

Joanna Bobrek, Maciej T. Małecki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, *Collegium Medicum* Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Cukrzyca typu LADA: wybrane aspekty patofizjologiczne i kliniczne

LADA: pathophysiological and clinical aspects

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) jest szczególną formą cukrzycy typu 1. Zaczyna się ona u osób dorosłych i cechuje ją stosunkowo mała dynamika rozwoju klinicznego. U podłoża tej formy choroby leży przewlekły proces autoimmunologiczny, który prowadzi do zniszczenia wysp trzustkowych. Podstawowymi cechami klinicznymi i laboratoryjnymi cukrzycy typu LADA są: zachorowanie powyżej 30. roku życia, brak otyłości, obecność autoprzeciwciał typowych dla cukrzycy typu 1, niskie stężenie peptydu C, początkowo dobra odpowiedź na postępowanie dietetyczne i leki doustne oraz szybka progresja do klinicznej insulinozależności. Często u chorych z cukrzycą LADA początkowo stawia się błędną diagnozę cukrzycy typu 2. Prawidłowe rozpoznanie jest bardzo istotne z powodu wyboru optymalnej metody leczenia, ponieważ wczesne wdrożenie insulinoterapii wydaje się spowalniać tempo destrukcji komórek β , wydłużać okres resztkowego wydzielania insuliny, a w konsekwencji ułatwiać wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Terapię insuliną od samego początku choroby zaleca się wszystkim pacjentom z cukrzycą typu LADA. Decydującym elementem diagnostycznym w rozpoznaniu LADA jest obecność autoprzeciwciał, w pierwszym rzędzie skierowanych przeciwko de-

karboksylazie kwasu glutaminowego (*GADA, glutamic acid decarboxylase antibodies*). Przeprowadzono kilka badań dotyczących podłoża genetycznego cukrzycy typu LADA, z których wynika, że istotną rolę w etiopatogenezie tej formy choroby, podobnie jak w klasycznej cukrzycy typu 1, odgrywa układ HLA. Dotychczas istnieje mniej wiadomości na temat roli innych genów, takich jak: insulina, receptor insuliny, CTLA-4 (*cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*), białkowa fosfataza tyrozynowa N22 (*PTPN22, protein tyrosine phosphatase N22*).

Słowa kluczowe: cukrzyca typu LADA, autoprzeciwciała, genetyka

ABSTRACT

LADA is a specific form of type 1 diabetes that develops in adulthood and that is characterized by slow development of clinical symptoms. The presence of chronic immune-mediated mechanism leads to the destruction of the insulin-secreting β -cells of the islets of Langerhans. Typical features of LADA are age at diagnosis usually over 30 years, circulating type 1 diabetes related antibodies, low C-peptide level, lack of obesity, initially good response to diet and oral medications and fast progression to clinical insulin dependency. LADA patients are often diagnosed initially with type 2 diabetes. It is very important to make a right diagnosis because early intervention with insulin may protect β -cells, maintain their residual function over longer period of time and result in better metabolic control. The diagnosis of autoimmune diabetes is based on the presence of type 1 diabetes related antibodies, particularly glutamic acid decarboxylase antibodies (*GADA*). There were several studies performed on genetic background of LADA. In

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Maciej Małecki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
tel. (012) 424 83 05
e-mail: mmalecki@cm-uj.krakow.pl
malecki_malecki@yahoo.com

Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 3, 121-125

Copyright © 2005 Via Medica

Nadesłano: 28.04.2005 Przyjęto do druku: 30.05.2005

general the role of HLA in LADA, similarly to typical type 1 diabetes, has been confirmed. The role of other genes such as for example insulin, cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (*CTLA-4*) and protein tyrosine phosphatase type 22 (*PTPN22*) has not been defined.

Key words: LADA form of diabetes, autoantibodies, genetics

Wstęp

Jedno z pierwszych pytań chorego, u którego wykryto cukrzycę, dotyczy sposobu leczenia. Czy jest konieczna insulina? Odpowiedź na to pytanie nie zawsze jest prosta, mimo że wskazania do stosowania insuliny są szeroko znane. Problem polega jednak na tym, że aby zastosować prawidłową terapię, na początku należy właściwie postawić rozpoznanie typu cukrzycy. Z badań wynika, że około 10–30% chorych, u których rozpoznano cukrzycę typu 2, ma charakterystyczne dla cukrzycy typu 1 autoprzeciwciała [1]. W początkowym stadium choroby glikemia u tych pacjentów może być z dobrym skutkiem kontrolowana za pomocą diety i doustnych leków hipoglikemizujących. Jaki typ cukrzycy rozpoznać u takiego chorego?

Cukrzyca jest bardzo niejednorodną jednostką chorobową. Jej podział na insulinozależną i insulinozależną ogłoszony przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 1979 roku [2] opierał się głównie na kryterium stosowanej terapii. Kolejny podział z 1997 roku odnosił się już do etiopatogenezy cukrzycy. Wyróżnił on dwa podstawowe typy choroby: typ 1 (ok. 10%) i typ 2 (ok. 90%) [3]. Pozostałe typy to tak zwane „inne specyficzne postacie” i cukrzyca ciężarnych.

Cukrzyca typu 1, czyli dawna cukrzyca insulinozależna, rozwija się głównie u dzieci i młodzieży. Zwykle są to osoby szczupłe, a brak insuliny wynika u nich ze zniszczenia komórek β wysp trzustkowych przez procesy autoimmunologiczne [3–4]. Objawy kliniczne, takie jak: poliuria, polidypsja, spadek masy ciała i osłabienie z reguły w momencie rozpoznania są nasilone. Wyraźna jest również skłonność do kwasicy ketonowej. Z tego względu insulina u tych chorych często jest lekiem ratującym życie.

W odróżnieniu od cukrzycy typu 1, chorzy na cukrzycę typu 2 (odpowiednik cukrzycy insulinozależnej) to zwykle osoby w średnim lub starszym wieku, często z cechami zespołu metabolicznego, takimi jak: insulinooporność, otyłość, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia. Początek choroby jest zwykle

mniej gwałtowny, dlatego z reguły mija kilka lat od wystąpienia zaburzeń glikemii do momentu ich rozpoznania, a do tego czasu, chory pozostaje bez leczenia, co powoduje rozwój powikłań cukrzycy zarówno o typie mikro-, jak i makroangiopatii. W odróżnieniu od cukrzycy typu 1, w cukrzycy typu 2 występuje stan przedcukrzycowy, który nie spełnia jeszcze kryteriów cukrzycy, ale już skutkuje rozwojem powikłań o typie makroangiopatii, głównie sercowo-naczyniowych. Skłonność do kwasicy ketonowej nie jest typowym elementem obrazu klinicznego. Wysokie wartości glikemii wynikają ze współistnienia zaburzeń wydzielania insuliny z opornością tkanek na jej działanie [2, 5], co powoduje początkowo względny, a następnie, na skutek wyczerpania rezerw wysp trzustkowych, również bezwzględny niedobór insuliny. Proces ten jest jednak rozłożony w czasie i nie ma podłoża autoimmunologicznego. Początkowo leczenie tego typu cukrzycy z dobrym skutkiem może opierać się wyłącznie na diecie i lekach doustnych.

Formą cukrzycy autoimmunologicznej, której WHO nie wyodrębniła w obecnym podziale jest *Latent Autoimmune Diabetes in Adults* (LADA) [6]. Pojęcie LADA funkcjonuje powszechnie w literaturze naukowej, a w praktyce klinicznej występuje znacznie częściej niż dawniej uważano [7]. Ze względu na fakt, że u chorych na cukrzycę typu LADA występują jednocześnie kliniczne cechy cukrzycy typu 1 i 2, postawienie diagnozy nie zawsze jest łatwe. Diagnoza LADA powinna się opierać nie tylko na klinicznych cechach fenotypowych, ale również na dodatkowych oznaczeniach laboratoryjnych, przede wszystkim o charakterze immunologicznym.

Definicja i obraz kliniczny

Termin LADA wprowadził Zimmet w 1995 roku [8–9]. W literaturze spotyka się czasem także inne określenia tego typu cukrzycy, takie jak: wolno postępująca cukrzyca insulinozależna (*slowly progressive IDDM*), utajona cukrzyca typu 1 (*latent type 1 diabetes*), cukrzyca młodych dorosłych (*youth-onset diabetes of maturity*), cukrzyca typu 1 o późnym początku (*late-onset type 1 diabetes*) oraz cukrzyca insulinozależna immunologicznie dodatnia (*antibody-positive NIDDM*) [10].

Cukrzyca typu LADA jest szczególną formą cukrzycy typu 1, której początek przypada na wiek dorosły [9]. Występuje w niej przewlekły proces autoimmunologiczny, który prowadzi do zniszczenia wysp trzustkowych [11]. W odróżnieniu od typowej cukrzycy typu 1 dynamika procesu przebiega wolniej [4–12], jednak wraz z upływem czasu zaburzenia sekrecji insuliny pogłębiają się, co ostatecznie

powoduje rozwój choroby. Początkowo, podobnie jak w cukrzycy typu 2, do kontroli metabolicznej wystarczają jedynie dieta i doustne leki hipoglikemizujące. Jednak ten model leczenia przestaje być skuteczny dużo szybciej niż u chorych na cukrzycę typu 2. Taka konieczność następuje zwykle w ciągu kilku miesięcy po wdrożeniu leków doustnych. Warto podkreślić, że nie każdy dorosły chory, u którego rozwinęła się cukrzyca typu 1, ma cukrzycę typu LADA. Oprócz kryterium wieku (początek zachorowania między 30. a 50. rż.) i obecności wskaźników immunologicznych [13] niezbędne również są: wolne narastanie objawów, brak otyłości, początkowo względny niedobór insuliny, a następnie występujący szybko po rozpoczęciu diety i wprowadzeniu doustnych leków hipoglikemizujących niedobór bezwzględny, który wymaga stosowania insulinoterapii [9].

Immunologia i podłoże molekularne cukrzycy typu LADA

Klasyczne przypadki cukrzycy typu 1 i LADA łączy autoimmunologiczna etiologia choroby. Rozpoznanie cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym opiera się na stwierdzeniu obecności autoprzeciwciał skierowanych przeciwko komórkom β wysp trzustkowych. Wprawdzie nie mają one istotnego znaczenia patofizjologicznego, które wiąże się z odpowiedzią komórkową, jednak są one doskonałym wskaźnikiem toczącego się procesu [14]. Najważniejsze z nich to przeciwciała przeciwko antygenom cytoplazmatycznym wysp trzustkowych (ICA, *islet cells antibodies*), dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADA, *glutamic acid decarboxylase antibodies*), insulinie (IAA, *insulin autoantibodies*) oraz fosfatazie tyrozynowej (ICA512/IA2A) [14]. Słuszne zatem wydaje się pytanie, czy wskaźniki humoralne w obydwu typach cukrzycy są takie same, a jeżeli tak, to czy istnieją między nimi różnice ilościowe. Okazuje się, że ogólnie wszystkie wyżej wymienione przeciwciała występują w obu formach choroby, niemniej jednak dwa z nich — IA-2 oraz IAA — w cukrzycy typu LADA spotyka się zdecydowanie rzadziej [9, 15–17].

Stwierdzenie obecności autoprzeciwciał jest istotne nie tylko w określeniu typu cukrzycy, ale również w przewidywaniu dalszego przebiegu choroby i jej leczenia. Szacuje się, że obecność jednego z przeciwciał, anty-GAD lub ICA, u dorosłego pacjenta wiąże się z 90-procentowym prawdopodobieństwem konieczności rozpoczęcia insulinoterapii w najbliższym czasie [18–19]. W praktyce klinicznej częściej korzysta się z oznaczeń tylko jednego z tych przeciwciał, a mianowicie anty-GAD, co wynika z dynamiki reakcji humoralnej i różnic ilościowych w zakre-

sie obydwu przeciwciał. Przeciwciała anty-GAD są obecne w surowicy nie tylko w okresie rozpoznania, ale nawet wiele lat po rozpoznaniu choroby [20]. W przeciwieństwie do przeciwciał anty-GAD, stężenie ICA po rozpoznaniu choroby zmniejsza się [21]. Warto także dodać, że oznaczenie przeciwciał anty-GAD jest bardziej dostępne i tańsze [22].

Kolejnym etapem diagnostyki cukrzycy autoimmunologicznej są badania genetyczne, które jednak wykonuje się o wiele rzadziej niż oznaczenia przeciwciał, a wynika to z co najmniej dwóch powodów. Po pierwsze, allele potencjalnie predysponujące do zachorowania na cukrzycę autoimmunologiczną występują stosunkowo często w populacji ogólnej. Po drugie, koszt analiz molekularnych jest stosunkowo wysoki [23].

Czy jednak cukrzyca LADA ma związek z tymi samymi polimorfizmami, co typowa cukrzyca typu 1? W cukrzycy typu 1 największe znaczenie w genetycznej predyspozycji do choroby mają geny klasy II układu HLA, zlokalizowane na chromosomie 6. Allele polimorfizmów w tych genach odpowiadają za około 50% genetycznej predyspozycji do cukrzycy. Haplotypy DR3 i DR4 klasy II układu HLA odgrywają szczególnie istotną rolę [23], ponieważ przynajmniej jeden z nich występuje u 90% dzieci i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 w porównaniu z 20-procentowym występowaniem w populacji ogólnej. Rolę ochronną przypisuje się haplotypowi DR2.

Liczba badań genetycznych przeprowadzonych wśród chorych na cukrzycę LADA jest stosunkowo ograniczona. Niektóre z nich sugerują, że częstość haplotypów DR3 i DR4 u chorych z LADA i u chorych na typową cukrzycę typu 1 jest podobna, a zarazem wyższa niż w populacji kontrolnej [24]. Inne natomiast dowodzą, że haplotypy DR3 i DR4 w cukrzycy typu LADA są rzadsze niż u pacjentów z klasyczną cukrzycą typu 1 [25]. Zgodność opublikowanych wyników dotyczy haplotypu DR2, który występuje w cukrzycy LADA z podobną częstością jak w populacji ogólnej. Dzięki temu można wnioskować, że w odróżnieniu od typowej cukrzycy typu 1 haplotyp DR2 w cukrzycy LADA nie pełni funkcji ochronnej [25].

Podatność genetyczna na cukrzycę typu 1 nie ogranicza się jednak do wariantów układu HLA. Należy tu wspomnieć o promotorze insuliny *insulin-linked variable number of tandem repeats* (INS-VNTR), receptorze *cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4* (CTLA-4) [26], fosfatazie tyrozyny białkowej N22 (PTPN22) [27] oraz kilku innych genach, których polimorfizmy mają wpływ, choć niewątpliwie słabszy, na podatność do występowania choroby w wielu populacjach. Szacuje się, że polimorfizmy w zakresie promotora insuliny i genu CTLA-4 łącznie odpowiadają za nie

więcej niż 15% genetycznej predyspozycji rozwoju cukrzycy typu 1 [26]. Uważa się, że oba geny mogą się wiązać z modulowaniem reakcji immunologicznej. Polimorfizm promotora insuliny odpowiada za ekspresję genu insuliny nie tylko w trzustce, ale także w grasicy. Istnieją przesłanki pozwalające przypuszczać, że nasilenie transkrypcji insuliny w płodowej grasicy ma wpływ na proces selekcji autoreaktywnych wobec insuliny limfocytów T. Natomiast gen CTLA-4 koduje receptory ulegające ekspresji na aktywowanych limfocytach T. W ten sposób hamuje ich odpowiedź proliferacyjną. Mutacja lub polimorfizm w zakresie genu CTLA-4 prowadzą do niekontrolowanej reakcji proliferacyjnej, co może być przyczyną chorób autoimmunologicznych, w tym cukrzycy typu 1 i LADA. W przypadku PTPN22 w dalszym ciągu brakuje jednolitych danych na temat roli polimorfizmu tego genu w rozwoju cukrzycy typu 1. Podobnie jak dwa poprzednie geny wiąże się on z regulacją reakcji immunologicznej [28–29], czyli hamuje aktywację limfocytów T. Wykazano również jego związek z innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów czy toczeń układowy [28].

W cukrzycy typu LADA brakuje potwierdzenia roli polimorfizmów wyżej wymienionych genów w rozwoju choroby [30].

Trudno jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, dlaczego proces autoimmunologiczny w cukrzycy typu 1 powoduje szybko postępujące zniszczenie wszystkich komórek β wysp trzustkowych, a w cukrzycy typu LADA proces ten jest znacznie wolniejszy. Przypuszcza się, że przyczynami późniejszego ujawnienia się cukrzycy LADA i wolniejszego rozwoju objawów klinicznych mogą być mniej nasilona predyspozycja genetyczna do reakcji autoimmunologicznej, potencjalny wpływ genów ochronnych oraz częściowa regeneracja komórek β wysp trzustkowych [6]. Po rozpoczęciu procesu autoimmunologicznego możliwe są także indukcja tolerancji immunologicznej albo jakościowa lub ilościowa redukcja ekspozycji na czynniki uszkodzające komórki β [6, 11, 31, 32]. Prawdopodobnie w cukrzycy typu LADA w wysepkach trzustkowych współistnieją procesy niszczenia i regeneracji komórek β . Należy jednak pamiętać, że z czasem procesy destrukcyjne zaczynają przeważać.

Postępowanie terapeutyczne w cukrzycy typu LADA

W cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży insulina jest lekiem z wyboru, ratującym życie. Pojawia się pytanie, czy podobna sytuacja występuje w cukrzy-

cy typu LADA? Czy istnieją dane wskazujące na korzyści wynikające z wczesnego wprowadzenia insulinoterapii? Jeżeli tak, to na którym etapie rozwoju choroby powinno to nastąpić?

Odpowiedzi na te pytania należy szukać w wynikach eksperymentów na zwierzętach oraz w badaniach klinicznych u ludzi. Po pierwsze wykazano, że podawanie insuliny w okresie normoglikemii zapobiega rozwojowi cukrzycy autoimmunologicznej w modelach zwierzęcych: szczurzym (BB rat) oraz mysim (NOD mouse) [33]. Trwają badania nad dwoma mechanizmami ochronnymi wpływu insuliny u zwierząt: metabolicznym i autoimmunologicznym. Pierwszy z nich prawdopodobnie polega na zmniejszeniu czynnościowego obciążenia komórek β . Efekt immunologiczny wiąże się z hamowaniem odczynu zapalnego wysepek trzustkowych. Te wyniki sugerowały, że profilaktyczne użycie insuliny może zapobiec cukrzycy autoimmunologicznej u ludzi. W świetle obiecujących wyników eksperymentów na zwierzętach dużym rozczarowaniem były rezultaty badań przeprowadzanych z udziałem ludzi. W badaniu klinicznym *Diabetes Prevention Trial-1* (DPT-1) nie udało się wykazać efektu zapobiegawczego insuliny podawanej w okresie przedklinicznym u osób z predyspozycją genetyczną oraz obecnością auto-przeciwciał typowych dla cukrzycy typu 1 [34].

Warto tu wspomnieć o dwóch innych badaniach, które wprawdzie nie dotyczyły osób z predyspozycją do rozwoju choroby, ale pacjentów z klinicznie jawną cukrzycą immunologiczną. Pierwsze z nich to kluczowe dla historii diabetologii *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Jedną z jego dodatkowych analiz przeprowadzono u pacjentów z wyższym wyjściowo stężeniem peptydu C [35]. Podobnie jak wszystkich pozostałych uczestników badania, drogą losowania zakwalifikowano ich do grupy leczonej konwencjonalnie lub intensywnie. Okazało się, że jeżeli leczono ich intensywnie i charakteryzowali się oni lepszymi parametrami wyrównania metabolicznego, to przez dłuższy czas utrzymywało się u nich wyższe stężenie peptydu C. Może to stanowić dowód, iż mniejsza stymulacja komórek β i ich czynnościowy odpoczynek są skutecznymi czynnikami ochronnymi. Dane pochodzące z DCCT stały się bodźcem do zaplanowania i przeprowadzenia w populacji japońskiej innego badania [36], którego celem była ocena potencjalnego efektu ochronnego niewielkich dawek insuliny na powolnie postępujący proces destrukcji komórki β u ICA-dodatnich pacjentów z cukrzycą klinicznie odpowiadającą LADA. Taki efekt rzeczywiście wykazano, stężenie peptydu C u pacjentów leczonych insuliną wzrosło w porównaniu z osobami, które przy-

dzielono do grupy leczonej pochodną sulfonilomocznika. W świetle powyższych faktów należy stwierdzić, że wprawdzie brakuje danych pochodzących z badań przeprowadzonych wśród ludzi dowodzących, że insulina podawana w okresie przedklinicznym może zapobiec rozwojowi choroby, to jednak istnieją przesłanki potwierdzające, że w jawnej fazie cukrzycy może ona spowolnić tempo destrukcji komórek β . W związku z tym u chorych na cukrzycę typu LADA od samego początku należy zalecać terapię insuliną, ponieważ po pierwsze, takie postępowanie może przynieść korzyści kliniczne w postaci dłuższego utrzymywania się wydzielania insuliny przez komórki β , co w konsekwencji ułatwi uzyskiwanie wyrównania metabolicznego cukrzycy; po drugie, taka postawa terapeutyczna może zmniejszyć częstość epizodów kwasicy ketonowej i nasilonej hiperglikemii przy przejściu do klinicznej insulinozależności.

PIŚMIENNICTWO

- Naik R.G., Palmer J.P.: Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2003; 4 (3): 233–241.
- Harris M.I., Hadden W.C., Knowler W.C., Bennett P.H.: International criteria for the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1985; 8: 562–567.
- Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva 1999.
- Atkinson M.A., Eisenbarth G.S.: Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221–229.
- Kahn C.R.: Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1066–1082.
- 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.
- 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.
- Zimmet P.Z.: The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 1995; 18 (7): 1050–1064.
- Palmer J.P., Hirsch I.B.: What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 536–538.
- Naik R.G., Palmer J.P.: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2003; 4: 233–241.
- Atkinson M.A., Maclaren N.K.: The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1428–1436.
- Eisenbarth G.S.: Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1360–1368.
- Fukui M., Nakano K., Maruya E. i wsp.: Diagnostic significance of antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japanese diabetic patients with secondary oral hypoglycemic agents failure. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997; 85: 182–186.
- Verge C.F., Stenger D., Bonifacio E. i wsp.: Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes* 1998; 47 (12): 1857–1866.
- Karjalainen J., Salmela P., Ilonen J., Surcel H.M., Knip M.: A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 881–886.
- Kobayashi T., Tamemoto K., Nakanishi K. i wsp.: Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 780–788.
- Juneja R., Hirsch I.B., Naik R.G., Brooks-Worrell B.M., Greenbaum C.J., Palmer J.P.: Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1(1/2) diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism* 2001; 50: 1008–1013.
- Willis J.A., Scott R.S., Brown L.J. i wsp.: Islet cell antibodies and antibodies against glutamic acid decarboxylase in newly diagnosed adult-onset diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1996; 33: 89–97.
- Torn C., Landin-Olsson M., Ostman J. i wsp.: Glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) is the most important factor for prediction of insulin therapy within 3 years in young adult diabetic patients not classified as Type 1 diabetes on clinical grounds. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000; 16: 442–447.
- Rowley M.J., Mackay I.R., Chen Q.Y., Knowles W.J., Zimmet P.Z.: Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41: 548–551.
- Palmer J.P.: What is the best way to predict IDDM? *Lancet* 1994; 343: 1377–1378.
- Falorni A., Ackefors M., Carlberg C. i wsp.: Diagnostic sensitivity of immunodominant epitopes of glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies in childhood IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 1091–1098.
- Redondo M.J., Eisenbarth G.S.: Genetic control of autoimmunity in Type I diabetes and associated disorders. *Diabetologia* 2002; 45: 605–622.
- 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.
- Tuomi T., Carlsson A., Li H. i wsp.: Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48: 150–157.
- Anjos S., Polychronakos C.: Mechanisms of genetic susceptibility to type I diabetes: beyond HLA. *Mol. Genet. Metab.* 2004; 81 (3): 187–195.
- Onengut-Gumuscus S., Ewens K.G., Spielman R.S., Concannon P.: A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type I diabetes in multiplex families. *Genes Immun.* 2004; 5 (8): 678–680.
- Zheng W., She J.X.: Genetic association between a lymphoid tyrosine phosphatase (PTPN22) and type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (3): 906–908.
- Smyth D., Cooper J.D., Collins J.E. i wsp.: Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004; 53 (11): 3020–3023.
- Landin-Olsson M.: Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 958: 112–116.
- McCarthy M.I., Hattersley A.T.: Molecular diagnostics in monogenic and multifactorial forms of type 2 diabetes. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2001; 1 (4): 403–412.
- Fajans S.S., Bell G.L., Polonsky K.S.: Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 971–980.
- Atkinson M.A., Maclaren N.K., Luchetta R.: Insulinitis and diabetes in NOD mice reduced by prophylactic insulin therapy. *Diabetes* 1990; 39: 933–937.
- 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.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
- 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* 1996; 45: 622–626.

