

Monika Litwinowicz¹, Anita Rogowicz^{1, 2}

¹Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Szpitala im. Franciszka Raszei w Poznaniu

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Cukrzyca typu LADA — co obecnie o niej wiadomo?

Latent Autoimmune Diabetes of Adults — what do we know today?

STRESZCZENIE

Prawidłowe rozpoznanie typu cukrzycy jest istotne dla wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego oraz prewencji przewlekłych powikłań choroby. Cukrzycą typu LADA obecnie określa się postać choroby występującą u osób dorosłych. Jej charakterystyczną cechą jest powolny rozwój mający podłoże autoimmunologiczne z początkowym względnym niedoborem insuliny. Mimo coraz głębszej wiedzy dotyczącej cukrzycy typu LADA, nadal istnieje wiele niewyjaśnionych zagadnień z zakresu patogenezy i kliniki tego schorzenia. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 3: 84–88)

Słowa kluczowe: LADA, cukrzyca typu 1, choroby autoimmunologiczne

ABSTRACT

Correct typology of diabetes is important to initiate the best possible method of treatment and to prevent chronic complications of disease. Nowadays Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) is considered to be the type of diabetes appearing in adults. Slow progression of disease, autoimmunity and relative insulin deficiency at the beginning of disease is characteristic for LADA. Nevertheless we know more

about LADA there is still many unexplained issues of the pathogenesis and clinical picture of the disease. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 3: 84–88)

Key words: LADA, type 1 diabetes mellitus, autoimmune disease

Wstęp

Prawidłowe rozpoznanie typu cukrzycy jest istotne dla wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego, określenia epidemiologii i prewencji powikłań choroby. Obecnie jednak coraz trudniej właściwie ją sklasyfikować, a poszczególne przypadki cukrzycy trudno przyporządkować do jednego z głównych typów schorzenia. W doniesieniach naukowych z ostatnich lat wykazano, że choroba określana mianem cukrzycy jest bardziej zróżnicowana niż zakładał to dotąd stosowany podział [1, 2]. Diagnostyka różnicowa podstawowych typów cukrzycy w praktyce klinicznej opiera się zazwyczaj na ocenie fenotypu pacjentów. Bierze się pod uwagę wiek zachorowania, masę ciała chorego, nasilenie objawów klinicznych, obecność kwasicy ketonowej oraz konieczność zastosowania insulinoterapii [1]. W drugiej połowie XX wieku wśród chorych, u których wstępnie rozpoznano cukrzycę typu 2, zauważono występowanie grupy osób nieotyłych, z niską wartością peptydu C oraz obecnością przeciwciał przeciwwyspowych i częstym związkiem z genami zgodności tkankowej układu HLA klasy II. Wykazano u nich także zależność między obecnością autoprzeciwciał a rozwojem insulinozależności. Nasunęło to

Adres do korespondencji: lek. Monika Litwinowicz
Szpital im. Franciszka Raszei
ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
tel.: (61) 847 45 79, faks: (61) 847 45 79
e-mail: mlitwinowicz@poczta.onet.pl
Diabetologia Praktyczna 2010, tom 11, 3: 84–88
Copyright © Via Medica

Nadesłano: 08.06.2010 Przyjęto do druku: 23.06.2010

podejrzanie występowania niesklasyfikowanego wcześniej typu cukrzycy — określanego dziś akronimem LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of Adults*) [3].

Definicja

Termin LADA wprowadził do terminologii medycznej w latach 90. XX wieku Zimmet [wg 4]. Cukrzycę typu LADA po raz pierwszy zdefiniowała Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 1999 roku. Określono ją jako cukrzycę osób dorosłych o powolnym przebiegu destrukcji komórek beta wysp trzustkowych [3]. Obecnie, mimo coraz większego zainteresowania tym typem schorzenia, nie ma jej jednolitej definicji. Istnieje wiele terminów odnoszących się do cukrzycy typu LADA, między innymi: wolno postępująca cukrzyca insulinozależna, utajona cukrzyca typu 1, cukrzyca młodych dorosłych, cukrzyca typu 1 o późnym początku, cukrzyca nieinsulinozależna immunologicznie dodatnia, typ 1,5 cukrzycy, cukrzyca typu 2 z obecnością autoprzeciwciał [1, 3]. Mianem cukrzycy typu LADA określa się obecnie postać choroby występującą u osób dorosłych. Jej cechą charakterystyczną jest powolny rozwój odbywający się na podłożu autoimmunologicznym z początkowo względnym niedoborem insuliny. Definicja ta pozwala rozróżnić cukrzycę typu LADA od cukrzycy typu 1 ujawniającej się u osób dorosłych oraz od cukrzycy typu 2 [1, 5]. Ze względu na dużą różnorodność kliniczną choroby wysunięto propozycję wyodrębnienia cukrzycy typu LADA-1 i LADA-2. Cukrzyca typu LADA-1 miałyby obejmować pacjentów z wysokim mianem wielu autoprzeciwciał, u których stwierdza się niedobór insuliny, a przebieg choroby jest zbliżony do cukrzycy typu 1. Natomiast do cukrzycy typu LADA-2 można by było zaliczyć osoby z niskim mianem przeciwciał jednego rodzaju, u których nie stwierdza się niedoboru insuliny, natomiast obraz choroby jest bardziej zbliżony do cukrzycy typu 2 niż do cukrzycy typu 1 [3, 6]. Uważa się ponadto, że nie każda nowo rozpoznana cukrzyca typu 1 u osób dorosłych to cukrzyca typu LADA [4].

Częstość występowania cukrzycy typu LADA

Nie ma jednoznacznych danych, które pozwoliłyby ocenić częstość występowania cukrzycy typu LADA. W zależności od źródła określa się ją według jednych autorów na 10–30% osób ze wstępnie rozpoznaną cukrzycą typu 2 lub według innych — na około 50% nieotyłych pacjentów z cukrzycą typu 2

[3]. Z niektórych źródeł wynika, że cukrzyca typu LADA stanowi tylko do 10% chorych na cukrzycę [7].

Należy zwrócić uwagę, że małą zapadalność na cukrzycę typu LADA obserwuje się zazwyczaj na obszarach o niskim wskaźniku zapadalności na cukrzycę typu 1. Na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych można jednak sądzić, że grupa osób chorujących na cukrzycę typu LADA jest większa niż grupa chorych na klasyczną cukrzycę typu 1 [3].

Obraz kliniczny cukrzycy typu LADA

Cukrzyca typu LADA charakteryzuje się wolną progresją dysfunkcji komórek beta oraz obecnością przeciwciał przeciwko antygenom cytoplazmatycznym wysp trzustkowych (ICA, *islet cells antibodies*) [8]. Proces niszczenia komórek beta poprzedza o kilka lat ujawnienie się objawów choroby. Wiąże się to z początkowo tylko względnym niedoborem insuliny i obrazem klinicznym mogącym sugerować rozpoznanie cukrzycy typu 2 [1]. Podobnie jak w przypadku cukrzycy typu 2 cukrzyca typu LADA może być rozpoznana przypadkowo lub z opóźnieniem, gdyż jej objawy kliniczne zwykle narastają powoli [3]. Sugeruje się, że późniejsze ujawnianie się objawów może być spowodowane częściową regeneracją komórek beta wysepek Langerhansa towarzyszącą ich destrukcji oraz z obecnością działających ochronnie genów, a także ze słabą predyspozycją genetyczną do występowania reakcji autoimmunologicznej [4].

Cukrzycę typu LADA rozpoznaje się zwykle u nieotyłych osób między 30. a 50. rokiem życia [1]. Podobnie jak w przypadku cukrzycy typu 2 w początkowym okresie choroby można uzyskać właściwą kontrolę glikemii poprzez stosowanie diety i doustnych leków przeciwhiperglykemicznych. Jednak chorzy na cukrzycę typu LADA zdecydowanie wcześniej wymagają rozpoczęcia insulinoterapii niż chorzy na cukrzycę typu 2 [9]. Można przypuszczać, że osoby chorujące na cukrzycę typu LADA cechują się insulinoopornością podobną do notowanej u pacjentów z długim wywiadem cukrzycy typu 1, a także obserwowaną u chorych na cukrzycę typu 2. Jednak w cukrzycy typu LADA upośledzenie czynności komórek beta jest większe niż w typie 2 tego schorzenia [10]. Uważa się, że na ujawnienie autoimmunologicznej postaci cukrzycy wpływają interakcje między czynnikami genetycznymi a bliżej nieokreślonymi czynnikami środowiskowymi [11]. W badaniach porównujących częstość występowania przewlekłych powikłań cukrzycy stwierdzono, że w typie 1 częstość retinopatii jest większa niż w typie LADA. Natomiast neuropatię notowano częściej

u chorych na cukrzycę typu LADA. Z kolei w porównaniu z cukrzycą typu 2 częstość występowania neuropatii była niższa w przypadku cukrzycy typu LADA, natomiast częstość retinopatii i nefropatii cukrzycowej była podobna w obu grupach [3]. Powikłania o charakterze makroangiopatii pojawiały się częściej u chorych na cukrzycę typu LADA niż u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 1, co wskazywało na rolę długiego czasu trwania utajonych zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Ten punkt widzenia potwierdzać może fakt, że występowanie makroangiopatii u osób z cukrzycą typu LADA jest porównywalne z cukrzycą typu 2. Zaobserwowano także, że nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia rzadziej pojawiały się u chorych na cukrzycę typu LADA niż u chorych na cukrzycę typu 2 [3, 12]. Różnice w częstości występowania przewlekłych powikłań można również tłumaczyć starszym wiekiem chorych na cukrzycę typu LADA niż na cukrzycę typu 1, natomiast na ogół młodszym niż w typie 2.

Cukrzyca typu LADA a autoprzeciwciała

Uważa się, że dla rozpoznania cukrzycy typu LADA konieczne są: ocena miana autoprzeciwciał [przeciwko: antygenom cytoplazmatycznym wysp trzustkowych (ICA, *islet cells antibodies*), dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADA, *glutamic acid decarboxylase antibodies*), insulinie (IAA, *insulin autoantibodies*), a także białkowej fosfatazie tyrozynowej (ICA-512, *anty-IA-2, insulinoma-associated antigen-2*)] oraz ocena funkcji komórek beta trzustki [1, 7]. U osób z tym rodzajem schorzenia wykrywa się takie same przeciwciała jak u dzieci i młodzieży chorującej na cukrzycę typu 1. Różnice w tym zakresie mają przede wszystkim charakter ilościowy [13]. Przeciwciała ICA oraz GADA występują z podobną częstotliwością zarówno w cukrzycy typu LADA, jak i w cukrzycy typu 1 [1]. Jednak średnie stężenie GADA u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu LADA jest mniejsze niż u chorych na cukrzycę typu 1 [14]. Mniejsze stężenie GADA obserwuje się również u osób, które mają dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy [15].

Zauważono, że wysokie miano GADA lub obecność przeciwciał GADA przeciwko C-terminalnej domenie antygeny mają znaczne ryzyko rozwoju insulinozależności. Zaburzenia te wiążą się także z występowaniem cech klinicznych typowych dla cukrzycy typu 1. Natomiast jeśli stwierdza się niskie miano GADA lub ich zwiększone powinowactwo do środkowej domeny antygenowej, różnicowanie cukrzycy typu LADA z cukrzycą typu 2 jest utrudnione [3]. W cukrzycy typu LADA rzadziej niż w typie 1

schorzenia stwierdza się obecność przeciwciał IAA oraz przeciwciał anty-IA-2 [1]. Niedobór insuliny wydaje się narastać szybciej u pacjentów, u których cukrzycę rozpoznano w młodszym wieku, przy wysokim stężeniu GADA, a także u osób, u których stwierdza się obecność kilku rodzajów autoprzeciwciał [14]. Uważa się również, że prawdopodobieństwo rozwoju insulinooporności w cukrzycy typu LADA wzrasta wraz z liczbą stwierdzonych przeciwciał [3]. Warto podkreślić, że przeciwciała GADA u chorych na cukrzycę typu 1 znikają z krwi podczas pierwszych 12 miesięcy choroby, natomiast u chorych na cukrzycę typu LADA obecne są one przez kilka lat. Może to mieć w przyszłości istotne znaczenie dla różnicowania typu cukrzycy. Natomiast podwyższone miano ICA stwierdzane na początku choroby dość szybko zanika w obydwu typach choroby [1].

Cukrzyca typu LADA a genetyka

Obecnie bardzo rzadko przeprowadza się badania genetyczne w celu ustalenia typu cukrzycy. [1]. U chorych na cukrzycę typu 1 stwierdza się związek z układem zgodności tkankowej. Uważa się, że charakterystyczną cechą dla cukrzycy typu 1 jest jej związek z genami układów zgodności tkankowej HLA klasy II — HLA-DR i HLA-DQ. Analogiczną zależność wykazano także w cukrzycy typu LADA. Potwierdzać to może autoimmunologiczny charakter choroby [3]. W cukrzycy typu LADA stwierdza się wysokie wartości szczególnie układów HLA-DR3 i HLA-DR4 [10]. Nie ma jednak pełnej zgodności, czy częstość występowania tych haplotypów jest zbliżona, czy też mniejsza od częstości ich występowania w cukrzycy typu 1 [1]. Haplotyp DR2 natomiast występuje w cukrzycy typu LADA z podobną częstotliwością jak w populacji ogólnej. Dlatego też przyjmuje się, że nie odgrywa on ochronnej roli w tym zakresie. Pełni natomiast taką funkcję w cukrzycy typu 1 [1, 4]. U chorych na cukrzycę typu LADA stwierdzono ponadto występowanie allelu 5.1 genu MICA (*MHC class I chain-related A*) [16].

Cukrzyca typu LADA pod względem etiopatogenetycznym wiąże się z typem 1 choroby [1]. Uważa się, że jej łagodniejszy przebieg u osób w podeszłym wieku może być następstwem mniejszej liczby genów predysponujących do wystąpienia choroby, a większej liczby genów o charakterze ochronnym. Bardziej dynamiczny przebieg cukrzycy u osób młodszych wydaje się spowodowany większą liczbą genów predysponujących do wystąpienia choroby, a mniejszą genów ochronnych [3].

Okolo 15% genetycznej predyspozycji do rozwoju cukrzycy typu 1 wynika prawdopodobnie

z polimorfizmu genu promotora insuliny (INS-VNTR, *insulin-linked variable number of tandem repeats*), a także genu *cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* (CTLA-4) kodującego receptor na aktywowanych limfocytach T [4]. Ponadto panuje przekonanie, że polimorfizm genu INS-VNTR wpływa na ekspresję genu insuliny w komórkach wysp trzustki i grasicy. W ten sposób może oddziaływać na selekcję limfocytów T, komórek autoreaktywnych wobec insuliny. Mutacja lub polimorfizm genu CTLA-4 prowadzi z kolei do nasilenia procesów proliferacji odpowiedzialnych za wystąpienie chorób autoimmunologicznych. Także fosfataza tyrozyny białkowej N22 (PTPN22) wpływa na regulację reakcji immunologicznej [1, 4]. Nie ma natomiast jednoznacznej opinii potwierdzającej rolę polimorfizmu genów INS-VNTR, CTLA-4 i PTPN22 w rozwoju cukrzycy typu LADA [4].

„Hipoteza akceleratora” wydaje się podkreślać znaczenie anomalii genetycznych dla rozpoznania odpowiedniego typu cukrzycy [2]. Wilkins w swojej teorii z 2001 roku sugeruje, że cukrzyca typu 1 i cukrzyca typu 2 są tą samą jednostką chorobową, a różnice między nimi polegają jedynie na szybkości niszczenia komórek beta wysp Langerhansa. Zgodnie z tą hipotezą to różnice genetyczne wpływają na szybkość niszczenia komórek beta wysp trzustki, a przez to również na wiek zachorowania. Proces niszczenia komórek beta wiąże się natomiast z czynnikami autoimmunologicznymi, insulinoopornością oraz nasiloną apoptozą komórek [7, 17]. Zaobserwowano, że w rodzinach chorych na cukrzycę typu LADA częściej występuje cukrzyca typu 1 niż cukrzyca typu 2 [14]. W przypadku chorych na cukrzycę typu LADA, u których występuje dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, stwierdza się niższe wartości peptydu C w surowicy. Osoby te częściej i wcześniej wymagają leczenia insuliną niż osoby z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy, mimo podobnego czasu trwania choroby. Świadczy to o tym, że dodatni wywiad rodzinny zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu LADA poprzez wyraźniejsze w tych przypadkach zmniejszanie się sekrecji insuliny. Cukrzyca typu LADA, podobnie jak cukrzyca typu 1, częściej występuje u osób, które mają męskich krewnych chorujących na cukrzycę [15].

Dodatkowo u chorych na cukrzycę typu LADA podobnie jak w cukrzycy typu 1 stwierdza się występowanie chorób autoimmunologicznych, takich jak na przykład autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, choroba Addisona, celiakia [3, 18]. Wiąże się to prawdopodobnie z występowaniem w tej grupie osób określonych genotypów — HLA DR3-DQ2 i DR4-DQ8 [3].

Leczenie cukrzycy typu LADA

Celem terapii powinno być uzyskanie optymalnej kontroli metabolicznej cukrzycy oraz zapobieganie rozwojowi przewlekłych powikłań schorzenia [10]. Na szybkość niszczenia komórek beta wysp trzustki u chorych na cukrzycę typu LADA może mieć także wpływ zastosowany sposób leczenia. Do niedawna uważano, że w początkowym okresie choroby (przez kilka miesięcy, rzadziej kilka lat) zwykle wystarczy leczenie dietą lub doustnymi lekami przeciwhiperglykemicznymi. Sugerowano także, że krótki okres skuteczności tego typu terapii u chorych na cukrzycę typu LADA może się wiązać z równoczesnym współistnieniem procesu niszczenia i regeneracji komórek beta wysp Langerhansa [1, 4].

W czasie prowadzenia badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), którym objęto 5102 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, zaobserwowano, że osoby z cukrzycą rozpoznaną przed 35. rokiem życia z dodatnimi ICA lub GADA miały niższą wartość wskaźnika masy ciała, wyższą wartość glikowanej hemoglobiny i częściej wymagały wcześniejszego rozpoczęcia insulinoterapii niż pacjenci, u których nie stwierdzono występowania tych przeciwciał. U osób starszych nie notowano podobnych różnic fenotypowych. W tych przypadkach tylko obecność przeciwciał pozwalała przewidzieć prawdopodobieństwo konieczności wczesnego rozpoczęcia terapii insuliną [18].

U chorych na cukrzycę typu LADA stosowanie pochodnych sulfonilomocznika powoduje stymulację wydzielania insuliny. Ten sposób terapii, chociaż jest skuteczny w początkowym okresie choroby, może jednak przyspieszać destrukcję komórek beta i przyczyniać się do przyspieszenia rozpoczęcia insulinoterapii [10]. Świadczą o tym wyniki pilotażowego badania przeprowadzonego w Japonii. Obejmowało ono 10 osób, u których stwierdzono występowanie ICA. Pacjentów podzielono na 2 grupy. Mimo wykładników choroby o podłożu autoimmunologicznym pacjenci nie wymagali bezwzględnej suplementacji insuliny. Zastosowanie insuliny potwierdziło sugerowane wcześniej ochronne działanie małych dawek tego hormonu podawanego podskórnie na czynność komórek beta trzustki. U części osób leczonych insuliną zaobserwowano także obniżenie miana ICA i GADA oraz wzrost stężenia peptydu C. Natomiast u pacjentów, u których zastosowano pochodne sulfonilomocznika stężenie peptydu C zmniejszyło się, przy czym nie obserwowano u nich zaniku przeciwciał [4, 19, 20].

U chorych na cukrzycę typu LADA nie należy stosować metforminy ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej [10].

Większość autorów sugeruje, aby w momencie rozpoznania cukrzycy typu LADA rozpocząć insulinoterapię, ponieważ w ten sposób hamuje się autodestrukcyjność wyspy trzustki [3, 21]. Korzystne oddziaływanie insuliny na komórki beta trzustki spowodowane jest najprawdopodobniej pozytywnym wpływem tego hormonu na zjawisko glukotoksyczności [7]. Sugerowano również immunomodulujące działanie insuliny [3, 22]. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano bowiem, że włączenie insulinoterapii w okresie normoglikemii zapobiega rozwojowi autoimmunologicznej formy cukrzycy [1]. Wczesne włączenie insulinoterapii zmniejsza także ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań mikronaczyniowych [23]. Wskazywano na to już wcześniej w wynikach badania *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT), w których ujawniono, że im mniejsza stymulacja komórek beta wysp trzustki i im lepsze wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 1, tym mniejsza częstość występowania przewlekłych powikłań cukrzycy [1]. Taka interpretacja wyników badania DCCT może także dotyczyć chorych na cukrzycę typu LADA. Jednak w badaniu *Diabetes Prevention Trial 1* (DPT-1) nie potwierdzono ochronnego wpływu wczesnej insulinoterapii zastosowanej w okresie przedklinicznym u osób z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy [1, 4, 22]. Z zaskoczeniem zaobserwowano, że czynnikiem chroniącym przed rozwojem cukrzycy typu LADA jest palenie tytoniu. Podobną zależność notowano również w przypadku cukrzycy typu 1. Natomiast w przypadku cukrzycy typu 2 palenie tytoniu jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby [24].

Podsumowanie

Mimo coraz większej wiedzy dotyczącej cukrzycy typu LADA nadal pozostaje wiele niewyjaśnionych zagadnień z zakresu patogenety i obrazu klinicznego choroby. Dlatego też należy oczekiwać, że dopiero kolejne lata rozszerzą wiedzę w tym zakresie, a tym samym umożliwią bardziej skuteczne hamowanie rozwoju i progresji przewlekłych powikłań cukrzycy typu LADA.

PIŚMIENNICTWO

- Małecki M.T. Postacie graniczne choroby: cukrzyca LADA i MODY. W: Sieradzki J. Cukrzyca. Via Medica, Gdańsk 2006; 327–338.
- Wilkin T. Changing perspectives in diabetes: their impact on its classification. *Diabetologia* 2007; 50: 1587–1592.
- Bodalska-Lipińska J. Cukrzyca typu LADA. W: Otto-Buczkowska E. Cukrzyca typu 1. Cornetis, Wrocław 2006; 75–83.
- Bobrek J., Małecki M.T. Cukrzyca typu LADA: wybrane aspekty patofizjologiczne i kliniczne. *Diabetologia Praktyczna* 2005; 6: 121–125.
- Pietro Paolo M., Barinas-Mitchell E., Kuller L. Unraveling a dispute: is systemic inflammation related to islet autoimmunity? *Diabetes* 2007; 56: 1189–1197.
- Fukui M., Kitagawa Y., Nakamura N., Yoshikawa T. Clinical and genetic heterogeneity of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2003; 26: 2223.
- Szelachowska M. LADA — późno ujawniająca się cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym u osób dorosłych. *Pol. J. Endocrinol.* 2007; 58: 246–251.
- Stenström G., Gottsäter A., Bakhtadze E., Berger B., Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, [beta]-cell function, and treatment. *Diabetes* 2005; 54: 68–72.
- Rosário P., Reis J., Amim R. i wsp. Comparison of clinical and laboratory characteristics between adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2005; 28: 1803–1804.
- Pozzilli P., Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001; 24: 1460–1467.
- Rewers M., Bugawan T.L., Morris J.M. i wsp. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetologia* 1996; 39: 807–812.
- Palmer J., Hampe C., Chiu H., Goel A., Brooks-Worrell B. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? *Diabetes* 2005; 54: 62–67.
- Tuomi T. Type 1 and type 2 diabetes what do they have in common? *Diabetes* 2005; 54: 40–45.
- Carlsson S., Midthjell K., Grill V. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult. *Diabetes Care* 2007; 30: 3040–3045.
- Sanjeevi C.B., Gambelunghe G., Falorini A., Shtauver-Brameus A., Kanungo A. Genetics of latent autoimmune diabetes in adults. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 958: 107–111.
- Wilkin T.J. Diabetes: 1 and 2, or one and the same? Progress with the accelerator hypothesis. *Pediatric Diabetes* 2008; 9: 23–32.
- Rosario P., Reis J., Borges M. i wsp. Extrapancratic autoimmunity in patients with latent autoimmune diabetes of adults. *Diabetes Care* 2005; 28: 496–497.
- Turner R., Stratton I., Horton V. i wsp. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*; 1997; 350: 1288–1293.
- Kobayashi T., Nakanishi K., Murase T., Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1966; 45: 622–626.
- Rogowicz A., Litwinowicz M., Piłaciński S., Zolińska D., Wierusz-Wysocka B. Does early insulin treatment decrease the risk of microangiopathy in non-obese adults with diabetes? *Arch. Med. Sci.* 2007; 3: 129–135.
- Diabetes Prevention Trial — Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1685–1691.
- Szepietowska B., Szelachowska M., Kinalska I. Do latent autoimmune diabetes of the adult (LADA) patients require insulin at diagnosis? *Diabetes Care* 2002; 25: 1662–1663.
- Grill V., Carlsson S., Midthjell K. Smoking is associated with an increased risk of type 2 diabetes but a decreased risk of autoimmune diabetes: an 11 year follow-up of incidence of diabetes in the Nord-Trøndelag study. *Diabetes* 2004; 53: A67.
- Hosszafalusi N., Vataj A., Rajczy K. i wsp. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care* 2003; 26: 452–457.