), kusma (%46), öncesinde ateşli hastalık (%40), karın ağrısı (%32) ve polifaji (%23)dür(86). Dehidratasyon taşikardi, zayıf cilt turgoru, kuru mukoza zarları ve ortostatik hipotansiyon gibi durumlara neden olur. Metabolik asidoz, Kussmaul solunumuna yol açabilirken, artan aseton hastanın nefesinde meyvemsi bir koku oluşmasına neden olur. Zihinsel durum, uyku halinden uyuşukluk ve komaya kadar değişebilir. Ayrıntılı bir değerlendirme ile, özellikle DKA'nın yaygın nedenleri olan tıbbi rejimlere uyumsuzluk ve enfeksiyon gibi tetikleyici faktörler ortaya çıkarılabilir.

DKA tanısı koyulabilmesi için, plazma glukoz düzeyi >250 mg/dL, yüksek serum keton seviyesi, kan ph ≤ 7.30 ve serum bikarbonat düzeyi ≤ 18 mEq/l şeklinde olmalıdır. DKA'nın başarılı şekilde tedavi edilebilmesi, insülin tedavisi ile hipergliseminin düzeltilmesi, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ve altta yatan hastalığın tedavi edilmesi ile sağlanır (73).

3.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), genellikle kontrolsüz Tip 2 diyabet ile ilişkili, yaşamı tehdit eden ciddi bir akut komplikasyondur. HHD, ilk olarak bir asırdan uzun bir süre önce fark edilmiş olmasına rağmen, 1957'de Sament ve Schwartz'ın raporu sonrası tanı alabilmiştir (87). HHD, tüm yetişkin ve pediatrik diyabetik hiperglisemik acil durumların %5 ila %15'ini oluşturmaktadır (88).

HHD'nin patogenezi DKA kadar anlaşılmamış olsa da, her iki bozukluğun da altında yatan temel mekanizma, dolaşımdaki insülinin etkili konsantrasyonunda azalma ve buna eşlik eden karşıt düzenleyici hormonların (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) yükselmesidir. Dolayısıyla, DKA ve HHD, diyabet hastalarında ortaya çıkabilen bozulmuş karbonhidrat regülasyonunun aşırı belirtileridir. Birçok DKA ve HHD hastasında metabolik klinik tablolar örtüşse de, her iki durum da nispeten saf bir şekilde ortaya çıkabilir. DKA'lı hastalarda insülin eksikliği mutlak veya karşıt düzenleyici hormonların fazlalığına göre yetersizdir. HHD'de ise keton cisimlerini en aza indiren ancak hiperglisemiye kontrol edemeyen az miktarda insülin salgılanması olur. Bu durum, ciddi dehidratasyona ve böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak glikoz atılımının azalmasına neden olur. Bu faktörler, stresli bir durumun varlığıyla birleştiğinde, DKA'da görülenden daha ciddi hiperglisemiye neden olur. Ayrıca, yetersiz sıvı alımı, HHD'nin ayırt edici özelliği olan ketozis olmaksızın hiperozmolariteye katkıda bulunur (88).

HHS'nin modern tanımı ve tanı kriterleri, Gerich ve ark. ile Arieff ve Carroll tarafından 1971'de bildirilen vaka serilerinden oluşturulmuştur. Ayrıca, Gerich ve ark. ile Arieff ve Carroll, "hiperglisemik hiperozmolar nonketotik koma" (HHNK) adını verdikleri sendromun patofizyolojisi hakkında da bilgi vermişlerdir (89,90). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve uluslararası kılavuzlar tarafından önerilen HHS'nin mevcut tanı kriterleri arasında plazma glikoz seviyesi >600 mg/dL, plazma efektif ozmolaritesi >320 mOsm/L ve önemli ketoasidozun olmaması yer almaktadır (11,91–93).

HHNK terimi, birçok hastanın bilinç düzeyinde önemli bir düşüş olmadan (hastaların üçte birinden azı koma ile) ve birçok hastanın hafif ila orta dereceli ketozis ile başvurabileceği gerçeğini yansıtmak için "hiperglisemik hiperozmolar durum" ile değiştirildi (88,94). Bazı çalışmalarda, şiddetli hiperglisemi ve hiperozmolaritesi olan hastaların %20 kadarında HHS ve DKA'nın ortak özelliklerine sahip olduğu bildirilmiştir (88,95).

4. DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Tip 2 diyabet üzerine randomize bir klinik çalışma olan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'ndan (UKPDS) 600 LADA katılımcısını içeren çalışma, LADA'nın Tip 2 diyabetle aynı kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini taşıdığını (96) ancak uzun vadede mikrovasküler komplikasyon risklerinin daha yüksek olduğunu (97) bulmuştur.

4.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

4.1.1. Retinopati

Hipergliseminin sebep olduğu mikrovasküler komplikasyonların nedenleri arasında poliol birikimi, ileri glikasyon son ürünlerinin (advanced glycation end products (AGE)) oluşumu, oksidatif stres ve protein kinaz C (PKC) aktivasyonu gibi biyokimyasal yollar yer alır ve tüm bunların hücrel metabolizma, sinyal iletimi ve büyüme faktörleri üzerindeki etkileri yoluyla hastalık sürecini düzenledikleri düşünülmektedir (98).

Diyabetik retinopati (DR), diyabetin en yaygın mikrovasküler komplikasyonudur ve her yıl 10.000'den fazla diyabetli kişide körlüğe neden olmaktadır. Retinopatinin, hasta Tip 2 diyabet tanısı almadan en az 7 yıl önce gelişmeye başladığını gösteren çeşitli kanıtlar mevcuttur (99). Tip 1 diyabet tanılı hastalarda tanı aldıktan 5 yıl sonra başlanarak yılda bir, puberte veya 15 yaş itibarıyla yılda bir retinopati taraması yapılmalı, Tip 2 diyabet tanılı hastalarda ise tanı anında retinopati taraması yapılmalı veya tanı anında retinopati bulunmayan hastalarda yılda bir, ileri evre retinopati mevcut hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır (100). DR tanısı, retinadaki damar anormalliklerinin klinik görünümleri ile konur. Klinik olarak DR iki evreye ayrılır, bunlar proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) dir. NPDR, DR'nin erken evresini temsil eder ve burada retina damar sisteminde artmış vasküler geçirgenlik ve kılcık tıkanıklık iki ana unsurdur. Bu evrede, hastalar asemptomatik olabilese de, mikroanevrizmalar, hemorajiler ve sert eksüdatlar gibi retinal patolojiler fundus fotoğrafisi ile tespit edilebilir. DR'nin daha ileri bir evresi olan PDR, neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Bu evrede, yeni anormal damarlar vitreusa

kanadığında (vitreus hemorajisi) veya traksiyonel retina dekolmanı mevcut olduğunda hastalar ciddi görme bozukluğu yaşayabilirler. DR hastalarında görme kaybının en yaygın nedeni diyabetik makula ödemi (DMÖ). DMÖ, kan-retina bariyerinin bozulması sonucu makulada sıvının retina altı ve retina içi birikmesi sonucu makulanın şişmesi veya kalınlaşması ile karakterizedir (101). DMÖ, DR'nin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir ve görsel imgelerde bozulma ve görme keskinliğinde azalma yapabilir. DR için uygulanan tedaviler ile, lazer fotokoagülasyon, intravitreal farmakolojik ajanlar ve vitreus cerrahisi de dahil olmak üzere mikrovasküler komplikasyonların yönetimi amaçlanmaktadır. Anti-VEGF ajanların intravitreal uygulaması, şu anda DR'nin hem erken hem de ileri evrelerinde tedavinin temelini oluşturmaktadır. Geleneksel lazer tedavisi yalnızca görme keskinliğinin sabitlenmesini sağlarken, anti-VEGF tedavisi daha az oküler yan etkiyle görmede iyileşme sağlayabilir (102). Optimal glisemik kontrol ile, diyabetik retinopati gelişme riskinde azalma ve retinopati gelişim sürecinde yavaşlama sağlanabilir (103).

4.1.2. Nefropati

Hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olur (104). Hiperglisemi şüphesiz merkezi bir rol oynasa da, hiperinsülinemi ve insülin direnci de patojenik mekanizmaları tetikleyebilir ve bu durum muhtemelen Tip 1 ve Tip 2 diyabet arasındaki histopatolojideki çeşitliliği açıklar. Sonuç olarak, glomerüler hemodinamik, inflamasyon ve fibrozisteki değişiklikler, böbrek dokusu hasarının birincil araçlarıdır; ancak bu mekanizmaların göreceli katkısı muhtemelen kişiler arasında ve diyabetik böbrek hastalığının doğal seyri boyunca değişiklik gösterir (105,106).

Diyabetik nefropati, batı toplumlarındaki son dönem böbrek hastalığının (SDBH) başlıca nedenidir (107). Diyabetik nefropatinin ayırt edici özelliklerinden biri, genellikle böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bir düşüşle sonuçlanan proteinüri gelişimidir (108). Diyabetik nefropatinin gelişimi aynı zamanda kardiyovasküler hastalık için de önemli bir risk faktörüdür (107). Epidemiyolojik, patofizyolojik ve klinik açıdan, hipertansiyon ve zayıf glisemik kontrol genellikle bu durumla ilişkilidir (109,110).

Diyabetik nefropati, hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetli hastaların böbreklerinde görülen ve diyabetin böbrekler üzerine olumsuz etkilerinden kaynaklanan, spesifik, patolojik, yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri ifade eden bir tanıdır. Klinik olarak kalıcı albüminüri ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bir düşüş ile karakterizedir ve bu terim, tipik bir glomerüler hastalık modelinin varlığını ifade eder (111).

Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabet tanısı alındıktan 5 yıl sonra başlanarak yılda bir defa, Tip 2 diyabetli hastalarda ise tanıdan itibaren başlanarak yılda bir defa eGFR ve idrar albümin/kreatinin oranı (AKO) ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Albüminüri taraması için AKO sabah ilk idrarda bakılmalıdır. Günümüzde AKO, kronik bir işlevi yansıttığından, albuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri şeklinde kategorize edilmemektedir. İdrarda AKO oranının 30 mg/g altında olması normal, 30 mg/g ve üzerinde olması idrarla yüksek albumin protein atılımı anlamına gelir. 3-6 aylık zaman aralığında bakılan 3 idrar örneğinden 2'sinde AKO oranının anormal olması albuminüri tanısı koydurur. Mikroalbuminüri saptandığında (AKO oranı 30-300 mg/g) kişide hipertansiyon saptanmasa dahi kronik böbrek hastalığını geciktirebilmek adına ACE-İ veya ARB tedavisi verilmesi planlanabilir. AKO oranı 300mg/g üzerinde ise tedavide ACE-İ veya ARB verilmelidir. eGFR hesaplanabilmesi için serum kreatinin düzeyinin ölçülmesi gerekmektedir. Nefropati gelişiminin en kritik sonucu, son dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetik nefropati, hipertansiyon, proteinüri, ödem ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Diyabetik nefropatiyi önlemek ve ilerlemesini geciktirebilmek için sıkı bir glisemik kontrol sağlanmalıdır. Bununla birlikte, tansiyon kontrolünün sağlanması ile, diyabetik nefropati riski azalmakta ve ilerlemesi de yavaşlamaktadır (10).

4.1.3. Nöropati

Diyabet, periferik sinirin kökünden distal aksona kadar her seviyeyi etkileyen akut ve kronik formlar da dahil olmak üzere geniş bir nöropatik komplikasyon yelpazesine neden olur.

Yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %50 olan Diyabetik Polinöropati (DPN), en sık görülen diyabetik komplikasyondur (112–116). DPN, ayak ülseri ve

amputasyonu, yürüyüş bozukluğu ve düşmeye bağlı yaralanmalar nedeniyle oluşan sakatlığın önde gelen nedenlerinden biridir. DPN'li hastaların yaklaşık %20 ila %30'u nöropatik ağrıdan muzdariptir (115–118). DPN, Toronto Diyabetik Nöropati Konsensus Paneli tarafından "kronik hiperglisemi maruziyeti ve kardiyovasküler risk kovaryatları sonucu metabolik ve mikrodamar değişikliklerine atfedilebilen simetrik, uzunluğa bağlı sensörimotor polinöropati" olarak tanımlanmıştır (114). Duyusal semptomlar ayak parmaklarında başlar ve zamanla üst ekstremiteleri klasik olarak "çorap ve eldiven" modeli olarak tanımlanan bir dağılımla etkiler. Motor tutulumu genellikle DPN'nin erken evrelerinde görülmez. Hastalar, ağrı hissinin kaybı veya "Novokain benzeri" duyarsızlık, karıncalanma, "karıncalanma" hissi, yanma, "elektrik çarpması", allodini (zararsız bir uyarana karşı ağrı hissi) veya hiperaljezi (ağrılı uyarılara karşı artan hassasiyet) gibi bir dizi duyusal semptom tanımlar. İlginç bir şekilde, semptomlar akson kaybının şiddetinin öngörülebilir bir göstergesi değildir. Genellikle en şiddetli ağrılı semptomları olan kişilerde, muayene veya elektrodiagnostik çalışmalarda minimum düzeyde duyusal eksiklik görülür veya hiç görülmez. Nöropatik ağrı, DPN'li hastaların %20 ila %30'unu etkiler ve bu grubun tıbbi yardım aramasının ana nedenlerinden biridir (115–118).

Tip 1 diyabette hipergliseminin tedavisi nöropati insidansını %60-70'e kadar önemli ölçüde azaltabilirken (119,120), tip 2 DM'de glikoz kontrolü nöropati gelişiminde yalnızca %5-7'lik marjinal bir azalma sağlar (121,122). DPN'nin ancak uzun süreli hiperglisemiden sonra ortaya çıktığı şeklindeki uzun süredir devam eden düşünce, yerini iyi glisemik kontrole sahip olanların (HbA1c seviyesi %5,4'ten az) bile risk altında olduğu gözlemine bırakmıştır (123). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, obezite, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve sigara kullanımı dahil olmak üzere kardiyovasküler risk faktörlerinin DPN patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (124).

Diyabetik periferik nöropatinin patogenezi karmaşıktır ve hem metabolik hem de vasküler faktörler tarafından belirlenir (125). Hiperglisemi, aksonal ve mikrovasküler hasara neden olduğu bilinen birçok önemli metabolik olaydan sadece biridir. Kapsamlı, ancak hiçbir şekilde ayrıntılı olmayan bir anahtar faktörler listesi arasında hiperglisemi, toksik adipozite, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, polioll yolunun aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) birikimi ve

inflamatuar belirteçlerin yükselmesi yer alır (112,124). Tip 1 diyabet hastalarında tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlayarak yılda bir nöropati taraması yapılması önerilir. Nöropatiye neden olabilecek diğer nedenlerinin dışlanması ile, diyabet hastalarında sinir disfonksiyonuna bağlı semptom veya bulgularla tanı konulur (10). Nöropati taraması için fizik muayenenin yanı sıra 10 gramlık bası yapan monofilaman ve diyapazon gibi klinik testler yapılmalıdır (126).

4.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

4.2.1. Kardiyovasküler Hastalık

Kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabet hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Akut koroner sendrom, miyokard infarktüsü (MI) öyküsü, stabil-anstabil anjina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, geçici iskemik atak, inme, periferik arteriyel hastalıkların tamamı aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) komponentleridir.

Diyabetli Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Taraması TEMD Önerileri:

Tip 2 diyabette koroner arter hastalığı (KAH) riskini azaltabilmek için uygun kan şekeri kontrolü sağlanmasına ek olarak, yaşam tarzı değişikliği, kan basıncı kontrolü ve lipid düşürücü tedavi ve antiagregan kullanımı, ayrıca sigara bırakma gibi multifaktöryel yaklaşım yapılmalıdır. Yaşı 40'ın üzerinde, 15 yılı aşkın süredir diyabetli olan ve yaşı 30'un üzerinde olup ek olarak mikro veya makrovasküler komplikasyonları bulunan, sigara, hipertansiyon, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü, kronik böbrek hastalığı gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bir veya daha fazla olan diyabetli obez hastalarda istirahat elektrokardiyografi (EKG)'si çekilerek, 3 yılda bir tekrarlanmalıdır. Tipik veya atipik kardiyak semptomları olan, periferik arter hastalığı ve karotis arterlerinde üfürümü mevcut, geçici iskemik atak veya inme geçirmiş, istirahat EKG'sinde anormallik saptanan ve koroner arter kalsifikasyon skoru yüksek olan hastalarda KAH tarama amacıyla öncelikle eforlu EKG yapılmalıdır. İstirahat EKG'sinde sol dal bloğu olan, ST-T anormalliği bulunan hastalarda, eforlu EKG'ye farmakolojik (örneğin dipiridamol) stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme tercih edilmelidir. Bununla birlikte, efor testi yapılması gereken fakat obez, periferik arter hastalığı

bulunan ve diyabetik ayak gibi çeşitli nedenlerle efor kapasitesi düşük olan hastalarda da farmakolojik stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme yapılmalıdır.

Diyabetli hastalarda KAH'dan primer ve sekonder korunma için genel yaklaşım olarak, hastaların hedef kilosu belirlenmeli, bu hedefe ulaşmaları ve sürdürebilmeleri için sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve sigara bırakma gibi yaşam tarzı değişikliği programlarına uymaları sağlanmalıdır. Semptomsuz hastalarda, 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskine göre tedavi kararı verilmelidir. KAH riski olan diyabetik hastalarda, kan şekeri kontrolü (HbA1C<7) hedefleri sağlanmalıdır. Ancak, ADVANCE, VADT ve ACCORD gibi çalışmaların sonucunda, Tip 2 diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrolün makrovasküler olay riskini azaltmadığı, aksine ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceği tespit edilmiştir. Bu sebeple, özellikle ileri yaşta, uzun süreli diyabetli, komorbiditeleri ve hipoglisemi riski yüksek olan Tip 2 diyabetli hastalarda daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir. 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski %10'un üzerinde olan diyabetli hastalarda, primer koruma amacı ile aspirin (80-150 mg) verilmelidir. 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski %10'un üzerinde olan hastalar, diyabet dışında en az bir ilave kardiyovasküler (KV) risk faktörü (ailede KV hastalık öyküsü, hipertansiyon, sigara, dislipidemi ve albuminüri) bulunan 50 yaş üstü olan kişilerdir. KV riski düşük (10 yıllık KVH riski %5 altında olan) kişilere aspirin önerilmesine gerek bulunmamaktadır. Orta derecede riski (10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski %5-10 arasında) bulunan kişilerde ise klinik duruma göre aspirin kullanımına karar verilebilmektedir.

Son zamanlarda aspirin kullanımının, diyabet hastalarında primer koruma açısından faydası değerlendirilmiş, çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır, aspirin kullanımının başta gastrointestinal sistem kanaması olmak üzere ciddi kanama riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Bu sebeple, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan diyabet hastalarında, primer korunma amacıyla aspirin verilebilir. 50 yaş üstü, daha önce kardiyovasküler hastalığı olmayan diyabet hastalarına, hipertansiyon, dislipidemi, ailede KV hastalık öyküsü, sigara kullanımı ve albuminüri gibi en az bir ek kardiyovasküler hastalık risk faktörü mevcutsa ve kanama riskinde artış yoksa

düşük doz aspirin verilebilir. 70 yaş üzerindeki hastalarda kanama riskinin artmış olduğu unutulmamalıdır. 50 yaş altı, ek kardiyovasküler hastalık risk faktörü bulunmayan hastalara aspirin önerilmez. 50 yaş altı, kardiyovasküler hastalık açısından riski orta derecede olan hastalarda klinik tablo ve hastanın bilgilerine göre aspirin kullanımı değerlendirilir. Diyabetli ASKVH olan hastalarda sekonder korunma amacı ile aspirin kullanılmalı, aspirin alerjisi mevcut kişilere klopidogrel önerilmelidir. Akut koroner sendrom geçirmiş kişilerde aspirin ve klopidogrel, 1-2 yıl kadar birlikte kullanılabilir. Aspirin kullanan hastalara gastrointestinal kanamadan korumak için proton pompa inhibitörü verilmesi düşünülmelidir (10).

4.2.2. Periferik Arter Hastalığı

Diyabetli hastalarda, daha yüksek oranda periferik arter hastalığı mevcuttur ve bu hastalarda tutulum daha yaygın ve ciddi olmaktadır. Diyabetli hastalara en az yılda bir kez alt ekstremitte arteriyel hastalık taraması yapılmalıdır. Alt ekstremitte bulguları olan diyabetli erişkinlerde arteriyel hastalık taraması için ankle-brakial indeks kullanılmaktadır. Semptomsuz diyabetik hastalarda 50 yaş altı olup ek periferik arter hastalığı risk faktörü mevcutsa veya 50 yaş üstü hastalarda ankle-brakial indeks ile tarama yapılabilir.

Diyabetli hastalarda alt ekstremitte arteriyel hastalığa diyabeti olmayan hastalara benzer şekilde yaklaşılır. Bu hastalarda tedavi protokolü kan basıncı kontrolü, sigara bırakırma, antiagregan tedavi, kan şekeri kontrolü, lipid düşürücü tedavi gibi mevcut risklerin azaltılması ve gerektiğinde revaskülarizasyon yapılması şeklindedir (10).

5. DİYABETLİ HASTALARDA İZLEM

Diyabet tanılı hastalardan rutin istenmesi gereken laboratuvar tetkikleri ve izlenme sıklıkları şu şekildedir. HbA1c düzeyine 3-6 ayda bir bakılmalıdır. Açlık lipid profili (total kolesterol, HDL-k, LDL-k, trigliserid) normal düzeyde ise yılda bir defa ölçülmelidir. Albuminüri (spot idrarda albumin/kreatinin oranı (AKO)) veya üriner albumin atılımı (urinary albümin excretion (UAE)), Tip 1 diyabet tanılılarda tanı aldıktan 5 yıl sonra veya pubertede; Tip 2 diyabet tanısı alanlarda tanı sırasında ve daha sonra her yıl yılda bir defa bakılmalıdır. Sabah ilk (veya spot) idrarda AKO tercih edilmelidir. Yılda bir defa serum kreatinin ölçülmeli ve eGFR hesaplanmalıdır. Karaciğer enzim düzeyleri yılda bir defa ölçülmelidir. TSH düzeyine, Tip 1 diyabet hastalarının tümünde ve gerekirse Tip 2 diyabet hastalarında bakılmalı ve TSH normal değilse, serbest T4(sT4) bakılmalıdır. Tip 1 diyabette, tanı anında otoimmün tiroidit yönünden anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve antitiroglobulin (Anti-Tg) antikörleri taranmalı, ayrıca metabolik kontrol sağlandıktan sonra TSH kontrolü yapılmalı, test normal ise 1-2 yılda bir ya da tiroid hastalığına ilişkin semptom geliştiğinde TSH tekrarlanmalıdır. EKG her yıl tekrarlanmalıdır. Tam idrar tetkiki (keton, protein, sediment) her muayenede yapılmalıdır. Özellikle metformin kullanan ve pernisiyöz anemi şüphesi olan bireylerde vitamin B12 düzeyi ölçülmelidir. Özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ), anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) veya diüretik kullanan hastalarda yılda bir serum potasyum düzeyi ölçülmelidir.

Glisemik hedefler hasta bazında düzenlenmeli ve hastanın beklenen yaşam süresi kısa, uzun süredir tanısı olan, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları geçiren, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıkları mevcutsa ya da hasta uzun süredir kötü glisemik kontrollü ise daha esnek hedefler tercih edilmelidir. Bu hastalarda HbA1c hedefi %8,5'a kadar kabul edilebilir. Diğer hastalarda hedef HbA1c %7 ve altı, açlık serum glukozu ve öğün öncesi plazma glukozu 80-130 mg/dL, 2.saat postprandiyal plazma glukozu 160 mg/dL altında olmalıdır. Hedef glisemik kontrol sağlanıncaya kadar 3 ayda bir, kan şekeri stabil hastalarda ise 6 ayda bir HbA1c düzeyi ölçülmelidir (10).

5.1. Diyabette Hipertansiyon ve Tedavisi

Hipertansiyonun oluşumu çok faktörlüdür ve bu faktörler arasında genetik yatkınlık, obezite ve tuz alımı vardır (127). Yeni tanı Tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %39'unda hipertansiyonun zaten var olduğu görülmektedir (128). Hipertansiyon ve diyabetin varlığı, kardiyovasküler hastalık geliştirme riskini artırır ve bu da daha sonra koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı ve inme yoluyla daha yüksek kardiyovasküler ölüm oranına yol açar (129,130). Tip 1 diyabetli hastalarda albüminüri ve hipertansiyonla ilişkili böbrek hastalığının ilerlemesi arasında güçlü bir ilişki vardır; bu ilişki tip 2 diyabetli hastalarda o kadar belirgin değildir (131).

Diyabet ve hipertansiyonun birlikte görülmesi muhtemelen dört ana patofizyolojik faktör kaynaklıdır. Birincisi, diyabetik nefropati gelişimi ve değişen derecelerde kronik böbrek hastalığıdır. Hipervolemi, hiperinsülinemi ve arteriyel sertlik de bu duruma katkıda bulunur.

Hiperglisemi, glomerülde filtrelenmiş glikozda artışa neden olur ve sodyum-glikoz ko-taşıyıcısı aracılığıyla hipervolemiye yol açar; bu da hiperglisemi ortamında sodyum geri emiliminin artmasını sağlar (132,133).

Ekzojen insülin uygulaması veya insülin direncine bağlı hiperinsülinemi, muhtemelen eş zamanlı kilo alımıyla ilişkili olan hipertansiyona neden olur (134).

Ayrıca, artmış arteriyel sertlik diyabette daha sık görülür ve bu hastalarda mortalitenin bağımsız bir öngörücüsüdür (135).

Moleküler düzeyde, ilişkili mekanizmalar arasında oksidatif stres, inflamasyon ve bağışıklık sisteminin aktivasyonu yer alır. Bu süreçlerin daha iyi anlaşılması, tedaviye yönelik yeni terapötik yaklaşımların açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olacaktır (136).

Tedavide ACE-İ'leri, ARB'ler, tiazid tipi diüretikler ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri arasından herhangi bir ilaç grubu kullanılabilir (137). En önemli hedef, ilaç sınıfından bağımsız olarak kan basıncının düşürülmesidir. ACE inhibitörleri ve ARB'lerin özel etkileri vardır; böbrek hastalığı ilerlemesi riskini azaltmak için ciddi derecede artmış albüminüri (spot idrar albümin/kreatinin oranı

>300 mg/g) olan hastalarda birinci basamak tedavide şiddetle önerilirler (138). Orta derecede artmış albüminüri (spot idrar albümin/kreatinin oranı 30-299 mg/g) olan hastalarda da düşünölmelidirler, ancak bu hasta grubuna olan faydalarına dair veriler daha az gösterilmiştir. İkinci ve üçüncü ajanların seçiminde, ödem varlığı, tahmini glomeröler filtrasyon hızının azalması veya kalp krizi gibi diğer zorlayıcı kardiyovasköler belirtiler gibi diğer faktörler de dikkate alınmalıdır. Başka önemli belirtiler olmadığında, “*Sistolik Hipertansiyonlu Hastalarda Kombinasyon Tedavisiyle Kardiyovasköler Olaylardan Kaçınma*” (ACCOMPLISH) çalışması, bir ACE inhibitörü içeren CaKB'nin, diyabetli ve diyabetsiz hastalarda istenmeyen kardiyovasköler olayların azaltılmasında ACE inhibitörü içeren tiazid grubu diüretikten daha üstün olduğuna dair en yüksek kalitede kanıt sunmaktadır (139,140).

5.2. Diyabette Dislipidemi ve Tedavisi

Diyabetik hastalarda optimal lipid düzeyleri LDL-kolesterol 100 mg/dL altı, trigliserid 150 mg/dl altı, HDL-k erkekte 40 mg/dL (kadında ≥ 50 mg/dL) üzeri, non-HDL-k 130 mg/dL altı şeklinde olmalıdır.

TEMĐ'e göre dislipidemi tedavisinde ilk olarak diyabetli bireylerin sağlıklı yaşam tarzına uymaları (sigarayı bırakmaları, düzenli fiziksel aktivite yapmaları, vücut ağırlığı kontrolü) sağlanmalı, tanı anında ve sonrasında ise yılda bir kez lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid ölçümleri) bakılmalı, ayrıca LDL-k ve non-HDL-k değerleri hesaplanmalıdır.

Diyabet süresi 10 yılın altında, ek kardiyovasköler risk faktörü olmayan, herhangi bir makro veya mikrovasköler komplikasyonu olmayan, 100 mg/dL altında LDL-k olan, 35 yaş altı Tip 1 diyabetli ve 50 yaş altı Tip 2 diyabetli hastalarda lipid düşürücü tedavi gerekmemekte, bu koşulları sağlamayan ve 500 mg/dL altında trigliserid düzeyi olan diyabet hastalarında öncelikle statin tedavisi önerilmektedir. Önerilen statin dozunu tolere edemeyen diyabet hastalarına tolere edebildikleri en yüksek statin dozu verilmelidir. Kardiyovasköler hastalığı olan diyabetli hastalarda en yüksek statin dozuna rağmen hedef LDL-k düzeyine ulaşamıyorsa statin tedavisine tercihen ezetimib veya gerekirse PCSK9 (proprotein konvertaz subtilisin/keksin 9 inhibitörleri) eklenebilir. Hiperlipidemide öncelikli hedef LDL-k düzeyini düşürmek olmalıdır. LDL-k hedef düzeyine ulaşıldığı halde aterosklerotik

olay riski yüksek olan hastalarda ikincil hedef non-HDL-k düzeyini düşürmektir. Trigliserid düzeyi yüksek veya HDL-k düzeyi düşük hastalarda yaşam tarzı değişimi daha agresif şekilde planlanmalı ve sıkı glisemik kontrol sağlanmalıdır (10).



6. DİYABETLİ HASTALARDA ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

6.1. Cerrahi İşlem Öncesi Yaklaşım

Ameliyat olan hastaların yaklaşık %20'sinin diyabetli olduğu tahmin edilmektedir ve bu hastalarda diyabetli olmayan hastalara kıyasla yaklaşık %50 kadar daha fazla morbidite ve mortalite riski bulunmaktadır (141,142). Diyabetli hastaların, kardiyak ve kardiyak olmayan büyük cerrahi müdahaleler geçirmeleri durumunda, mortalite ve morbidite riskinin daha yüksek olduğu iyi bilinmektedir (143–145). Perioperatif hiperglisemi, cerrahi hastalarında hastanede kalış süresinin uzaması, daha yüksek mortalite ve hastane komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir (142). Yapılan çalışmalarda ameliyat sonrası komplikasyon gelişimi fazla olan hastalar incelendiğinde diyabetli olmayan hastaların da HbA1c düzeylerinin %6'dan yüksek olduğu gözlemlenmiştir. HbA1c konsantrasyonlarıyla belirlenen ameliyat öncesi iyi glisemik kontrolün, daha düşük sistemik ve cerrahi komplikasyon insidansı, azalmış mortalite ve daha kısa hastanede kalış süresiyle ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu sebeple, büyük cerrahi ameliyat olacak her hastanın HbA1c düzeyine bakılarak tanı konulmamış diyabet hastalarının belirlenmesi ve elektif cerrahi planlanan bilinen diyabetli hastaların HbA1c düzeyine bakılarak yüksek bulunması durumunda elektif cerrahi zamanının ertelenmesi önerilmektedir (146).

OAD kullanan hastalarda perioperatif dönemde ilaca devam edilmesi veya ilacın kesilmesi, ilacın yarı ömrüne ve hipoglisemi riskine göre ameliyat süresine ve açlık süresine bağlıdır. Sülfonilüre kullanan hastalar açlık gerektiren küçük veya büyük cerrahi müdahalelerde günlük dozu atlamalıdır (147–151). Ayakta cerrahi müdahalelerde kısa süreli açlık (katı gıdalar için 6 saatten, sıvı gıdalar için 2 saatten az) durumunda, kılavuzlar sülfonilüre kullanımına devam edilebileceğini, ancak gliseminin dikkatlice izlenmesi gerektiğini ve hipoglisemi riskine özellikle dikkat edilmesi gerektiğini belirtmektedir. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerinin ise açlık süresinden bağımsız olarak, herhangi bir ameliyattan önce kesilmesi önerilmemektedir (148,149,152). Elektif cerrahi durumunda, tiyazolidinedionlar ameliyat saatinden ve açlık süresinden bağımsız olarak ameliyat günü alınabilir

(149). Piyasadaki tek biguanid olan metforminle ilişkili laktik asidoz riski, özellikle kronik böbrek hastalığı (GFR<30 ml/dk), kalp yetmezliği veya kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda bir miktar endişe kaynağı olmaya devam etmektedir, çünkü bu durumlar plazma metformin seviyelerinin terapötik aralığın çok üzerinde olmasına neden olur (153). Ancak randomize kontrollü çalışmalar, perioperatif dönemde metformin kullanımının, Tip 2 diyabetli koroner arter baypas veya kalp dışı cerrahi hastalarında laktat seviyelerini anlamlı şekilde etkilemediğini ve glisemik kontrolü iyileştirdiğini göstermiştir (154,155). Perioperatif dönemde öneriler, ameliyat türüne, böbrek fonksiyonuna ve metforminle ilişkili laktik asidoz riskine bağlıdır. Küçük cerrahi müdahaleler için, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar dışında ve kontrast madde uygulanmasını ya da NSAAI, ACE-İ veya ARB kullanımını gerektiren durumlar haricinde metformine devam edilmesi önerilir (147–149,152). Büyük cerrahi müdahaleler için ise metforminin bir gün önce kesilmesi önerilir. Her iki durumda da, oral alım yeniden başladıktan ve böbrek fonksiyonu stabilize edildikten sonra metformin kullanımına yeniden başlanmalıdır (147,149,156).

SGLT2-İ ilaçların dehidratasyon riski nedeniyle ameliyat günü alınmaması önerilir; bazı çalışmalarda ameliyattan birkaç gün önce kesilmesini önerilmektedir (157).

Tüm bu değerlendirmelere bakıldığında çoğu durumda, OAD'lerin devamı güvenli görünse de, örneğin ameliyat günü, açlık süresinin uzaması durumu, gıda alımında azalma veya böbrek yetmezliği riski olduğunda tedaviye geçici olarak ara verilmesi önerilebilir (158).

6.2. Kolonoskopik İşlem Öncesi Yaklaşım

Diyabet gastrointestinal peristaltizm üzerine olumsuz etkilidir ve otonom nöropati nedeniyle kolon boşalma süresi gecikebilmektedir. Diyabet hastalarında çeşitli sebeplerle kolonoskopik işlem yapılması gerekebilir. Bu hastalarda klasik protokoller ile kolon temizliği süreci uzayacağı için polietilen glikol (PEG) gibi daha güçlü preparatların seçilmesi daha uygun görülmektedir. Kolonoskopi öncesinde laksatif kullanımı ve buna ek olarak, birkaç gün süreyle düşük lifli beslenme ve takip eden son gün sıvı beslenme önerilmektedir.

Yalnızca OAD tedavisi alan diyabetik hastalar, kolonoskopiden önceki gün, sabah ve öğle rutin OAD dozlarını almalı, akşam dozunu atlamalıdır. Kolonoskopi günü de sabah OAD dozu atlanmalı, kolonoskopiden sonra alınmalıdır.

İnsülin tedavisi alan hastalarda ise, hasta insülin ile birlikte OAD tedavisi alıyorsa, OAD için yukarıdaki öneriler uygulanmalı, kolonoskopiden önceki gün insülin dozu kullanılan insülin türüne göre tam ya da yarım doz yapılmalı, kolonoskopi gününde işlem öncesi doz atlanmalı, kolonoskopi sonrası oral alım açıldığında mevcut insülin tedavisi rejimi devam edilmelidir (10).

6.3. Position Emission Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (Pet/Bt) Çekimi Öncesi Yaklaşım

Diyabet hastalarında tanı amaçlı veya diğer nedenlerle PET/BT çekimi yapılmaktadır. PET/BT görüntülemelerinde, (Fluorine 18)-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) en sık kullanılan radioaktif izotoptur. 18F-FDG, kolaylaştırılmış diffüzyon ile tümör hücreleri tarafından tutulduğundan, 18F-FDG yoğun tutulduğunda, neoplastik hücrelerin varlığı düşünülür. 18F-FDG ve glukoz, hücre membranındaki glukoz reseptörleri yarışmaktadırlar. Bu sebeple, hiperglisemi ile neoplastik hücrelerin 18F-FDG tutulumu azalır. 18F-FDG PET/BT çekimi öncesi uygulanan ekzojen insülin yağ, kas ve karaciğerde FDG tutulumunu artırır. İnsülin, çizgili kas ve yağ dokusundaki glukoz transporter (GLUT)-4 reseptörleri üzerine etki ederken tümoral dokudaki GLUT-1 ve GLUT-3'e etkisizdir.

FDG uygulanmasından önce kan glukoz düzeyi ölçülmeli, kan glukoz düzeyi 200 mg/dL üzerinde ise görüntüleme ertelenmeli veya kristalize insülin uygulaması ile yüksek kan glukoz seviyesi düşürülmelidir ancak insülin uygulaması sonrası FDG enjeksiyonu için minimum 4 saat beklenmelidir (10).

6.4. Total Parenteral ve Enteral Nutrisyon Tedavisi Uygulanan Hastalarda Yaklaşım

Total parenteral nutrisyon (TPN) veya enteral beslenme ihtiyacı duyulan hastalarda sıkı glisemik kontrolün klinik yararlarını gösteren yeterince randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Yoğun bakım ünitesinde nutrisyon desteği verilen

hastalarla yapılan çalışmalara göre, kan şekeri düzeyinin 150 mg/dL altında tutulmasının klinik yararları olduğunu görülmektedir. Enteral ve parenteral beslenme alan, diyabet öyküsü olan veya olmayan hastalarda kapiller glukoz izleminin başlatılması klinik yarar sağlayabilir. Daha önce diyabet öyküsü olmayan hastalarda, istenen kalori alımının sağlanmasını takiben 24-48 saat boyunca insülin tedavisi olmaksızın plazma glukoz değerleri 140 mg/dL'den düşükse glukoz takibi kesilebilir. Diyabet yks olan hastalarda glukoz takibi düzenli olarak devam etmelidir. Diyabetik hastalarda 140 mg/dL'nin üzerindeki kan glukoz değerleri için insülin tedavisine başlanabilir (10).



7. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tarafımızca 2024-2025 yılları arasında Kafkas Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği ve kliniğine başvuran ve başvuru anına kadar Tip 2 diyabet tanısıyla hastanemizde veya dış merkezlerde takip edilen >30 yaş hastaların prospektif olarak incelenmesini içeren bir çalışma yapıldı. Pratikte kolay uygulanabilir olması göz önüne alındığında çalışmamızda TEMD'e göre belirlenen LADA tanı kriterleri kullanıldı.

Bu kriterlerin önerisine göre daha önce diyabet tanısı almış 30 yaş üstü hastalar çalışmaya alındı. Anti-GAD pozitif hastalar LADA; anti-GAD negatif hastalar ise Tip 2 diyabet olarak kabul edildi. Hastaların demografik, antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi. Bunlar; demografik ve antropometrik veri olarak, yaş, cinsiyet, hastaların tanı anındaki vücut ağırlığı (kg), boy (cm), vücut kitle indeksi (VKI) (kg/m^2) değerleri kaydedildi. Laboratuvar verisi olarak, HBA1C, Total Kolesterol, LDL-k, HDL-k, Trigliserid, B-12 vitamini, 25-OH vitamin D düzeyi, serum insülin düzeyi, TSH, sT4, sT3, açlık C-Peptid, açlık kan plazma glukozu, spot idrarda albümin/kreatinin oranı, eGFR, HOMA-IR skoru, adacık otoantikörlerinden Anti-GAD, ICA değerleri kaydedildi. Klinik veri olarak, tanı yaşı, diyabet süresi, ailede diyabet öyküsü, hiperlipidemi, hipertansiyon, diğer otoimmün hastalıklar, sigara alkol kullanımı, diyabet tanısı sonrası insülin tedavisine başlama zamanı, insülin ve oral antidiyabetik tedavi alımı, insülin dozu kaydedildi.

eGFR hesaplaması için CKD-EPI, MDRD veya Cockcroft-Gault (CG) formülü hesaplaması yapılabilmekte, TEMD önerisi tercihen bu üç formülden CKD-EPI'yi kullanmak yönündedir (10). Nacife ve ark. çalışmasında obez hastalarda ($\text{VKI} \geq 30 \text{kg/m}^2$) eGFR hesaplamasının CKD-EPI veya MDRD formülü kullanılarak hesaplanması önerilmektedir, çünkü CG formülü kilo bağımlıdır ve obez hastalarda yanlış yüksek çıkması olasıdır (159). Çalışmamızda hastaların eGFR hesabı obez olmayan hastalarda Cockcroft-Gault, obezlerde ise CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplandı.

Hastaların demografik, antropometrik, klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi. 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 >17 IU/ml pozitif, ≤ 17 IU/ml negatif olarak belirtilmiştir.

Bu çalışmaya Kafkas Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 30.04.2024 tarihinde 80576354-050-99/406 nolu sayı ile onay alındıktan sonra başlandı.

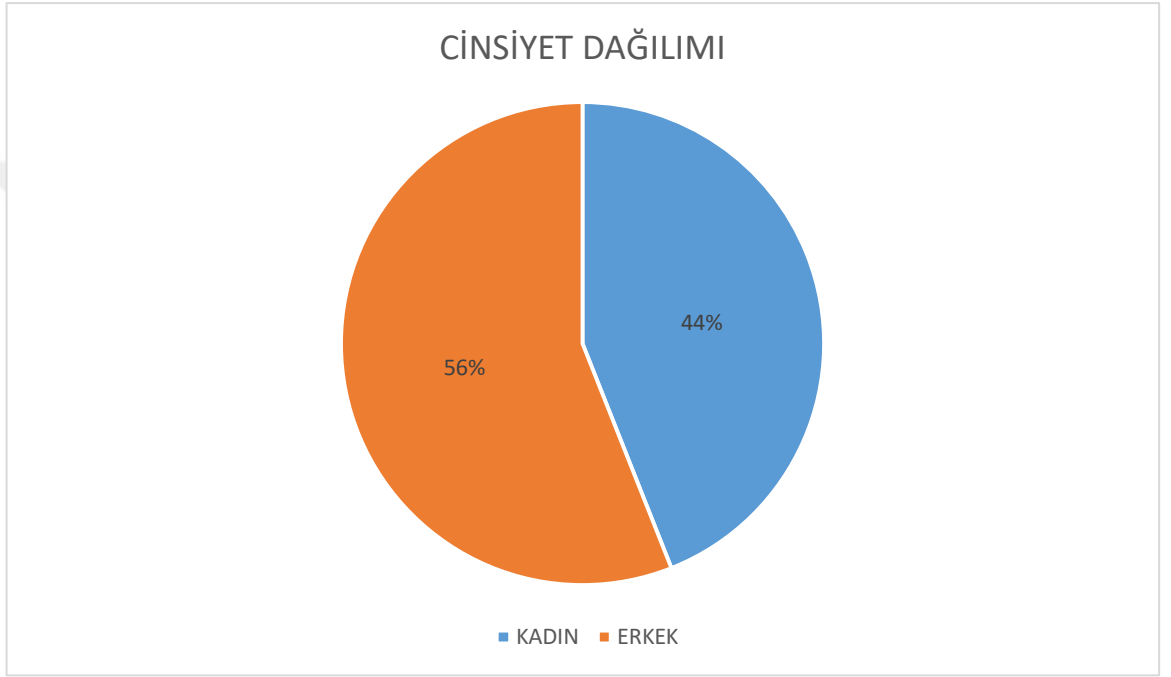


8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme için araştırmada ‘‘SPSS Statistics of Windows v.21,0’’ paket programı kullanılarak ikili karşılaştırmada ölçümle belirlenen verilerin analizinde değişkenlerin homojen dağılımında veya basıklık ve çarpıklık değerinin - 1.5 ile + 1.5 arasında olduğunda Student-t testi, her iki durum sağlanamadığında Mann Witney-U testi, üç ve daha fazla gurupların analizi için homojen dağılım ve yeterli sayı sağlandığında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), homojen dağılım koşulunu sağlamadığında ve örneklem küçük olduğunda Kruskal – Wallis testi, anlamlı sonuç elde edildiğinde hangi iki guruptan kaynaklandığını belirlemek için ise post-hoc (Tukey’s ya da Tamhane’s 2) testi ve son olarak korelasyon yapılması için varyansların homojenitesi ve örneklem sayısı dikkate alınarak pearson veya spearman testi, sayımla belirlenen verilerin analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Araştırma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden onay alınarak yürütüldü.

9. BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 30 ile 76 arasında değişmekte olan, 44'ü (%44) kadın ve 56'sı (%56) erkek olmak üzere toplam 100 hasta dahil edildi. Hastalarımızın Anti-GAD düzeyleri ölçülerek Anti-GAD (-) olan hastalar "Tip 2 diyabet" s=97(%97); Anti-GAD (+) olan hastalar ise "LADA" s=3(%3) olarak kabul edildi.



Şekil 1: Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlerinin yüzdeleri dağılımı



Şekil 2: Çalışmaya alınan hastaların Anti-GAD pozitiflik oranı

Tablo 1 incelendiğinde Anti-GAD(+) hastaların ikisi 30-49, biri ise 50-64 yaş aralığında saptandı. 65 yaş ve üzeri hasta sayısı 26 olup bu yaş grubunda Anti-GAD(+) hasta yoktu. Hastaların Anti-GAD (+) olup olmaması ile biyodemografik ve biyokimyasal verilerinin Ki-kare testi sonuçlarına bakıldığında yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.169$). Anti-GAD(-) hastaların %22'si sigara kullanıyor iken, LADA hastalarının 3/3(%100)'ünün sigara kullandığı tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,002$). Anti-GAD(-) hastalarının %33'ü insülin tedavisi alırken, LADA hastalarının %100'ünün insülin tedavisi aldığı tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.017$). Anti-GAD(-) hastalarının albüminüri düzeyi hastaların %52'sinde <30 mg/dL, hastaların %13'ünde 30-300 mg/dL ve %5'inde >300 mg/dL gözlenmekte iken, LADA hastalarının %33'ünde albüminüri oranı >300 mg/dL saptandı. İki hasta grubu arasında albüminüri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,005$).

Tablo 1: Hastaların biyodemografik ve biyokimyasal verilerinin Anti-GAD pozitifliği ile Ki-kare testi sonuçları

Parametreler		Anti-GAD(-) Sayı (%)	Anti-GAD(+) Sayı (%)	P
VKİ (kg/m ²)	<30	54 (55)	3 (100)	0,127
	≥30	43 (44)	0 (0)	
Cinsiyet	Kadın	43 (44)	1 (33)	0,706
	Erkek	54 (55)	2 (67)	
Sigara kullanımı	Var	21 (22)	3 (100)	0,002**
	Yok	76 (78)	0 (0)	
Diyabet süresi (Yıl)	<5yıl	41 (42)	3 (100)	0,140
	5-10 yıl	37 (38)	0 (0)	
	>10 yıl	19 (20)	0 (0)	
Diyabet Süresi 2'li grup (Yıl)	≤5yıl	50 (52)	3 (100)	0,098
	>5 yıl	47 (48)	0 (0)	
İnsülin Kullanımı	Yok	65 (67)	0 (0)	0,017**
	Var	32 (33)	3 (100)	
Ek hastalık sayısı	0	21 (22)	1 (33)	0,822
	1	43 (44)	2 (67)	
	2	23 (24)	0 (0)	
	3 ve üzeri	10 (10)	0 (0)	
Ailede diyabet öyküsü	Yok	36 (37)	0 (0)	0,187
	Var	61 (63)	3 (100)	
İnsüline geçiş süreci	<6 ay	10* (10)	2 (67)	0,234
	≥6 ay	21 (22)	1 (33)	
HbA1c (Normal: <%5,7)	<6,5	14 (14)	0 (0)	0,478
	6,5	83 (86)	3 (100)	
Albüminüri* (Normal: <30 mg/ dL)	<30	50 (52)	0 (0)	0,005**
	30-300	13 (13)	0 (0)	
	>300	5 (5)	1 (33)	
Yaş	30-49	21 (22)	2 (67)	0,169
	50-64	50 (52)	1 (33)	
	≥65	26 (27)	0 (0)	

*=eksik veri, **=Bu sonucu yorumlarken vaka sayısının düşük olduğu gözetilmelidir, Anti-GAD=Anti glutamik asit dekarboksilaz, VKİ= Vücut Kitle İndeksi HbA1c=Glikozile Hemoglobin A1c

Tablo 2 incelendiğinde çalışmamıza alınan hastaların Anti-GAD(+) olup olmamasına göre oluşturulan gruplarda biyodemografik, biyokimyasal ve bazı

hormonal değerleri Student-T testi ile değerlendirilmişti. Buna göre LADA hastalarının yaş ortalaması $41 \pm 7,81$ iken, Tip 2 diyabet hastaların yaş ortalaması ise $57,1 \pm 10,42$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,008$). LADA hastalarının AKŞ ortalaması $252 \pm 60,13$ iken Tip 2 diyabet hastalarının AKŞ ortalaması ise $159,09 \pm 66,12$ tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,018$). LADA hastalarının HbA1c ortalamaları $12,84 \pm 1,07$ iken Tip 2 diyabet hastalarının HbA1c ortalamaları $8,50 \pm 2,11$ tespit edildi ($p<0,01$). TG ortalamalarına baktığımızda LADA hastalarında ortalama TG düzeyleri $384,0 \pm 231,87$ iken Tip 2 diyabet hastalarının ortalama TG düzeyleri ise $164,12 \pm 89,82$ tespit edildi ($p<0,001$). Bu teste göre diğer parametreler ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

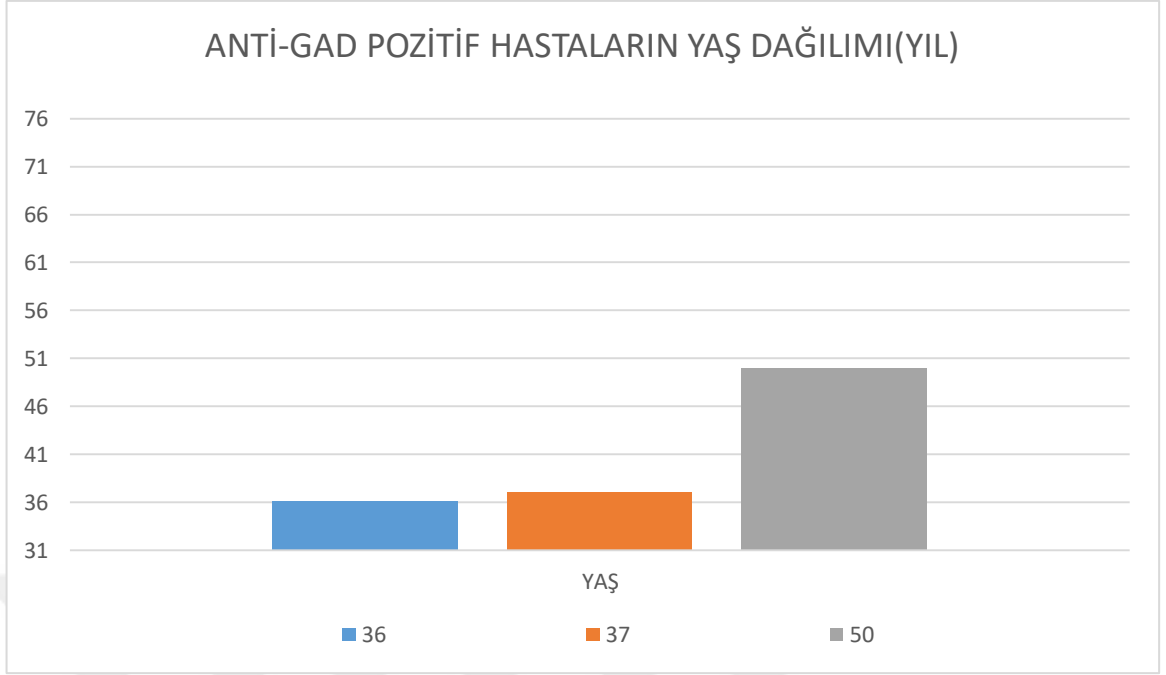
Tablo 2: Hastaların biyodemografik, biyokimyasal ve bazı hormonları ile Anti-GAD düzeylerinin Student-T testi ile analiz sonuçları

Bağımsız Değişkenler	Bağımlı Değişken: Anti-GAD			
	Anti-GAD (sayı)	Ort.	S.S	p
CRP (Aralık:0-5 mg/L)	Negatif (97)	6,60	9,61	0,662
	Pozitif (3)	4,15	2,51	
Albumin(Aralık:35-52 g/L)	Negatif (97)	45,07	4,31	0,351
	Pozitif (3)	42,62	9,23	
Spot idrarda albumin/kreatinin oranı (Normal:<30 mg/g)	Negatif (70)*	99,43	271,134	0,278
	Pozitif (1)	398,31		
GFR (Normal:>90 ml/dk)	Negatif (97)	83,26	25,43	0,679
	Pozitif (3)	89,44	22,85	
Kreatinin (Aralık:0,67-1,17 mg/dl)	Negatif (97)	1,03	0,38	0,986
	Pozitif (3)	1,02	0,11	
Yaş	Negatif (97)	57,51	10,42	0,008**
	Pozitif (3)	41,00	7,81	
VKİ (Aralık:18,5-24,9 kg/m ²)	Negatif (97)	29,99	4,67	0,077
	Pozitif (3)	25,12	3,47	
Diyabet Süresi (Yıl)	Negatif (97)	7,21	6,50	0,114
	Pozitif (3)	1,20	1,58	
İnsülin (Aralık:1,9-23 mu/L)	Negatif(92)**	13,11	16,36	0,958
	Pozitif (3)	12,61	14,27	
Açlık Serum Glikozu (Aralık:70-100 mg/dL)	Negatif (97)	159,09	66,12	0,018**
	Pozitif (3)	252,00	60,13	

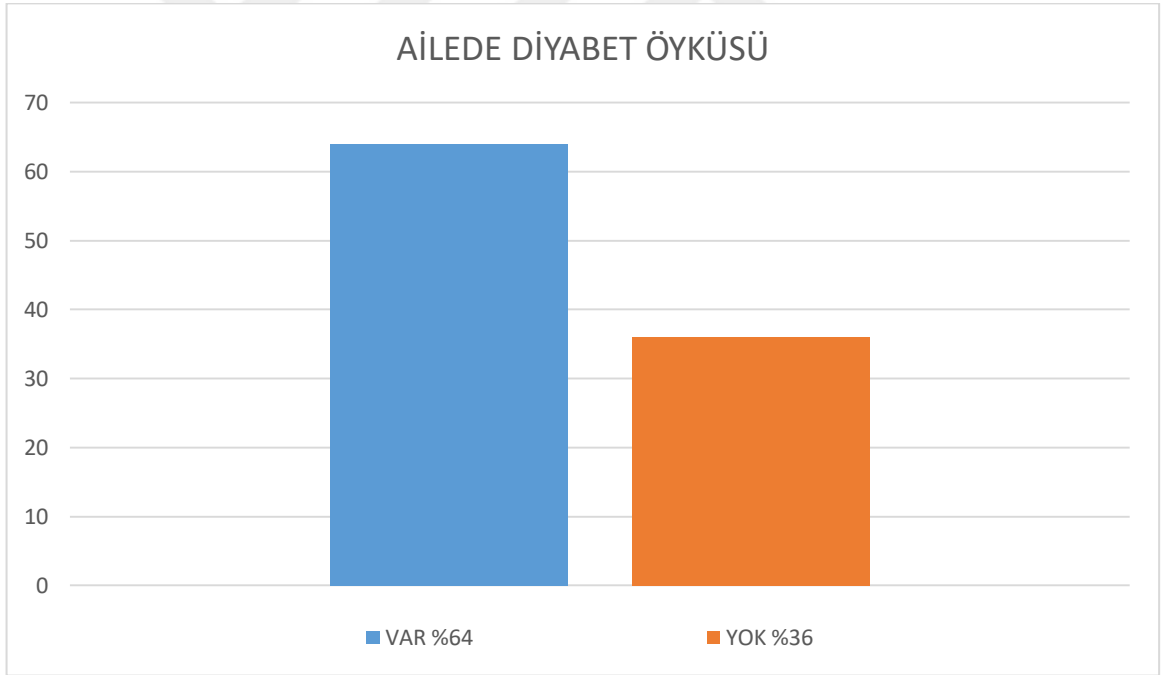
Tablo 2: (Devamı)

Hemoglobin (Aralık:10,8-15,1g/dL)	Negatif (97)	14,56	1,99	0,965
	Pozitif (3)	14,61	1,85	
C-Peptid (Aralık:0,9-7,1 ng/mL)	Negatif (95)*	3,24	2,03	0,149
	Pozitif (3)	1,50	1,67	
HOMA-IR (Normal:<2,5)	Negatif (92)*	5,20	6,65	0,691
	Pozitif (3)	6,76	6,82	
HbA1c (Normal:< %5,7)	Negatif (97)	8,50	2,11	<0,001**
	Pozitif (3)	12,84	1,07	
LDL (Aralık:0-100 mg/dL)	Negatif (97)	114,55	39,75	0,416
	Pozitif (3)	133,60	37,21	
HDL (Aralık:40-60 mg/dL)	Negatif (97)	47,36	11,172	0,138
	Pozitif (3)	37,67	3,125	
Trigliserid(Aralık:0-150 mg/dL)	Negatif (97)	164,12	89,82	<0,001**
	Pozitif (3)	384,0	231,87	
TSH (Aralık:0,38-5,33 mIU/L)	Negatif (96)*	1,98	1,40	0,200
	Pozitif (3)	0,92	1,42	
B-12 vitamini (Aralık:126,5-505 ng/L)	Negatif (96)*	271,85	175,73	0,596
	Pozitif (3)	326,67	176,00	
25 OH-Vitamin D (Normal:≥30µg/L)	Negatif (91)*	16,90	8,98	0,284
	Pozitif (3)	11,25	6,00	
Folik Asit (Aralık:5,9-24,8 µg/L)	Negatif (93)	9,68	3,70	0,217
	Pozitif (3)	7,00	2,64	

*=eksik veri, **=Bu sonucu yorumlarken vaka sayısının düşük olduğu gözetilmelidir, Ort=Ortalama, S.S=Standart Sapma, VKİ=Vücut Kitle İndeksi, CRP= C reaktif protein, GFR:Glomerüler filtrasyon hızı HbA1c: Glikozile Hemoglobin A1c, LDL= Low density lipoprotein, HDL=High density lipoprotein, TSH:Tiroid stimüle edici hormon

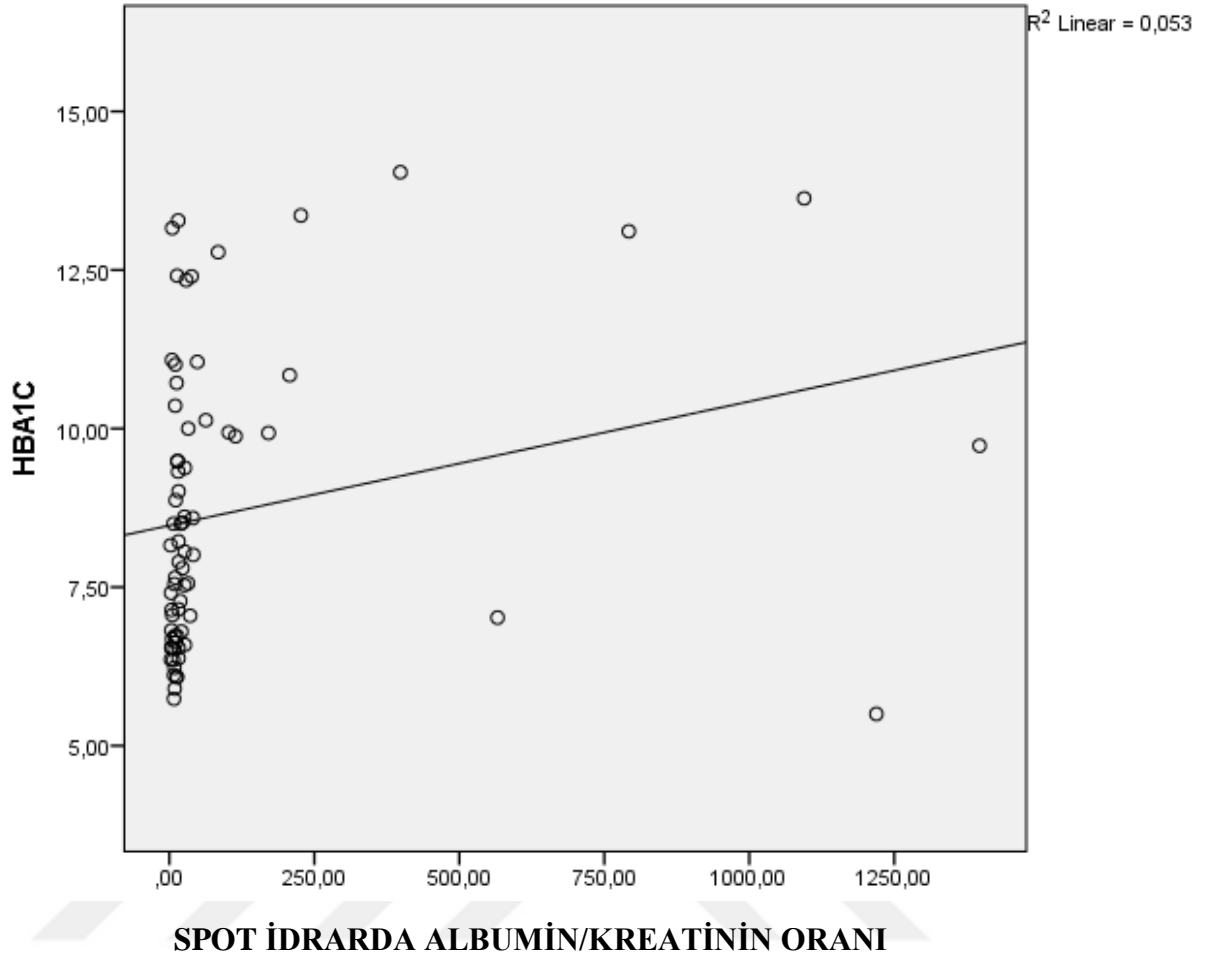


Şekil 3: Anti-GAD pozitif hastaların yaş dağılımı



Şekil 4: Ailede diyabet öyküsü durumu yüzdeleri

Spot idarda albumin/kreatinin oranı ile HbA1c arasında yapılan korelasyon analizinde $r = 0,449$, $p < 0,001$, $r^2 = 0,053$ saptanmış olup istatistiksel olarak pozitif yönde orta derecede ilişki saptandı (Grafik 1, Tablo 3).

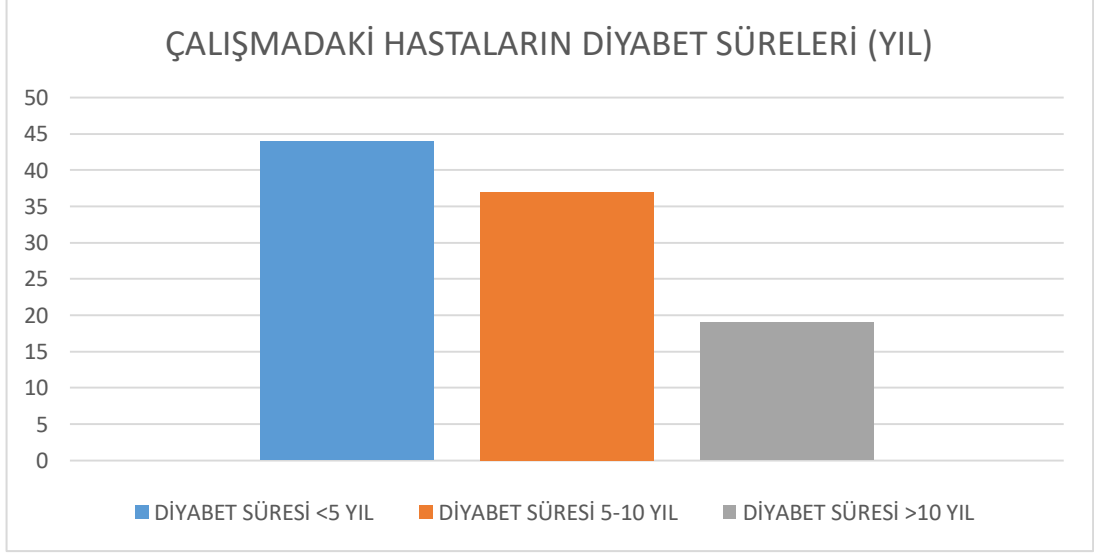


Grafi 1: Çalışmaya alınan hastaların Spot idrarda albumin/kreatinin oranı ile HbA1c arasında yapılan saçılma grafiği

Tablo 3: Spot idrarda albumin/kreatinin oranı ile HbA1c arasındaki Spearman's korelasyon analizi sonucu

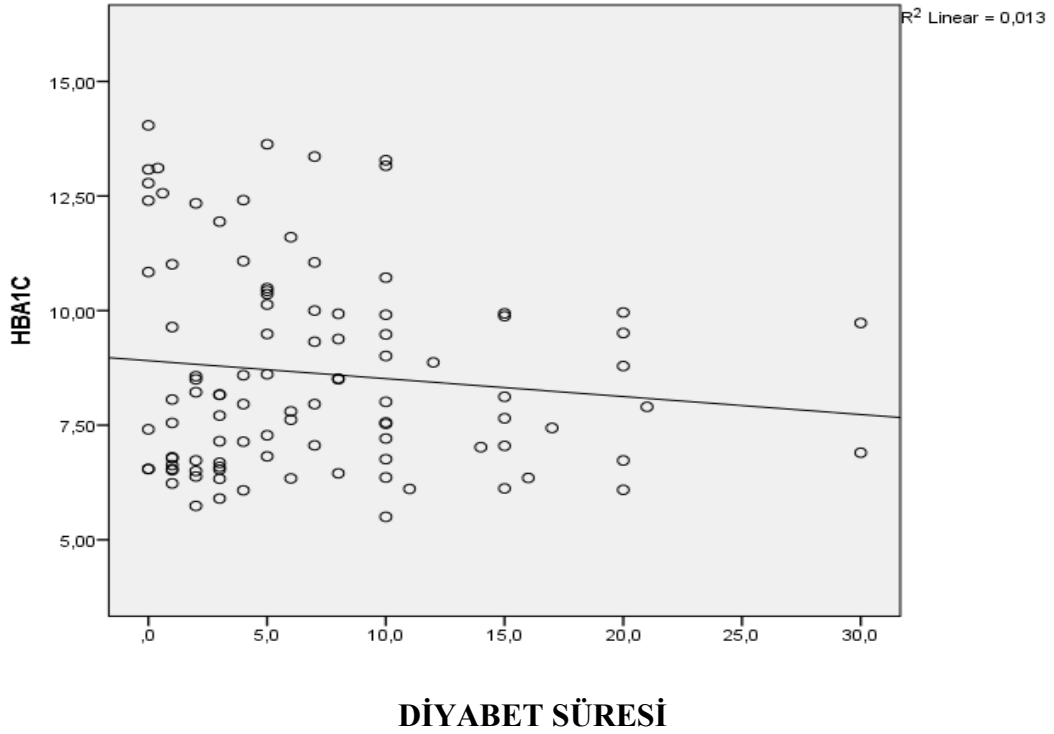
Spearman		HbA1c
Spot idarda albumin/ kreatinin oranı	r	0,449
	p	<0.001
	s*	71

* =eksik veri s=sayı



Şekil 5: Çalışmaya alınan hastaların diyabet süreleri

Diyabet süresi ile HbA1c arasında yapılan korelasyon analizinde $r = -0,043$, $p = 0,668$, $r^2 = 0,013$ saptanmış olup istatistiksel olarak negatif yönde zayıf derecede ilişki saptandı. (Grafik 2, Tablo 4)

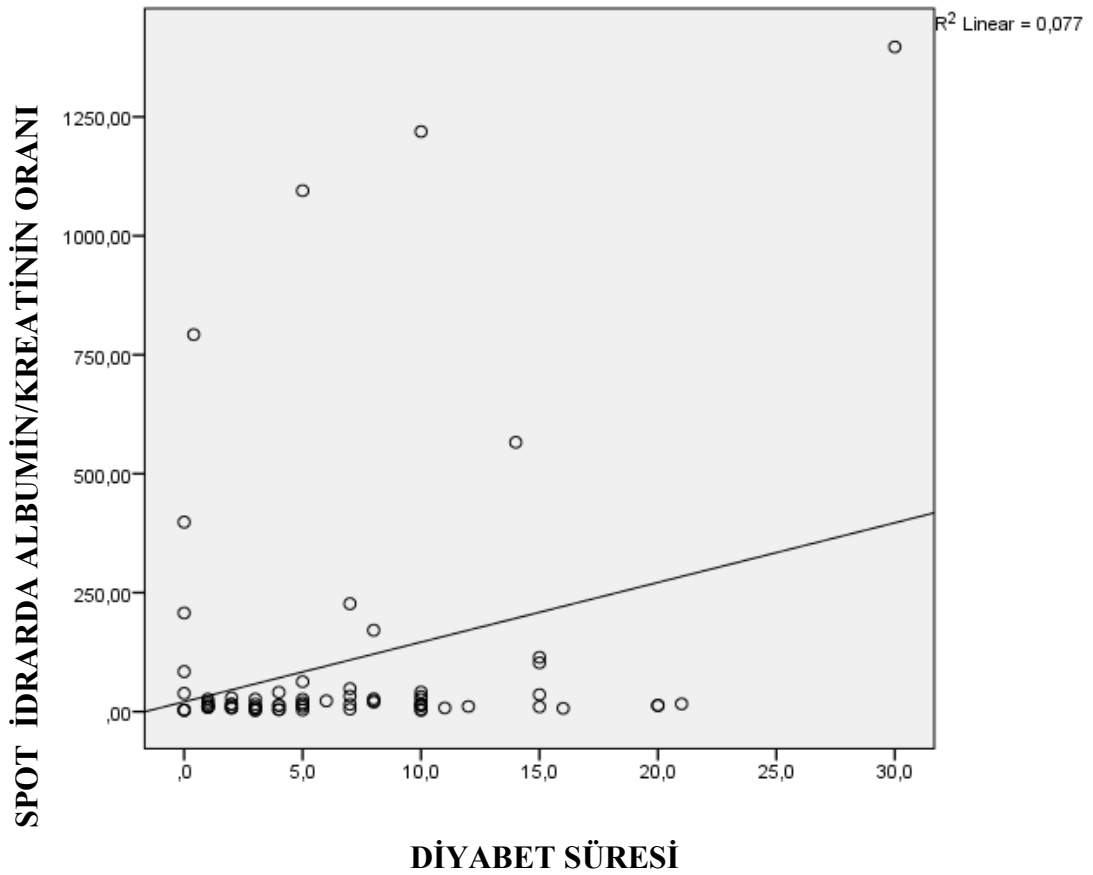


Grafik 2: Çalışmaya alınan hastaların diyabet süresi ile HbA1c arasında yapılan saçılma grafiği

Tablo 4: Diyabet süresi ile HbA1c arasındaki Spearman's korelasyon analizi sonucu

Spearman			HbA1c
Diyabet mellitus süresi (yıl)	r		-0,043
	p		0,668
	s		100

Diyabet süresi ile spot idrarda albumin/kreatinin oranı arasında yapılan korelasyon analizinde $r = 0,155$, $p = 0,196$, $r^2 = 0,077$ saptanmış olup istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf derecede ilişki saptandı. (Grafik 3, Tablo 5)



Grafik 3: Çalışmaya alınan hastaların diyabet süresi ile spot idrarda albumin/kreatinin oranı arasında yapılan saçılma grafiği

Tablo 5: Diyabet süresi ile spot idrarda albumin/kreatinin oranı arasındaki Spearman's korelasyon analizi sonucu

Spearman		Spot idrarda albumin/kreatinin oranı
Diyabet Mellitus Süresi (yıl)	r	0,155
	p	0,196
	s	71

Çalışmaya alınan tüm hastaların diyabet süreleri ile demografik, biyodemografik, biyokimyasal ve bazı hormon sonuçları varyans analizi(ANOVA) ile değerlendirildi. Buna göre gruplar arasında yalnızca GFR ve yaş parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$, Tablo 6).

Tablo 6: Çalışmaya alınan tüm hastaların diyabet süreleri ile demografik, biyodemografik, biyokimyasal ve bazı hormon sonuçlarının varyans analizi(ANOVA) ile karşılaştırılması

Parametreler	DM (Süre: Yıl)	Sayı	Ort.	S.S	Min.-Max.	P
GFR (ml/dk)	<5 yıl	44	91,16	22,61	42-140	0,001**
	5-10 yıl	37	83,03	27,44	39-163	
	>10 yıl	19	66,41	18,27	30-103	
Yaş	<5 yıl	44	53,09	11,745	31-78	0,002**
	5-10 yıl	37	58,95	7,913	42-74	
	>10 yıl	19	62,32	10,061	38-78	
VKİ (kg/m ²)	<5 yıl	44	28,71	4,16	22,48-40,89	0,104
	5-10 yıl	37	30,69	5,13	22,04-46,11	
	>10 yıl	19	30,80	4,68	20,76-39,44	
Hemoglobin (g/dL)	<5 yıl	44	14,763	1,76	11,2-18,3	0,118
	5-10 yıl	37	14,769	1,85	11,8-21	
	>10 yıl	19	13,721	2,52	8-18,2	
İnsülin (mu/L)*	<5 yıl	43	12,81	18,63	2,8-117,86	0,852
	5-10 yıl	33	12,40	14,57	2,25-56,30	
	>10 yıl	19	14,97	13,56	3,53-56,27	
C-peptit (ng/mL)	<5 yıl	43	3,11	1,69	0,9-10	0,815
	5-10 yıl	36*	3,36	2,69	0,65-14,10	
	>10 yıl	19	3,03	1,27	1,49-6,12	
HOMA*	<5 yıl	43	5,08	7,42	1,01-36,09	
	5-10 yıl	33	5,20	5,96	0,96-25,18	
	>10 yıl	19	5,70	6,11	0,96-21,81	
HbA1c(%)	<5 yıl	44	8,55	2,50	5,74-14,04	0,155
	5-10 yıl	37	9,09	2,12	5,50-13,63	
	>10 yıl	19	7,90	1,41	6,09-9,96	

Tablo 6: (Devamı)

Spot idrarda alb/kreatinin oranı(mg/g)*	<5 yıl	32	58,13	154,12	2,27-792,35	0,333
	5-10 yıl	27	118,69	303,84	2,56-1219,15	
	>10 yıl	12	191,12	411,14	6,88-1397,03	
Anti-GAD Antikoru (IU/mL)	<5 yıl	44	54,56	301,58	0,8-2000	0,457
	5-10 yıl	37	3,67	2,48	0,54-9,99	
	>10 yıl	19	3,81	3,17	0,42-12,30	
D vitamini (µg/L)*	<5 yıl	42	16,31	8,86	3,97-40,10	0,430
	5-10 yıl	35	15,97	9,35	4,18-51	
	>10 yıl	17	19,25	8,29	3-33,59	
B-12 vitamini (ng/L)	<5 yıl	44	297,75	173,12	125-999	0,472
	5-10 yıl	37	254,95	197,06	57-1161	
	>10 yıl	18*	252,44	126,32	107-531	
LDL (mg/dL)	<5 yıl	44	111,42	34,30	11,8-169	0,617
	5-10 yıl	37	116,0	45,09	32,8-201	
	>10 yıl	19	122,05	40,94	51,6-198,2	
HDL (mg/dL)	<5 yıl	44	45,41	9,64	20-67	0,183
	5-10 yıl	37	47,01	12,62	30-73	
	>10 yıl	19	51,05	10,84	36-70	

*=Eksik veri, **=Bu sonucu yorumlarken vaka sayısının düşük olduğu gözetilmelidir, DM=Diyabetes Mellitus, S.S=Standart Sapma, Ort=Ortalama, Min=Minimum, Max=Maximum, GFR=Glomerüler filtrasyon hızı, HbA1c=Glikozile Hemoglobin A1c, Anti-GAD=Anti glutamik asit dekarboksilaz LDL= Low density lipoprotein, HDL=High density lipoprotein

Çalışmamız sonucu Anti-GAD pozitif saptanarak LADA tanısı alan hastaların demografik, biyodemografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri aşağıda görülmektedir (Tablo 7).

Tablo 7: Anti-GAD pozitif saptanan hastaların karakteristik özellikleri

ANTI-GAD Pozitif	1	2	3
Cins	Erkek	Erkek	Kadın
Yaş	37	36	50
İlk tanı zamanı (Yaş)	34	36	50
Ailede diyabet öyküsü	Baba	Baba	Baba
Babanın diyabet başlangıç yaşı	52	45	49
Annede diyabet öyküsü	-	-	-
Aldığı tedavi (OAD)	-	Metformin Pioglitazon	Metformin Vildagliptim
İnsülin kullanımı	İnsülin Aspart İnsülin Glargin	İnsülin Aspart İnsülin Glargin	İnsülin Aspart İnsülin Detemir
Tanı sonrası insüline geçiş süresi (yıl)	2	0,3	0,1
Sigara kullanımı	+	+	+
Herhangi bir sistemik ek hastalık durumu	-	Hipertiroidi	Hipotiroidi
Diğer ilaç kullanımı	Ezetimib Statin	Propyltiourasil	Levotiroksin
Diyabet süresi (yıl)	3	0,6	0,2
HOMA-IR	14,61	2,24	3,44
VKİ (kg/m ²)	29,05	23,84	22,48
GFR (mL/dk)	103	102	63
Albumin(gr/L)	48	48	32
Spot idrarda albumin/kreatinin oranı (mg/g)*	3,10		398,31
Hemoglobin (g/dL)	16,8	13,8	13,3
Açlık serum glikozu (mg/dL)	204	320	232
HbA1c (%)	11,94	12,56	13,3
LDL (mg/dL)	137	94,8	169
HDL (mg/dL)	40	34	39
Total Kolesterol (mg/dL)	242	154	237
Trigliserid (mg/dL)	451	126	575
B-12 Vitamini (ng/L)	326	151	503
Folik Asit (µg/L)	10	5	6
25-OH Vitamin D (µg/L)	16,46	12,62	4,69
TSH (mIU/L)	2,572	0,101	0,106
sT4 (ng/dL)	0,76	1,09	1,26
sT3 (ng/L)	4,16	3,93	2,54
Serum İnsülin Düzeyi (mU/L)	29	2,84	6
Anti-GAD Düzeyi (IU/mL)	25,90	200	2000
C-Peptid(µg/L)	3,42	0,84	0,27
ICA	Pozitif	Pozitif	Pozitif

*=Eksik veri, OAD=Oral Antidiyabetik, VKİ= Vücut kitle indeksi, GFR=Glomerüler filtrasyon hızı, ICA=Islet cell antikor, HbA1c=Glikozillenmiş hemoglobin, LDL= Low density lipoprotein, HDL=High density lipoprotein, TSH=Tiroid stimüle edici hormon, sT3=serbest T3, sT4= serbest T4, Anti-GAD=Anti glutamik asit dekarboksilaz

Tablo 8: Hastaların ek hastalık sayısının HbA1c düzeyine etkisinin Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması

		Bağımlı Değişken : HbA1c		
Bağımsız Değişkenler (Ek hastalık* sayısı)	Mean Rank	HbA1c (Min-Max)	df	P
1	40,43	5,5-14,0	2	0,448
2	39,65			
≥3	30,17			

*=Eksik veri, Min=Minimum, Max=Maximum

Çalışmaya alınan hastaların HbA1c düzeyleri ile Spot idrarda albumin/kreatinin oranları Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Buna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Daha sonra yapılan Post-Hoc analizinde albüminürisi olmayan grup ile mikroalbüminürisi olan grup arasında HbA1c düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,003$, Tablo 9)

Tablo 9 : Hastaların HbA1c düzeyleri ile Spot idrarda albumin/kreatinin oranlarının Kruskal-Wallis testi ile analiz sonuçları

		HbA1c				
Spot idrarda albumin/kreatinin oranı	Sayı	Mean Rank (sıra ortalaması)	HbA1c (Min-Max)	df	p	
<30 mg/g	52	31,37	5,5-14,04	2	0,003	
30-300	14	51,00				
>300	6	47,17				
Toplam*	72					
Post-Hoc analizi						
Spot idrarda albumin/kreatinin oranı	Karşılaştırılan albumin/kreatinin oranı	Mean difference	Std.hata	p		
<30 mg/g	30-300	-1,96	0,57	0,008**		
	≥301	-2,36	1,51	0,441		
30-300	<30	1,96	0,57	0,008		
	≥301	-0,39	1,57	0,993		
>300	<30	2,36	1,51	0,441		
	30-300	0,39	1,57	0,993		

*=Spot idrarda albumin/kreatinin oranına bakılabilen hasta sayısı, **=Bu sonucu yorumlarken vaka sayısının düşük olduğu gözetilmelidir, Std.hata=Standart hata, Min=Minimum, Max=Maximum

Tablo 10: Tip 2 DM ve Anti-GAD pozitif katılımcılarda saptanan otoimmün(tiroid) hastalıkların dağılımı

Katılımcılar	Hipotiroidi Sayı/(%)	Hipertiroidi Sayı/(%)
Tip 2 DM(sayı:97)	17/(17,5)	0/(0)
Anti-GAD (sayı:3)	1/(33,3)	1/(33,3)
Toplam(sayı:100)	18	1

Tip 2 DM=Tip 2 diyabetes mellitus, Anti-GAD=Anti glutamik asit dekarboksilaz

10. TARTIŞMA

LADA, Tip 1 diyabet gibi otoimmün antikor pozitifliği olan ancak daha yavaş beta hücre kaybı görülen ve Tip 2 diyabetin bazı metabolik özelliklerini taşıyan bir ara form diyabet türüdür (21). Çalışmamızda Tip 2 diyabet tanısı almış ve bu tanıyla takip edilmekte olan hastalarda Anti-GAD pozitifliği araştırıldı. Anti-GAD pozitif hastalar LADA; negatif hastalar ise Tip 2 diyabet olarak kabul edildi. LADA ve Tip 2 diyabetli hastaların klinik, metabolik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilerek benzer ve farklı yönleri saptandı. Çalışmaya alınan hastalarda antikor pozitifliği %3 oranında saptandı. Tuomi ve ark. çalışmasında Tip 2 diyabet teşhisi konan kişilerin yaklaşık %4,3-13,2'sinde LADA saptanmıştır (1).

Çalışmamızda erkeklerin %2, kadınların ise %1'inde LADA tespit edilmiştir. Tang ve ark. çalışmasında, LADA prevalansı sırasıyla erkeklerde %3.40, kadınlarda %4.20 gösterilmiştir (23).

Çalışmamızda Anti-GAD pozitif hastaların yaş ortalaması 41.0, negatif hastaların ise 57.51 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). Biniek ve ark çalışmasında da LADA hastalarının Tip 2 diyabete kıyasla daha genç oldukları gösterilmiştir (160). Çalışmamızda her ne kadar yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilse de vaka sayımızın düşüklüğü burada dikkate alınmalıdır. Pampapathi ve ark. çalışmasında Anti-GAD ve diğer antikorları pozitif olan ve tanı anından sonraki 6 ay içinde insülin ihtiyacı bulunmayan 18 yaşında bir kadın hastayı *Latent Autoimmune Diabetes in The Young (LADY)* olarak tanımladılar. Pampapathi ve ark., bu otoimmün diyabet türü her yaşta ortaya çıkabileceğinden, 30 yaş üzeri olma kriterinin kaldırılmasını ve LADA ve LADY terimlerinin tek bir terim olan "*gizli otoimmün diyabet (LAD)*" ile değiştirilmesini önermektedirler (161).

Çalışmamızda VKİ ortalamaları, Anti-GAD pozitif hastalarda 25.12 iken, negatiflerde 29.99 olarak saptanmıştır. Ancak iki grup arasındaki VKİ ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu sonuç literatürle uyumlu bulunmuştur. Davis ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Tip 2 diyabetli hastalarla karşılaştırıldığında LADA hastalarının anlamlı olarak daha düşük ortalama VKİ'ye sahip oldukları bildirilmektedir (162).

KDIGO 2024'e göre kronik böbrek yetmezliği sınıflaması G1:90 (Normal veya yüksek), G2:60–89 (Hafif azalma), G3a:45–59 (Hafif ila orta derecede azalma), G3b:30–44 (Orta ila şiddetli azalma), G4:15–29 (Şiddetli azalma), G5:<15 (Böbrek yetmezliği) şeklindedir (163). Çalışmamızda Anti-GAD pozitif hastalarda ortalama eGFR:89,44(G2), negatiflerde ise 83,26(G2) saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamsızdır($p>0,05$). Yapılan bir çalışmada Tsaryk ve ark. Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve LADA hastalarının eGFR değerlerini karşılaştırmış, Tip 1 diyabet hastalarının çoğunlukla G2, Tip 2 diyabet hastalarının G3-4 ve LADA hastalarının G3 evresinde olduğunu saptamışlardır (164).

Glikozile hemoglobin veya HbA1c, diyabetli bireylerde son üç aydaki glisemik kontrolü değerlendirmek için kullanılan ana biyobelirteçtir ve normal değerlerin üzerindeki değerler zayıf glisemik kontrolü gösterir (165). Çalışmamızda Anti-GAD pozitif hastaların HbA1c ortalaması 12,84, negatif hastaların ise 8,50 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.001$). Brahmksatriya ve ark. çalışmasında LADA hastalarında HbA1c düzeyleri Tip 1 ve Tip 2 diyabetle karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (166). Ayrıca çalışmadaki tüm hastaların diyabet süresi ile HbA1c düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde ise $r = -0,043$, $p = 0,668$, $r^2 = 0,013$ saptanmış olup istatistiksel olarak negatif yönde zayıf derecede ilişki saptandı.

Çalışmamızda Anti-GAD pozitif hastaların HOMA-IR skoru 6.76, negatiflerin ise 5.20 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Chiu ve ark. çalışmasında HOMA-IR skoru hesaplanarak bakılan insülin direnci LADA ve Tip 2 diyabet hastalarında istatistiksel olarak eşdeğer görülmüştür (167).

Çalışmamızda TG düzeyi Anti-GAD pozitif hastalarda, negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer lipit parametreleri ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Al-Zubairi ve ark. çalışmasında trigliserid (TG), kolesterol ve HDL-k, LADA'da Tip 2 diyabete göre anlamlı olmayan şekilde düşük saptanmıştır (168). Yapılan birçok çalışma lipit profilindeki anlamlı ve anlamlı olmayan düşüklüğü göstererek bu çalışmayı destekler niteliktedir (169–171). TG'deki hafif düşüş, insülin direncindeki azalmaya (HOMA-IR) bağlanabilir.

Üstelik, LADA hastalarında HDL-k'nin yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir; bu da LADA'nın Tip 2 diyabete göre kardiyovasküler komplikasyon geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (172).

Çalışmamızda Anti-GAD pozitif hastalarda C-peptid düzeyi ortalaması, negatif hastalara göre daha düşük saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Buzzeti ve ark. ile yapılan uluslararası bir panel uzlaşısı raporunda otoimmün diyabetin C-peptid seviyelerine göre kategorize edilmesi önerilmiştir (17). C-peptit, insülinin bir yan ürünü olarak kana salınır ve pankreas beta hücrelerinin insülin salgılama fonksiyonunu gösteren önemli bir proteindir. Beta hücre fonksiyonu bozuldukça C-peptid seviyeleri düşer (18). Tanım gereği, LADA hastalarında tanı anında tespit edilebilir düzeyde C-peptid bulunur ve C-peptid düzeyi bu hastalarda genellikle Tip 1 diyabetlilere göre (genetik özelliklere bağlı olarak) daha yavaş, Tip 2 diyabetlilere göre ise daha hızlı azalır (173).

Çalışmamızda Anti-GAD pozitif hastalarımızın üçü de insülin kullanmakta, bu hastalardan biri tanıdan 1 yıl sonra insülin tedavisine başlamış, iki hasta ise tanıdan sonraki ilk 6 ayda insülin tedavisine başlanan hastalardı. İnsülin ve OAD kullanımı durumu Anti-GAD pozitif hastalar, negatif hastalar ile karşılaştırıldığında sayının az olması da göz önüne alınmak kaydıyla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). TEMD ve IDS kriterlerine göre tanıdan sonraki en az 6 ay insülin ihtiyacı olmaması gerekliliği klinisyenin tedavi kararına göre değişebilecek subjektif bir kriterdir ve bu durum tanı anında OAD ile kan şekeri regüle olabilecekken insülin başlanan hastaların yanlışlıkla Tip 1 diyabet teşhisi almasına neden olabilmektedir. Bu yanlış tanıyı önlemek adına Fourlanos ve ark. objektif kriterlerin oluşturulmasını ve Buzzeti ve ark. ise C-peptid düzeylerine göre insülin tedavisine karar verilmesini önermektedir (15,17). Thunander ve ark. çalışması gibi birçok çalışmada, rezidüel beta-hücre fonksiyonu olan LADA'lı hastalar için insülin tedavisinin etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir (40).

Çalışmamızda sigara tüketimi Anti-GAD pozitif hastalar ile negatif hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Yoğun sigara tüketimi, Tip 2 diyabet için iyi bilinen bir risk faktörüdür. 1984 ve 1997 yılları

arasında yapılan HUNT'a dayalı küçük bir çalışma sigara içmenin, LADA riskini ise azaltabileceğini göstermiştir (174).

Çalışmamızda spot idrarda albumin/kreatinin oranı ortalaması Anti-GAD pozitif hastalarda 398.31 (makroalbuminürik), Anti-GAD(-) hastalarda ise 99.43 (mikroalbuminürik) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,005$). Radtke ve ark.çalışmasında da çalışmamıza benzer olarak LADA hastalarında ortalama spot idrarda albumin/kreatinin oranı, Tip 2 diyabet hastalarınınkiyle benzer saptanmıştır (175).



11. SONUÇ

LADA, Tip 1 diyabet gibi otoimmün antikor pozitifliği olan ancak daha yavaş beta hücre kaybı görülen ve Tip 2 diyabetin bazı metabolik özelliklerini taşıyan bir ara form diyabet türüdür. Çalışmamızda Tip 2 diyabet tanısı almış ve bu tanıyla takip edilmekte olan hastalarda Anti-GAD pozitifliği araştırıldı. Anti-GAD pozitif hastalar LADA olarak; negatif hastalar ise Tip 2 diyabet olarak kabul edildi. Antikor pozitifliği %3 oranında saptandı. LADA ve Tip 2 diyabetli hastaların klinik, metabolik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilerek benzer ve farklı yönleri saptandı.



12. KAYNAKLAR

1. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *The Lancet*. 2014 Mar;383(9922):1084–94.
2. Mishra R, Hodge KM, Cousminer DL, Leslie RD, Grant SFA. A Global Perspective of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018 Sep;29(9):638–50.
3. Stenströ G, Gottsä A, Bakhtadze E, Berger B, Ran Sundkvist G. Latent Autoimmune Diabetes in Adults Definition, Prevalence,-Cell Function, and Treatment [Internet]. 2005. Available from: http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/54/suppl_2/S68/381055/zdb11205000s68.pdf
4. Qi X, Sun J, Wang J, Wang PP, Xu Z, Murphy M, et al. Prevalence and correlates of latent autoimmune diabetes in adults in Tianjin, China: A population-based cross-sectional study. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):66–70.
5. Tsiortou P, Alexopoulos H, Dalakas MC. GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions. Vol. 14, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. SAGE Publications Ltd; 2021.
6. Towns R, Pietropaolo M. GAD65 autoantibodies and its role as biomarker of Type 1 diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA).
7. Tam AA, Ozdemir D, Bestepe N, Dellal FD, Bilginer MC, Faki S, et al. Low rate of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in patients followed for type 2 diabetes: A single center’s experience in Turkey. *Arch Endocrinol Metab*. 2020 Sep 1;64(5):584–90.
8. Carlsson S. Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared to type 2 diabetes. *Front Physiol*. 2019;10(MAR).

9. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 2023 Jan 1;135:7–17.
10. TEMD Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu [Internet]. Available from: www.bayt.com.tr
11. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care.* 2025 Jan 1;48:S27–49.
12. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. Vol. 15, *Nature Reviews Endocrinology.* Nature Publishing Group; 2019. p. 635–50.
13. 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. In: *Diabetes Care.* American Diabetes Association Inc.; 2018. p. 2396–403.
14. Groop LC, Zimmet P, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase Reveal Latent Autoimmune Mellitus in Adults With a Non-Insulin-Dependent Onset of Disease [Internet]. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/42/2/359/360076/42-2-359.pdf>
15. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. Vol. 48, *Diabetologia.* 2005. p. 2206–12.
16. Brophy S, Yderstraede 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 ON BEHALF OF THE ACTION LADA GROUP*. 2008; Available from: <http://care.diabetesjournals.org>
17. 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. *Diabetes.* 2020 Oct 1;69(10):2037–47.

18. Barton-Maxwell V. A Case Report of LADA in the Primary Care Setting. *Journal for Nurse Practitioners*. 2023 Apr 1;19(4).
19. Furlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006;29(5):970–5.
20. Naik RG, Palmer JP. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). Vol. 4, *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. Kluwer Academic Publishers; 2003.
21. Pozzilli P, Pieralice S. Latent autoimmune diabetes in adults: Current status and new horizons. Vol. 33, *Endocrinology and Metabolism*. Korean Endocrine Society; 2018. p. 147–59.
22. 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*. 1994 Aug 9;11(7):650–5.
23. 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*. 2019;12:1527–41.
24. 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*. 2018 Jun 1;61(6):1333–43.
25. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008 May;57(5):1433–7.
26. Genetic, Autoimmune, and Clinical Characteristics of Childhood- and Adult-Onset Type 1 Diabetes.
27. Howson JMM, Rosinger S, Smyth DJ, Boehm BO, Aldinger G, Aufschild J, et al. Genetic analysis of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes*. 2011 Oct;60(10):2645–53.

28. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. Vol. 59, *Diabetologia*. Springer Verlag; 2016. p. 13–20.
29. 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*. 2007 Apr;30(4):932–8.
30. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, Forsblom C, Isomaa B, Groop PH, et al. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2062–4.
31. Haller K, Kisand K, Pisarev H, Salur L, Laisk T, Nemvalts V, et al. Insulin gene VNTR, *CTLA-4* +49A/G and *HLA-DQB1* alleles distinguish latent autoimmune diabetes in adults from type 1 diabetes and from type 2 diabetes group. *Tissue Antigens*. 2007 Feb 29;69(2):121–7.
32. VAN DER AUWERA BJ, VANDEWALLE CL, SCHUIT FC, WINNOCK F, DE LEEUW IH, VAN IMSCHOOT S, et al. *CTLA-4* gene polymorphism confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) independently from age and from other genetic or immune disease markers. *Clin Exp Immunol*. 2003 Oct 29;110(1):98–103.
33. Maddaloni E, Pozzilli P. SMART diabetes: The way to go (Safe and Multifactorial Approach to reduce the Risk for Therapy in diabetes). Vol. 46, *Endocrine*. Humana Press Inc.; 2014. p. 3–5.
34. Yoon, J. W., & Jun, H. S. (2005). Autoimmune destruction of pancreatic β cells. *American journal of therapeutics*, 12(6), 580-591.
35. Signore A, Capriotti G, Chianelli M, Bonanno E, Galli F, Catalano C, et al. Detection of insulinitis by pancreatic scintigraphy with ^{99m}Tc -Labeled IL-2 and MRI in patients with LADA (Action LADA 10). *Diabetes Care*. 2015 Apr 1;38(4):652–8.
36. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37(SUPPL.1).

37. 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*. 2015 Aug 7;10(8).
38. Zampetti S, Campagna G, Tiberti C, Songini M, Arpi ML, De Simone G, et al. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7). *Eur J Endocrinol*. 2014 Dec;171(6):697–704.
39. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: Current knowledge and implications for management. Vol. 13, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 674–86.
40. 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. *Eur J Endocrinol*. 2011 Feb 1;164(2):239–45.
41. Argoud GM, Schade DS, Eaton RP. Insulin Suppresses Its Own Secretion In Vivo [Internet]. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/36/8/959/355153/36-8-959.pdf>
42. 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? *J Autoimmun* [Internet]. 1996 Jun 1 [cited 2025 Jul 9];9(3):341–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841196900463>
43. 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 [Internet]. Vol. 49, *DIABETES*. 2000. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/49/6/918/364991/10866043.pdf>
44. Schloot N, Eisenbarth GS. Isohormonal therapy of endocrine autoimmunity. *Immunol Today*. 1995 Jun;16(6):289–94.

45. Peralice S, Pozzilli P. Latent autoimmune diabetes in adults: A review on clinical implications and management. Vol. 42, *Diabetes and Metabolism Journal*. Korean Diabetes Association; 2018. p. 451–64.
46. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small Doses of Subcutaneous Insulin as a Strategy for Preventing Slowly Progressive β -Cell Failure in Islet Cell Antibody-Positive Patients With Clinical Features of NIDDM [Internet]. Vol. 45, *Diabetes*. 1996. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/45/5/622/532916/45-5-622.pdf>
47. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun 1;93(6):2115–21.
48. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: Current knowledge and uncertainty. Vol. 32, *Diabetic Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 843–52.
49. Nadeau KJ, Hannon TS, Edelstein SL, Arslanian SA, Caprio S, Leschek EW, et al. Impact of Insulin and Metformin Versus Metformin Alone on β -Cell Function in Youth With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Aug 1;41(8):1717–25.
50. Yin W, Luo S, Xiao Z, Zhang Z, Liu B, Zhou Z. Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on β -cell protection and therapy. Vol. 13, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
51. Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Attenuation of islet-specific T cell responses is associated with C-peptide improvement in autoimmune type 2 diabetes patients. *Clin Exp Immunol*. 2013 Jan 3;171(2):164–70.
52. Yang Z, Zhou Z, Li X, Huang G, Lin J. Rosiglitazone preserves islet β -cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2025 Jul 10];83(1):54–60. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822708004567?casa_token=nJ6b-s0YVj4AAAAA:EQNWjAHK0bt0-RGeCIMg5T0tFtIFRgWTxvzfTGVIpttHZpdSEjk7_OBk0P3AJ2855h2teCRgGWg

53. Cernea S, Buzzetti R, Pozzilli P. β -Cell Protection and Therapy for Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Care*. 2009 Nov 1;32(suppl_2):S246–52.
54. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan 1;94(1):81–8.
55. 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*. 2011 Aug;54(8):1985–91.
56. 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 β -Cell Replication in Nonobese Diabetic Mice by a Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor. *Endocrinology*. 2010 Jul 1;151(7):3049–60.
57. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May 1;99(5):E876–80.
58. 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 Glimperide: Exploratory Results From a 2-Year Double-Blind, Randomized, Controlled Study. *Diabetes Care*. 2014 Jan 1;37(1):e11–2.
59. 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 Metab Res Rev*. 2016 Mar 28;32(3):289–96.
60. 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. *J Diabetes Investig*. 2019 Mar 3;10(2):375–82.

61. Pozzilli P, Maddaloni E, Buzzetti R. Combination immunotherapies for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 May 17;11(5):289–97.
62. 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 Metab Res Rev*. 2020 Jul 20;36(5).
63. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10166):31–9.
64. Chen MB, Xu RJ, Zheng QH, Zheng XW, Wang H. Efficacy and safety of sotagliflozin adjuvant therapy for type 1 diabetes mellitus. *Medicine*. 2020 Aug 14;99(33):e20875.
65. Mathieu C, Dandona P, Birkenfeld AL, Hansen TK, Iqbal N, Xu J, et al. Benefit/risk profile of dapagliflozin 5 mg in the <scp>DEPICT</scp> -1 and -2 trials in individuals with type 1 diabetes and body mass index ≥ 27 kg/m². *Diabetes Obes Metab*. 2020 Nov 20;22(11):2151–60.
66. Koufakis T, Vas P, Kotsa K. Treating latent autoimmune diabetes in adults in the era of cardiovascular outcomes trials: Old dog should learn new tricks. *Diabetic Medicine*. 2021 Mar 11;38(3).
67. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Jul 10];46:101090. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877820301642>
68. 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 Obes Metab*. 2018 Jun 21;20(6):1490–8.
69. von Herrath M, Bain SC, Bode B, Clausen JO, Coppieters K, Gaysina L, et al. Anti-interleukin-21 antibody and liraglutide for the preservation of β -cell function in

adults with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Apr;9(4):212–24.

70. Pettus J, Hirsch I, Edelman S. GLP-1 agonists in type 1 diabetes. *Clinical Immunology* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2025 Jul 10];149(3):317–23. Available from:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661613000971?casa_token=15xHJ2ZW0rkAAAAA:H7tWf0f3Qp17Hq7QyHVjIMRQLS18o0m6H77l2O_WRfDznB6oW6sWWt2CW5NQuiHUGM6pC7LYmDY
71. Henriksen OM, Røder ME, Prahl JB, Svendsen OL. Diabetic ketoacidosis in Denmark: Incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2025 Jul 11];76(1):51–6. Available from:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822706003421?casa_token=Ep8Vd209-sAAAAAA:E4Q4mzDUwC0RBaRK1E5iokiZSLq8x6NBty5BBd0do42BqvkmdD3438gOuxj_SAE5X6O7RDwC2lg
72. Wang J, Williams DE, Narayan KMV, Geiss LS. Declining Death Rates From Hyperglycemic Crisis Among Adults With Diabetes, U.S., 1985–2002. *Diabetes Care.* 2006 Sep 1;29(9):2018–22.
73. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jul;32(7):1335–43.
74. Schober E, Rami B, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989–2008: a population-based analysis. *Diabetologia.* 2010 Jun 7;53(6):1057–61.
75. Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. *Am J Med* [Internet]. 1996 Jul 1 [cited 2025 Jul 11];101(1):19–24. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002934396000769>
76. Kim MK, Lee SH, Kim JH, Lee JI, Kim JH, Jang EH, et al. Clinical characteristics of Korean patients with new-onset diabetes presenting with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2025 Jul 11];85(1):e8–11.

Available from:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822709001697?casa_token=RjKAAdyGtjYAAAAA:8qn3UnZMt8mGj3rEwLY_ALwB6ZEUFmAJ3sSHJOH6pNUfCvr5-Xa8eGmFs0N5YWH32j_k1C-6sRg

77. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of Ketosis-Prone Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2008 May 1;29(3):292–302.
78. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative Review: Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2006 Mar 7;144(5):350–7.
79. Wilson DR, D’Souza L, Sarkar N, Newton M, Hammond C. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res [Internet].* 2003 Jan 1 [cited 2025 Jul 11];59(1):1–6. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996401003310?casa_token=tLcZ1h_qRH0AAAAA:96EwtupWmwX004rJ8sEB9Q1jBXb1ySBtIHJ7nSnOy4K5QLAL-1iv5eZ1aidyMULG2jRZFOWoe-E
80. Ragucci KR, Wells BJ. Olanzapine-Induced Diabetic Ketoacidosis. *Annals of Pharmacotherapy.* 2001 Dec 1;35(12):1556–8.
81. Mithat B, Alpaslan T, Bulent C, Cengiz T. Risperidone-associated Transient Diabetic Ketoacidosis and Diabetes Mellitus Type 1 in a Patient Treated with Valproate and Lithium. *Pharmacopsychiatry.* 2005 Mar;38(2):105–6.
82. Nyenwe EA, Loganathan RS, Blum S, Ezuteh DO, Erani DM, Wan JY, et al. Active use of Cocaine: An Independent Risk Factor for Recurrent Diabetic Ketoacidosis in a City Hospital. *Endocrine Practice [Internet].* 2007 Jan 1 [cited 2025 Jul 11];13(1):22–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1530891X20414120>
83. Diabetic Ketoacidosis - American Family Physician [Internet]. 2005. Available from: www.aafp.org/afp
84. Wilson JF. Diabetic Ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 2010 Jan 5;152(1):ITC1-1.
85. Family A, Westerberg DP. Diabetic Ketoacidosis: Evaluation and Treatment [Internet]. Vol. 87. 2013. Available from: www.aafp.org/afp

86. Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. *J Paediatr Child Health*. 2010 Apr 27;46(4):171–5.
87. Venkatraman R, Singhi SC. Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Syndrome.
88. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Vol. 24, *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 2001. p. 131–53.
89. Gerich JE, Martin MM, Recant L. Clinical and Metabolic Characteristics of Hyperosmolar Nonketotic Coma. *Diabetes*. 1971 Apr 1;20(4):228–38.
90. Arieff AI, Carroll HJ. Hyperosmolar nonketotic coma with hyperglycemia: Abnormalities of lipid and carbohydrate metabolism. *Metabolism*. 1971 Jun;20(6):529–38.
91. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul 1;32(7):1335–43.
92. Park BE, Meacham WF, Netsky MG. Nonketotic hyperglycemic hyperosmolar coma. *J Neurosurg*. 1976 Apr;44(4):409–17.
93. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome in Children: Pathophysiological Considerations and Suggested Guidelines for Treatment. *J Pediatr*. 2011 Jan;158(1):9-14.e2.
94. Alberti KGMM, Hockaday TDR. 8 Diabetic coma: A reappraisal after five years. *Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 1977 Jul 1 [cited 2025 Jul 12];6(2):421–55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300595X77800467>
95. Umpierrez GE. Hyperglycemic Crises in Urban Blacks. *Arch Intern Med*. 1997 Mar 24;157(6):669.
96. 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 Obes Metab*. 2019 Sep 19;21(9):2115–22.

97. 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). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Mar;8(3):206–15.
98. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. Vol. 27, *Diabetes Care.* 2004. p. 2540–53.
99. Harris MI. Undiagnosed NIDDM: Clinical and Public Health Issues. *Diabetes Care.* 1993 Apr 1;16(4):642–52.
100. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *The Lancet.* 2010 Jul;376(9735):124–36.
101. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res.* 2016;2016:1–17.
102. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, Augustin AJ, et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Jul 12];172:72–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939416304500>
103. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine.* 1993 Sep 30;329(14):977–86.
104. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med.* 2005 Nov 24;83(11):876–86.
105. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJL, van Raalte DH, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2017 Apr;28(4):1023–39.

106. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012 May 21;8(5):293–300.
107. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1999 Oct 7;341(15):1127–33.
108. Fineberg D, Jandeleit-Dahm KAM, Cooper ME. Diabetic nephropathy: diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Dec 8;9(12):713–23.
109. Adler AI. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):412–9.
110. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405–12.
111. Suneja M. Diabetic Nephropathy and Diabetic Kidney Disease. *J Diabetes Mellitus*. 2021;11(05):359–77.
112. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. *Pharmacol Res*. 2014 Feb;80:21–35.
113. Boulton AJM. Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clinical Diabetes*. 2005 Jan 1;23(1):9–15.
114. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb 23;28(S1):8–14.
115. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct 6;27(7):629–38.
116. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct 1;33(10):2285–93.

117. Quattrini C, Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003 Jan;19(S1):S2–8.
118. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):521–34.
119. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
120. Linn T, Ortac K, Laube H, Federlin K. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: A randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism*. 1996 Dec;45(12):1508–13.
121. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jan 8;360(2):129–39.
122. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *The Lancet*. 2010 Aug;376(9739):419–30.
123. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996 Oct 23;39(11):1377–84.
124. Callaghan B, Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: Therapeutic challenges and opportunities. *Ann Neurol*. 2013 Sep 9;74(3):397–403.
125. Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001 Nov 1;44(11):1973–88.

126. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple Screening Tests for Peripheral Neuropathy in the Diabetes Clinic. *Diabetes Care*. 2001 Feb 1;24(2):250–6.
127. Alencherry B, Laffin LJ. Treatment of Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus: a Contemporary Approach. *DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASE* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01443-0>
128. &NA; &NA; Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*. 1993 Mar;11(3):319–25.
129. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. O R I G I N A L Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.
130. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405–12.
131. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a Risk Predictor in Diabetes: The Continuing Saga. *Diabetes Care*. 2014 Mar 1;37(3):867–75.
132. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*. 1992 May;19(5):403–18.
133. Nosadini R, Sambataro M, Thomaseth K, Pacini G, Cipollina MR, Brocco E, et al. Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int* [Internet]. 1993 Jul 1 [cited 2025 Aug 3];44(1):139–46. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815581052>
134. Randeree HA, Omar MA, Motala AA, Seedat MA. Effect of insulin therapy on blood pressure in NIDDM patients with secondary failure. *Diabetes Care*. 1992 Oct;15(10):1258–63.
135. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance. *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2085–90.

136. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Aug 3];34(5):575–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X1731214X>
137. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016 Feb 11;i438.
138. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care*. 2021 Jan 1;44(Supplement_1):S125–50.
139. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2008 Dec 4;359(23):2417–28.
140. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular Events During Differing Hypertension Therapies in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun;56(1):77–85.
141. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S267–78.
142. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*. 2010 Aug;33(8):1783–8.
143. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation*. 1999 Sep 7;100(10):1043–9.
144. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*. 2010 Aug;33(8):1783–8.

145. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohi E, Flum D. Importance of Perioperative Glycemic Control in General Surgery. *Ann Surg*. 2013 Jan;257(1):8–14.
146. Aldam P, Levy N, Hall GM. Perioperative management of diabetic patients: new controversies. *Br J Anaesth*. 2014 Dec;113(6):906–9.
147. Cosson E, Catargi B, Cheisson G, Jacqueminet S, Ichai C, Leguerrier AM, et al. Practical management of diabetes patients before, during and after surgery: A joint French diabetology and anaesthesiology position statement. *Diabetes Metab* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Aug 2];44(3):200–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1262363618300363?via%3DiHub>
148. Kuzulugil D, Papeix G, Luu J, Kerridge RK. Recent advances in diabetes treatments and their perioperative implications. Vol. 32, *Current Opinion in Anaesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 398–404.
149. Barker P, Creasey PE, Dhataria K, Levy N, Lipp A, Nathanson MH, et al. Perioperative management of the surgical patient with diabetes 2015. *Anaesthesia*. 2015 Dec 29;70(12):1427–40.
150. Australian Diabetes Society. (2012). Peri-operative diabetes management guidelines. *Aust Diabetes Soc.*, 30.
151. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. *Diabetes Care*. 2020 Jan 1;43(Supplement_1):S98–110.
152. Cheisson G, Jacqueminet S, Cosson E, Ichai C, Leguerrier AM, Nicolescu-Catargi B, et al. Perioperative management of adult diabetic patients. Review of hyperglycaemia: definitions and pathophysiology. *Anaesth Crit Care Pain Med* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Aug 3];37:S5–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235255681730293X>
153. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited

2025 Aug 3];65(2):20–9. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049515003066>

154. Baradari AG, Zeydi AE, Aarabi M, Ghafari R. Metformin as an Adjunct to Insulin for Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes after CABG Surgery: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2011 Nov 15;14(23):1047–54.
155. Hulst AH, Polderman JAW, Ouweneel E, Pijl AJ, Hollmann MW, DeVries JH, et al. Peri-operative continuation of metformin does not improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes: <scp>A</scp> randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar 13;20(3):749–52.
156. Duncan AI, Koch CG, Xu M, Manlapaz M, Batdorf B, Pitas G, et al. Recent Metformin Ingestion Does Not Increase In-Hospital Morbidity or Mortality After Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2007 Jan;104(1):42–50.
157. Chacko B, Whitley M, Beckmann U, Murray K, Rowley M. Postoperative Euglycaemic Diabetic Ketoacidosis Associated with Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (Gliflozins): A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Anaesth Intensive Care*. 2018 Mar 1;46(2):215–9.
158. Preiser JC, Provenzano B, Mongkolpun W, Halenarova K, Cnop M. Perioperative management of oral glucose-lowering drugs in the patient with type 2 diabetes. Vol. 133, *Anesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 430–8.
159. Nacife C, Livino P, Fuhr L, Bezerra R, Teles F. Assessment of glomerular filtration rate by formulas in obese patients: What is the best choice? *Clin Nephrol*. 2022 Aug 1;98(2):92–100.
160. Biniek B, Kosiński M, Żurawska-Kliś M, Wojtczake A, Cypryka K. Clinical approach to the differential diagnosis between immune-mediated diabetes and type 2 diabetes in adult patients. *Family Medicine and Primary Care Review*. 2023;25(1):18–24.

161. Pampapathi, K. K., Mon, H. Y., Ibrahim, J. M., Oyibo, S. O., Pampapathi Jr, K., & Ibrahim, J. (2024). Latent Autoimmune Diabetes in a Young Female: A Case Report. *Cureus*, *16*(9).
162. 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*. 2000 Sep 13;17(9):667–74.
163. Editorial Board. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4): A1.
164. Tsaryk I, Pashkovska N. Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Miznarodnij Endokrinologichnij Zurnal*. 2021;17(2):116–20.
165. Panunti B, Jawa AA, Fonseca VA. Mechanisms and therapeutic targets in type 2 diabetes mellitus. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2004 Nov;1(2):151–7.
166. Brahmkshatriya PP, Mehta AA, Saboo BD, Goyal RK. Characteristics and Prevalence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). *ISRN Pharmacol*. 2012 Apr 8; 2012:1–8.
167. Chiu, H. K., Tsai, E. C., Juneja, R., Stoeber, J., Brooks-Worrell, B., Goel, A., & Palmer, J. P. (2007). Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, *77*(2), 237-244.
168. Al-Zubairi D, AL-Habori M, Saif-Ali R. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) and its Metabolic Characteristics among Yemeni Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Oct;Volume 14:4223–32.
169. Salem SD, Saif-Ali R, Muniandy S, Al-Hamodi Z. Comparison of Adults with Insulin Resistance (IR) in Latent Autoimmune Diabetes Versus IR in Glutamic Acid Decarboxylase Antibody-negative Diabetes [Internet]. Vol. 43. 2014. Available from: www.dtu.ox.ac.uk

170. Agyei-Frem MT, Titty FVK, Owiredu WKBA, Eghan BA. The Prevalence of Autoimmune Diabetes Among Diabetes Mellitus Patients in Kumasi, Ghana. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2008 Sep 15;11(19):2320–5.
171. Olsson L, Grill V, Midthjell K, Ahlbom A, Andersson T, Carlsson S. Mortality in Adult-Onset Autoimmune Diabetes Is Associated With Poor Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2013 Dec 1;36(12):3971–8.
172. Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, Alemanno I, Cipponeri E, Collier D, et al. Metabolic Syndrome and Autoimmune Diabetes: Action LADA 3. *Diabetes Care*. 2009 Jan 1;32(1):160–4.
173. McKeigue PM, Spiliopoulou A, McGurnaghan S, Colombo M, Blackburn L, McDonald TJ, et al. Persistent C-peptide secretion in Type 1 diabetes and its relationship to the genetic architecture of diabetes. *BMC Med*. 2019 Dec 23;17(1):165.
174. Rasouli, B. (2016). *Alcohol, tobacco and the risk of lada-latent autoimmune diabetes in adults* (Order No. 28424868). Available from ProQuest Dissertations & Theses Global. (2570020491). Retrieved from <https://www.proquest.com/dissertations-theses/alcohol-tobacco-risk-lada-latent-autoimmune/docview/2570020491/se-2>
175. M.A. Radtke, T.I. Lund Nilsen, K. Midthjell, V. Grill, Urinary albumin excretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is more similar to type 2 than type 1 diabetes: Results of the Nord-Trøndelag Health Study 1995–1997, *Diabetes & Metabolism*, Volume 35, Issue 4, 2009, Pages 273-279, ISSN 1262-3636. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.12.003>.