

**Hiperglisemide Nadir Bir Neden: Latent Otoimmün Erişkin Diyabeti**  
**A Rare Of Cause In Hyperglisemi: Latent Otoimmün Adult Diabetes**  
**Uğur Ergün<sup>1</sup>, Zeynep Ata<sup>1</sup>, Gülhan Zorgör Uçdu<sup>1</sup>**

**Özet**

Dünyada ve Türkiye’de hızla artmakta olan diyabetes mellitus (DM), insülinin etkisinde, insülin sekresyonunda veya her iki defektin sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile seyreden metabolizma hastalığıdır. Diyabet sınıflamasında primer ve sekonder olmak üzere diyabet formları bulunmaktadır. Özellikle tip 1 DM bazı dönemlerde pik yapsa da her yaşta görülebilir (1). Erişkinin latent otoimmün diyabeti (LADA) olarak tanımladığımız, genellikle 25-30 yaş üstü yavaş başlangıçlı, hafif seyirli olan pankreas beta hücre adacık fonksiyon kaybı ile giden hiperglisemik metabolizma hastalığıdır. Bu yazımızda 47 yaşında tip 2 DM ön tanısı ile yatışı yapılan ancak LADA tanısı alan vakamızı sunduk. Olgu sunumu için hastadan 20 aralık 2018 tarihinde onam alınmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetes mellitus, insülin, LADA

**Abstract**

Rapidly growing in the world and Turkey diabetes mellitus (DM), the effect of insulin, characterized by hyperglycemia, insulin secretion, or the metabolic defect is the result you both diseases. Diabetes classification includes primary and secondary forms of diabetes. In the particular type 1 DM may be seen at all ages, even if peaked in some periods (1). Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA), pancreatic beta cell with slow onset and mild course, usually over 25-30 years old, is a hyperglycemic metabolism disease with loss of islet function. We report a case of LADA who was hospitalized at the age of 47 with type 2 DM diagnosis. The patient was informed about the case report on December 20, 2018

**Key words:** Diabetes mellitus, Insulin, LADA

<sup>1</sup>Balıkesir Üniversitesi  
Tıp Fakültesi İç  
Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Balıkesir,  
Türkiye

**Sorumlu Yazar:**

Dr. Uğur Ergün

Balıkesir Üniversitesi  
Tıp Fakültesi İç  
Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Balıkesir,  
Türkiye  
Telefon 05342109309  
E-  
mail: mdbalkes10@gmail.com,

## Giriş

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabet, klinik başlangıç şekilleri ve ilerleme süreçleri itibarıyla heterojen hastalıklardır (1).

Tip 2 diabetes mellitus, Amerika Birleşik Devletleri ve diğeri batı ülkelerinde diyabet vakalarının % 90'ından fazlasını oluştururken, tip 1 diyabet % 5-10'unu oluşturur. Hem klinik hem temel bilim araştırmalardan elde edilen yeni bilgiler, diyabetle ilgili genetik kusurların daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Böylece klasik tanımlamalar dışında diğeri sekonder diyabet tiplerinin fenotipik belirtilerinin tanınması artmaktadır. Bütün bunlar “tip 3” diyabet veya diğeri spesifik tipler altında toplanmıştır (2).

1986'da, Groop ve arkadaşları adacık otoantikorlarına sahip olmasına rağmen korunmuş  $\beta$ -hücre fonksiyonu sergileyen tip 2 DM hastalarının bir alt grubunu bildirdi. Daha sonra Tuomi ve arkadaşları gibi Zimmet ve arkadaşları da yavaş yavaş ilerleyen otoimmün diyabet formu için erişkinin latent otoimmün diyabetini (LADA) başlattı. Böylece kendi içerisinde klinik tanımlaması olan ve giderek daha fazla tanınan bir diyabet formuna dönüştü. Bu hastalarda erken uygun tedavi, tam insülin bağımlılığına doğru ilerleme hızını etkileyebilir. Aynı zamanda C- peptid ve

insülin rezervini koruyabilir. LADA, tip 1 diyabetin önlenmesi için yeni stratejiler tasarlamak için bir model olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir (3-9).

LADA tanımında 30 yaş veya üstünde olması, değişken titrelerde adacık antikor pozitifliği saptanması, değişik derecelerde insülin sekresyonu, direnci ve metabolik sendrom komponentlerine sahip kişi olarak yer almaktadır (10).

## Olgu Sunumu

Kırkyedi yaşında erkek hasta her iki ayaklarında uyuşma ve ağrı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Bilinen ek bir hastalığı olmayan hastanın anamnez kısmında poliüri, polifaji, polidipsi, noktüri ve iştahı açık bir şekilde istemsiz kilo kaybı gibi bulgular tespit edildi. Soy geçmişinde diyabet tanılı yakını yok idi. Fizik muayenesinde 180 cm boy, 65 kg kilo ve beden kitle indeksi  $20 \text{ kg/m}^2$  olan hastanın simetrik distal alt ekstremitelerde bölgesindeki hassasiyet dışında patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar çalışmasında sabah açlık glukoz 384.2 mg/dL, HbA1C %13.6 (normal < % 6.5), tam idrar analizinde +4 olarak bulundu. Hasta kontrolsüz yeni tip 2 DM ön tanısı ile kliniğimize yatışı yapıldı. Hastanın yaşı ve kliniği dikkate alınarak diyabet tipine yönelik C- peptid, glutamik asit dekarboksilaz antikor (GAD) ve insülin otoantikoru (IAA) dış merkez laboratuvarında çalışıldı. C-peptid seviyesi 0.27 ng/mL (0.10-4.40), GAD 7.17 U/mL (normal referans >5 pozitif) ve IAA 0.72 U/mL (normal referans < 0.4 ) saptanmıştır. Böylece LADA tip diyabet tanısı konulmuş ve glisemik takipleri yüksek seyreden hastaya bazal - bolus insülin tedavisi başlanmıştır.

## Tartışma

Diyabet öncesi dönemde, değişen glikoz toleransı ve azalan insülin sekresyonu gibi metabolik değişiklikler değişken oranlarda ilerler ve sonunda klinik olarak diyabetle sonuçlanır. Yetişkin yaşamında diyabet başlangıcı olan ancak insülin gerektirmeyen hastaların bir kısmı başlangıçta tip 2 DM'ye sahip görünür. Bu hastalar aynı hastalık sürecini, adacık hücresi antijenlerine otoantikör pozitifliği, düşük insülin sekresyonu, insüline bağımlılığa daha yüksek bir ilerleme oranı ve tip 1 DM hastalarda olduğu gibi benzer HLA genetik duyarlılığı olması LADA'yı göstermektedir.

Hastaların çoğu 30 yaş ve üzerinde olup rezidüel pankreas insülin üretimi olduğundan LADA'lı hastalar sıklıkla tip 2 DM olarak düşünülür. LADA hem tip 1 hem de tip 2 DM genetik özelliklerini paylaşmaktadır. Yüksek riskli HLA alleleri saptanmışsa progresyon hızlıdır (6).

Aynı zamanda LADA hastaları farklı antikör titreleri, beden kitle indeksleri ve insülin yetmezliğine ilerleme hızları ile heterojen bir gruba oluşturmaktadır. Bu heterojenite tedavi seçeneklerini ve yanıtlarını da farklılaştırmaktadır.

Hastaların tanı yaşı artıkça ve diyabet ilişkili otoantikörlerin sayısı arttıkça diğer antikörlerin varlığı (TPOAb, ZnT8Ab) saptanmışsa klinik progresyon ve insülin bağımlılığına gidişi hızlıdır. Glisemik kontrol yetersizse, diyabet ilaçlarının  $\beta$  hücreleri üzerine etkisi olumsuzsa, başlangıçta uyarılmış c peptid düzeyi düşükse ( $< 10$  ng/ml) klinik kötüleşir (11).

Metabolik ve glisemik kontrolün iyileştirilmesinin endojen insülin yapımının korunmasında ve uzun dönem iyilik halinin sağlanmasında en önemli faktörler olduğu düşünülmektedir (12).

Günümüzde LADA için kesin bir tedavi algoritması bulunmamaktadır. En iyi tedavi şekli metabolik kontrolü sağlarken aynı zamanda beta hücre rezervini en iyi koruyan tedaviyi uygulamaktır. Eksojen insülin uygulanmasının metabolik kontrolü sağlarken aynı zamanda immün modülasyon ve immün tolerans gelişimi ile insülitis tablosunu azaltarak  $\beta$  hücre yıkımını yavaşlattığı ya da engellediği düşünülmektedir. GAD antikörleri pozitif olan kişilerde gelecekte pankreasın  $\beta$  hücre adacığında insülin rezervinin yetersizliğini gösterecektir. Böyle kişilerde insülin tedavisine erken başlanması hücre rezervin korunmasında etkili olduğunu gösterilmiştir (13).

Otoantikörleri pozitif olan semptomları ile başvuran hastamıza,  $\beta$  hücre rezervini koruma ve adacık hücre yetmezliğini geciktirme amacıyla bazal bolus insülin tedavisi başlandı. LADA'nın progresyon ve tedavisi yönünden kesin sonuçlara ulaşabilmek ve LADA olgularında hangi tedavi seçeneğinin daha etkin olduğunu ortaya koyabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır. Klinik risk skoru yüksek olanlarda tedavi seçenekleri dikkatle gözden geçirilmelidir.

## Kaynaklar

1. ADA Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2007;30(Suppl.1):S42-S47.

2. Mc Cullough DK. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. Uptodate March 2015. Accessed on 4/8/2015.
3. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes*. 1986;35(2):237-241.
4. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42(2):359-362.
5. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med*. 1994;11(3):299-303.
6. Stenstrom G, Gottsater A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes*. 2005;54(Suppl 2):S68-72.
7. Papi E, Marketou M, Tsirogianni A. Distinct clinical and laboratory characteristics of latent autoimmune diabetes in adults in relation to type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(4):505-510.
8. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, Cilio CM, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(5):1433-1437.
9. Maruyama T, Nakagawa T, Kasuga A, Murata M. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(8):971-974.
10. 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, 32: 289-96
11. Juhl CB, Bradley U, Holst JJ, Leslie RD, Yderstraede KB, Hunter S; Action LADA Consortium. Similar weight-adjusted insulin secretion and insulin sensitivity in short-duration late autoimmune diabetes of adulthood (LADA) and type 2 diabetes: Action LADA 9 [corrected]. *Diabet Med*. 2014, 31: 941-45
12. Munakata Y, Yamada T, Takahashi K, Tsukita S, Takahashi K, Sawada S, Imai J, Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. A case of slowly progressive type 1 diabetes with insulin independence maintained for 10 years with  $\alpha$ -glucosidase inhibitor monotherapy. *Intern Med* 2012, 51: 3391-4
13. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016, 59:13-20.

