



LADA — późno ujawniająca się cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym u osób dorosłych

LADA — Latent Autoimmune Diabetes in Adults

Małgorzata Szlachowska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, Białystok

Streszczenie

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) to cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym występująca u osób dorosłych. Od typowej cukrzycy typu 1 różni się przede wszystkim wolniejszym przebiegiem procesu autoimmunologicznej destrukcji komórek beta trzustki. Dlatego też w momencie rozpoznania LADA zachowana jest częściowa sekrecja komórek beta. Zgodnie z zaleceniami *Immunology of Diabetes Society* kryteriami niezbędnymi do rozpoznania cukrzycy LADA są: wiek powyżej 35 lat, obecność przynajmniej jednego z 4 autoprzeciwciał i brak konieczności leczenia insuliną przez 6 miesięcy od rozpoznania. Bardzo przydatne jest także oznaczenie stężeń peptydu C w dożylnym teście z użyciem glukagonu. Zdania na temat terapii cukrzycy typu LADA są nieco rozbieżne. Niektórzy uważają, że insulinoterapię należy włączyć w momencie rozpoznania, a niektórzy — że w przypadku braku skuteczności doustnych leków hipoglikemizujących.

(Endokrynol Pol 2007; 58 (3): 246–251)

Słowa kluczowe: LADA, cukrzyca, diagnostyka, leczenie

Abstract

Latent Autoimmune Diabetes In Adults (LADA) is a form of autoimmune-mediated diabetes in adults. The progression of beta-cell failure is slower than in childhood type 1 diabetes. Patients with LADA present with more preserved beta-cell function than those with classic type 1 diabetes. The diagnosis of LADA according to Immunology of Diabetes Society is based on three features: age over 35 years, the presence at least one of four circulating autoantibodies to pancreatic islet cell antigens and lack of requirement for insulin at least 6 month after diagnosis. The level of C-peptide secretion after stimulation with intravenous glucagon helped to diagnosis. There are different opinions in relation to treatment of LADA. Some studies suggest, that insulin treatment is indicated at the time of diagnosis LADA, some of them — when patients upon failure of oral hypoglycemic treatment.

(Pol J Endocrinol 2007; 58 (3): 246–251)

Key word: LADA, diabetes mellitus, diagnosis, treatment

Wstęp

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że 60% przypadków cukrzycy typu 1 rozpoznaje się po 20. roku życia [1, 2]. Wśród osób z rozpoznaną cukrzycą typu 2, 15% stanowią dorośli szczupli, najczęściej w wieku 30–50 lat z hipoinsulinemią [3]. Około 5–9% pacjentów

z rozpoznaną cukrzycą typu 2 ma obecne przeciwciała anty-GAD [4], a u 10–33% osób z rozpoznaną cukrzycą typu 2 obserwuje się cechy autoimmunologicznego nacieku komórek beta wysp trzustkowych [5]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że szczyt zachorowań na cukrzycę typu 1 występuje w wieku pokwitania i ponownie u osób około 40. roku życia [6]. Zdaniem J. Nerupa i wsp., cukrzyca typu 1 występuje w zbliżonym odsetku przed i po 20. roku życia [7]. Wiadomo, że cukrzyca typu 1 to przewlekła autoimmunologiczna choroba spowodowana stopniowym niszczeniem komórek wysp trzustkowych u osób genetycznie do tego predysponowanych [8]. Typową jej postać cechuje nagły początek z koniecznością insulino-



Prof. dr hab. Małgorzata Szlachowska
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. M.C. Skłodowskiej 24A, 15-276 Białystok
tel./faks: 085 744 76 11
e-mail: mszlachowska@poczta.onet.pl

terapii, ze względu na bezwzględny niedobór insuliny, do którego doprowadził agresywny proces autoimmunologiczny [9]. Zgodnie z klasyfikacją *European Diabetes Policy Group* (EDPG) z 1999 roku, wolno postępujący proces autoimmunologiczny prowadzi do późno ujawniającej się cukrzycy typu 1 (LADA, *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Jedną z teorii tłumaczącą te różnice podkreśla znaczenie genetycznej predyspozycji decydującej o autoimmunogenności komórek β wysp trzustkowych [10]. Stopień zniszczenia wysp trzustkowych oraz czas, w jakim do niego dochodzi, decydują o obrazie klinicznym. Ten podtyp cukrzycy definiuje się między innymi jako: fenotypowa cukrzyca typu 2 z obecnością przeciwciał, cukrzyca typu 1,5, cukrzyca typu 2 z obecnymi przeciwciałami, wolno rozwijająca się cukrzyca typu 1, cukrzyca młodych występująca u osób dorosłych, postępująca insulinozależna cukrzyca, „LADY-like” — autoimmunologiczna cukrzyca nieleczone insuliną, fenotypowa cukrzyca typu 2 z obecnością przeciwciał i z otyłością, autoimmunologiczna cukrzyca u dorosłych (ADA, *Autoimmune Diabetes in Adults*) [11]. Przyjmuje się, że u osób dorosłych w populacji europejskiej cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym najczęściej występuje między 30. a 50. rokiem życia. Fenotypowo może objawiać się zarówno jako cukrzyca typu 1, jak i typu 2 [12]. Prawdopodobnie problem ten dotyczy znacznie większej grupy pacjentów niż dotychczas uważano [12]. Według niektórych autorów 5–10% przypadków cukrzycy rozpoznanej po 35. roku życia jako cukrzyca typu 2, to cukrzyca typu LADA [12]. Wyniki badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) potwierdziły te spostrzeżenia [13].

Patogeneza cukrzycy typu LADA

Humoralne czynniki immunologiczne

Immunologiczne markery rozwoju cukrzycy typu LADA są takie same jak w przypadku cukrzycy typu 1. Do humoralnych wskaźników cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym należą przeciwciała przeciwko strukturom wysp trzustki: przeciwciała przeciw wyspowe (ICA, *islet cell antibodies*), przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD), przeciwinulinowe (IAA, *insulin autoantibody*), a także przeciwciała przeciwko fosfatazie tyrozyny (IA-2) [14]. Wykazano, że w cukrzycy typu LADA przeciwciała anty-GAD występują częściej niż ICA [15]. Prof. E.A.M. Gale uważa, że „do rozpoznania cukrzycy LADA używamy oznaczania anty-GAD z tego samego powodu, z jakiego George Mallory zdobył Everest” [16]. Wyniki badania UKPDS wykazały obecność ICA u 6%, a anty-GAD u 10% dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Częstość występowania przeciwciał

zależała od wieku badanych osób. U pacjentów między 25. a 55. rokiem życia dodatkowo miano ICA obserwowano u 21%, a anty-GAD — u 34%. U osób między 55. a 65. rokiem życia częstość ich występowania była mniejsza — odpowiednio: 4% i 7%. W przeprowadzonych następnie badaniach immunologicznych i genetycznych potwierdzono rozpoznanie w tej grupie pacjentów cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym [13]. Zarówno w badaniu UKPDS, jak i w badaniach prowadzonych w Szwecji zaobserwowano częstsze występowanie przeciwciał anty-GAD niż ICA [13, 17]. Autorka niniejszej pracy w obserwacjach prowadzonych u krewnych I stopnia chorych na cukrzycę typu 1 u ponad 40% pacjentów wykazała obecność markerów immunologicznej odpowiedzi humoralnej skierowanej przeciwko antygenom trzustkowym, co sugeruje wysoką częstość występowania autoimmunologicznej postaci cukrzycy w badanej grupie.

W największym odsetku (47%) występowały przeciwciała anty-GAD [18, 19].

Komórkowe czynniki immunologiczne

Natomiast do immunologicznych markerów komórkowych należą między innymi produkowane przez limfocyty T monocyty i makrofagi czynniki zapalne [20]. Wydzielane cytokiny w bezpośrednim otoczeniu wywierają efekt parakryny oraz endokryny na większość odległych tkanek. Prawdopodobnie, jak w cukrzycy typu 1, stopień zniszczenia komórek β zależy od szybkości sprzężenia zwrotnego między komórkami prezentującymi antygen a pomocniczymi limfocytami T, a także od ilości wyprodukowanych cytokin oraz zdolności obronnej komórek β na ich działanie [21]. W dostępnym piśmiennictwie istnieje niewiele informacji na temat wpływu komórkowego czynnika immunologicznego w patogenezie cukrzycy typu LADA.

Czynniki genetyczne

U pacjentów z cukrzycą typu LADA, z pozytywnym mianem przeciwciał anty-GAD, wykazano częstsze występowanie HLA — DQB1*0201/0302 niż innych genotypów o wysokim ryzyku wystąpienia cukrzycy, w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Częstość występowania tych alleli w grupie pacjentów z LADA była niższa niż u chorych na cukrzycę typu 1. Pacjenci z cukrzycą typu LADA w opisywanej grupie pod względem częstości występowania alleli protekcyjnych nie różnili się wystąpieniem cukrzycy (DQB1*0602 lub *0603), w porównaniu z grupą kontrolną [22].

Czynniki metaboliczne

Metabolicznym markerem rozwoju cukrzycy jest wielkość sekrecji insuliny, mierzona jej sekrecją po dożylnym obciążeniu glukozą lub stężeniem peptydu C

w teście z użyciem glukagonu. Autorka pracy w swoich obserwacjach stwierdziła niższe wartości peptydu C w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA w porównaniu z typem 2, co potwierdza wcześniejsze doniesienia wskazujące na defekt wydzielania endogennej insuliny w tej grupie pacjentów [4, 23]. Natomiast obserwowane wyższe stężenie peptydu C po stymulacji glukagonem u pacjentów z cukrzycą typu LADA w stosunku do typu 1 może świadczyć o stopniowej, odwracalnej autodestrukcji komórek β [24]. Gottsäter i wsp. [25] wykazali stopniowe zmniejszanie stymulowanej sekrecji peptydu C w ciągu trzech lat od rozpoznania w czasie stosowania doustnych leków hipoglikemizujących.

Rola insulinooporności

W ostatnich latach podkreśla się rolę insulinooporności w rozwoju cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym. W 2001 roku T.J. Wilkin ogłosił „hipotezę akceleratora”, która zakłada, że cukrzyca typu 1 i typu 2 to ta sama jednostka chorobowa, różniąca się jedynie tempem utraty funkcji komórek β wysp trzustkowych. Wśród „akceleratorów” prowadzących do utraty funkcji komórek β autorzy wymieniają proces apoptozy i autoimmunologiczny oraz insulinooporność [26]. W latach 1980–1990 u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 poniżej 19. roku życia zaobserwowano 3-krotny wzrost otyłości [27]. Wykazano również, że u dzieci poniżej 15. roku życia wzrost masy ciała powyżej 120% należnej 3-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1 w ciągu 3 lat [28]. Szybki przyrost wzrostu i masy ciała nasila insulinooporność przez zwiększoną sekrecję komórek β i pobudzenie aktywności układu immunologicznego [16]. Wyniki badań Behme i wsp. [29] sugerują, że insulinooporność mierzona wskaźnikiem *homeostasis model assessment* (HOMA) u osób z cukrzycą typu LADA i długo trwającą cukrzycą typu 1 jest zbliżona, przy czym niższa u osób z fenotypem cukrzycy typu 2 i obecnością anty-GAD i/lub ICA, szczególnie w młodszym wieku. Zdaniem Carlssona i wsp. [30] potwierdzeniem istotnej roli insulinooporności w patogenezie LADA jest wykazanie przez autorów „wspólnych” czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 i LADA, do których zaliczono wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 30 kg/m², wiek powyżej 60 lat i brak aktywności fizycznej.

Definicja i kryteria rozpoznania cukrzycy typu LADA

Po raz pierwszy definicję cukrzycy typu LADA podał Tuomi i wsp. w 1999 roku. Jest to cukrzyca rozpoznawana u osób powyżej 35. roku życia, niewymagająca leczenia insuliną w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoznania i z obecnością w surowicy przeciwciał anty-GAD i/lub ICA [31]. Nieco rozszerzona definicja LADA

to cukrzyca rozpoznawana u osób powyżej 35. roku życia o klinicznych cechach cukrzycy typu 2 bez otyłości, początkowo z prawidłową odpowiedzią na leczenie dietą i/lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi, koniecznością insulinoterapii w czasie 1–3 lat od rozpoznania, ale również posiadająca cechy cukrzycy typu 1, czyli: niskie stężenie peptydu C, obecność autoprzeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych i mająca związek z genami HLA klasy II [32]. Fourlanos i wsp. [33] w retrospektywnym badaniu przeanalizowali wybrane kliniczne cechy cukrzycy u 213 chorych na cukrzycę (111 osób bez anty-GAD i 102 osoby z dodatnim mianem anty-GAD). Aż 75% osób z LADA i 24% chorych na cukrzycę typu 2 miało przynajmniej 2 poniższe cechy:

1. wiek poniżej 50 lat;
2. poliurię, polidypsję i nieuzasadnioną utratę masy ciała;
3. BMI < 25 kg/m²;
4. dodatkową chorobę autoimmunologiczną związaną z DR3- i/lub DR4;
5. chorobę autoimmunologiczną w wywiadzie rodzinnym (związaną z DR3- i/lub DR4).

Zdaniem autorów do rozpoznania cukrzycy typu LADA wystarczy obecność dwóch kryteriów klinicznych i dodatnie miano anty-GAD. W wielu przypadkach parametry biochemiczne nie pozwalają na ostateczne różnicowanie między cukrzycą typu 2 i LADA. Rozstrzygającym kryterium jest oznaczenie przeciwciał przeciwko strukturom wysp trzustkowych. Potwierdzają to obserwacje Juneja i wsp. [15], zdaniem których tylko obecność anty-GAD, a nie wskaźnik BMI, wiek czy objawy kliniczne, jest pomocna w rozpoznaniu cukrzycy typu LADA.

Obecnie obowiązującymi kryteriami rozpoznania cukrzycy LADA zgodnie z zaleceniami *Immunology of Diabetes Society* są te same cechy co w 1999 roku: wiek powyżej 35 lat, obecność przynajmniej jednego z czterech autoprzeciwciał, brak konieczności leczenia insuliną przez 6 miesięcy od rozpoznania [34].

Do pewnego rozpoznania cukrzycy typu LADA, oprócz spełnienia kryteriów opartych na ocenie klinicznej i stężeniu peptydu C na czczo i/lub stymulowanego glukagonem, konieczne jest również oznaczenie przynajmniej jednego z przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych.

Epidemiologia

W badaniach epidemiologicznych udowodniono, że częstość występowania cukrzycy typu LADA jest większa niż do tej pory przypuszczano. Schorzenie to stanowi 2,8% włoskiej populacji dorosłych chorych na cukrzycę [35], 8% — szwedzkiej [36], 8,3% — fińskiej [31] i 10% — angielskiej [13]. Wydaje się, że ten rodzaj

cukrzyca był dotychczas zbyt rzadko rozpoznawany. Autorka niniejszej pracy w swoich obserwacjach u blisko 50% pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą w wieku między 25–55 lat wykazała obecność markerów immunologicznej odpowiedzi humoralnej skierowanej przeciwko antygenom trzustkowym, co sugeruje wysoką częstość występowania autoimmunologicznej postaci cukrzycy w badanej grupie [19].

Objawy kliniczne cukrzycy typu LADA

W cukrzycy typu LADA objawy kliniczne nie pozwalają na ostateczne postawienie rozpoznania. Kliniczna prezentacja cukrzycy różni się w zależności od wieku, w którym pojawiają się objawy. Dlatego też u osób dorosłych, u których proces niszczenia wysp trzustkowych jest powolny, często cukrzycę o podłożu autoimmunologicznym diagnozuje się jako cukrzycę typu 2 [12]. Objawy kliniczne są dyskretne, bez patognomicznej poliurii, polidypsji, nieuzasadnionej utraty masy ciała czy ketonurii. Okazuje się, że otyłość nie wyklucza cukrzycy typu LADA, dlatego wskaźnik BMI poniżej 25 kg/m² nie powinien być kryterium diagnostycznym cukrzycy typu LADA [37]. Do właściwej identyfikacji tych osób nie wystarcza więc obraz kliniczny, chociaż LADA częściej występuje u osób nieotyłych [15, 38]. Stenstrom i wsp. [11] sugerują, że cukrzyca typu LADA to cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym z wolną utratą sekrecji komórek β , występująca u osób dorosłych (*ADASP, Autoimmune Diabetes in Adults with Slowly Progressive beta-cell failure*). W przypadku cukrzycy typu LADA częściej występują inne choroby z autoagresji [39]. W obserwacjach autorki artykułu u 9% osób z cukrzycą typu LADA wystąpiły inne choroby autoimmunologiczne [23].

Leczenie cukrzycy typu LADA

Zasady leczenia dietetycznego w cukrzycy typu LADA są takie same jak w cukrzycy typu 1. Modyfikacja stylu życia szczególnie ważna jest u pacjentów z nadwagą i otyłością. Wydaje się, że u tych pacjentów korzystne może być również stosowanie metforminy. Glibenklamid natomiast prawdopodobnie może aktywować proces autoimmunologicznej destrukcji komórek β [40]. Korzystny wpływ pochodnych tiazolidynedionu na rozwój cukrzycy wykazano u myszy NOD, czego dotychczas nie potwierdzono u ludzi [41]. Przeważają opinie, że insulinoterapia jest leczeniem z wyboru w cukrzycy typu LADA [11]. Niektórzy uważają, że leczenie insuliną należy rozpoczynać w momencie rozpoznania u wszystkich osób z cukrzycą typu 2 i z przynajmniej jednym obecnym przeciwciałem, pomimo zachowanej częściowo funkcji komórek β . W swoich ba-

daniach Alvarsson i wsp. [42] po czterech latach trwania choroby wykazali lepsze wyrównanie metaboliczne u osób z cukrzycą typu 2 leczonych od początku insuliną niż leczonych glibenklamidem.

Wydaje się, że immunologiczne markery wystąpienia cukrzycy są dobrymi wskaźnikami predykcyjnymi ostatecznego włączenia insulinoterapii w cukrzycy typu LADA [3]. Pacjenci z tym typem cukrzycy często posiadają zachowaną resztkową funkcję komórek β i dlatego możliwe jest czasowe stosowanie z dobrym efektem metabolicznego wyrównania, diety i leków hipoglikemizujących [4]. Wykazano, że u 60% osób z dodatnim mianem przeciwciał anti-GAD w momencie rozpoznania cukrzycy średnio po 18 miesiącach konieczne było włączenie insulinoterapii [43]. W badaniu UKPDS 38% pacjentów z obecnością anti-GAD wymagało terapii insuliną w czasie krótszym niż 6 lat od momentu rozpoznania cukrzycy [13].

Według Kobayashi i wsp. [44] w cukrzycy typu LADA trzy niezależne czynniki powodują pogarszanie się funkcji komórek β : leczenie pochodnymi sulfonilomocznika, czas trwania okresu z dodatnim mianem przeciwciał ICA i masa ciała w momencie rozpoznania choroby. Prawdopodobnie insulina ma działanie immunomodulujące tylko u osób z obecnymi przeciwciałami przeciwko antygenom wysp trzustkowych [11]. Wykazano, że podanie egzogennej insuliny zapobiega lub opóźnia wystąpienie cukrzycy typu 1 u myszy NOD, szczurów BB oraz w pilotowych badaniach u ludzi [45]. Doprowadza to do „odpoczynku komórek β ” i mniejszej ekspresji antygenów powierzchniowych wysp trzustkowych. Okazało się również, że leczenie insuliną osób z klinicznymi cechami cukrzycy typu 2 i dodatnimi ICA wpływa na zmniejszenie ich miana [44] oraz poprawia funkcję pozostałych komórek β [46]. Takiego działania nie wykazano podczas stosowania pochodnych sulfonilomocznika [44]. Uważa się, że insulina wpływa korzystnie na funkcje komórek β przede wszystkim przez korzystne działanie na zjawisko glukotoksyczności.

W przypadku cukrzycy typu LADA konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań immunomodulującego wpływu białka szoku termicznego (DiaPep277), przeciwciał monoklonalnych anti-CD3 czy GAD65 na zahamowanie procesu autoimmunologicznej destrukcji komórek β trzustki.

Podsumowanie

Cukrzyca typu LADA występuje u nie więcej niż 10% osób chorych na cukrzycę. Świadczy o tym między innymi fakt, że 10% osób z fenotypową cukrzycą typu 2 posiada przeciwciała typowe dla cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym.

Rozpoznanie tego typu cukrzycy jest trudne na podstawie objawów klinicznych. W celu właściwej klasyfi-

kacji cukrzycy wskazana jest zarówno ocena funkcji wydzielniczej komórek β (stężenie peptydu C na czczo i w 6. minucie po dożylniej stymulacji glukagonem), jak i miana przeciwciał, przede wszystkim anty-GAD. Należy pamiętać, że autoimmunologicznej postaci cukrzycy mogą towarzyszyć inne choroby z autoagresji.

Piśmiennictwo

- Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a trigger to diabetes research. *Diabetologia* 1999; 42: 499–518.
- Kawasaki E, Yamaguchi Y, Nagataki S. Insulitis in an autoimmune-mediated patient originally classified as having type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 22: 541–544.
- Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ i wsp. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin dependent onset of diabetes. *Diabetes* 1993; 42: 359–362.
- Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and Glucagon secretion in patients with slowly progression autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 76–80.
- Rewers M, Bugawan TL, Norris JM i wsp. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetologia* 1996; 39: 807–812.
- Karlajainen J, Salmela P, Ilonen J i wsp. A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 320: 881–886.
- Lorenzen T, Pociot F, Hougaard P, Nerup J. Long-term risk of IDDM in first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia* 1994; 37: 321–327.
- Kuzuya T, Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care* 1997; 20: 219–220.
- Service FJ, Rizza RA, Zimmerman BR i wsp. The classification of diabetes by clinical and c-peptide criteria: a prospective population-based study. *Diabetes Care* 1997; 20: 198–201.
- Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 1988; 11: 531–537.
- Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E i wsp. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Definition, prevalence, β -cell function, and treatment. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 2): S68–S72.
- Leslie RDG. Intervention in patients with type 1 diabetes masquerading as type II. *Diabetes Nutr Metab* 1996; 9: 319–324.
- Turner R, Stratton I, Manley S i wsp. UKPDS 25: Autoantibodies to islet cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350: 1288–1293.
- Bingley P, Bonifacio E, Williams AJK i wsp. Prediction of IDDM in the general population. Strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 1997; 46: 1701–1707.
- Juneja R, Hirsch IB, Naik RG i wsp. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1½ diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism* 2001; 50: 1008–1013.
- Gale EAM. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia* 2005; 48: 2195–2199.
- Littorin B, Sundkvist G, Haggan W i wsp. Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis predict the need for insulin treatment. *Diabetes Care* 1999; 22: 409–412.
- Krętowski A, Szelachowska M, Kinalska I. Ocena znaczenia przeciwciał przeciwwyspowych (ICA) i skierowanych przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (antyGAD) w prognozowaniu cukrzycy typu 1 w populacji polskiej — obserwacja 5-letnia. *Pol Arch Med Wew* 1999; 4: 323–327.
- Szelachowska M, Szepietowska B, Popławska A i wsp. Ocena wybranych objawów klinicznych i parametrów immunologicznej odpowiedzi humoralnej u nieotyłych dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą. *Przegl Lek* 2002; 59: 885–887.
- Nerup J. On the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia* 1994; 37 (supl. 2): S82–S89.
- Nerup J, Mandrup-Poulsen T, Molvig J i wsp. Mechanisms of pancreatic β -cell destruction in type I diabetes. *Diabetes Care* 1988; 11 (supl. 1): 16–23.
- Hashimoto L, Habita C, Beressi J i wsp. Genetic mapping of a susceptibility locus for insulin-dependent diabetes mellitus on chromosome 11q. *Nature* 1994; 371: 161–164.
- Szepietowska B, Szelachowska M, Górka M i wsp. Kliniczne, biochemiczne i immunologiczne parametry w różnicowaniu cukrzycy typu 1, LADA, typu 2 i MODY. *PAMW* 2002; CVIII, 6 (12): 1177–1184.
- Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult). *Diabetes Care* 2001; 24: 1460–1467.
- Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P i wsp. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16: 902–910.
- Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 914–922.
- Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA i wsp. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2871–2875.
- Hyppönen E, Virtanen SM, Kenward MG i wsp. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care* 2000; 23: 1755–1760.
- Behme MT, Dupre J, Harris SB i wsp. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1005: 374–377.
- Carlsson S, Midthjell MY, Tesfamarian V, Grill V. Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes in adults: results from the North-Trøndelag health study. *Diabetologia* 2007; 50: 55–58.
- Tuomi T, Carlsson A, Li H i wsp. Clinical and genetic characteristic of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48: 150–157.
- Bodalska-Lipińska J, Teodorczyk A, Krokowski M i wsp. Clinical, biochemical and immunological differences between LADA and type 1 diabetes in elderly patients. *Diabetologia* 2000; 43: A110.
- Fourlanos S, Perr C, Stein MS i wsp. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29: 970–975.
- Palmer JP, Hampe CS, Chiu H i wsp. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? *Diabetes* 2005; 54 (supl. 2): S62–S67.
- Bosi EP, Garancini NT, Poggiali F i wsp. Low prevalence of islet autoimmunity in adult diabetes and low predictive value of islet autoantibodies in general adult population of northern Italy. *Diabetologia* 1999; 42: 840–844.
- Wroblewski M, Gottater A, Lindgarde F i wsp. Gender, autoantibodies, and obesity in newly diagnosed diabetic patients aged 40–75 years. *Diabetes Care* 1998; 21: 250–255.
- Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ i wsp. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 2005; 48: 2206–2212.
- Bruno G, De Salvia A, Borba M i wsp. Clinical, immunological and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly diagnosed patients aged 30–54 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 50–54.
- Kucera P, Novakova D, Behanova M i wsp. Gladin, endomyxial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 139–143.

40. Cabrera-Rode E. Prevalence of islet cell antibodies (ICA) in diabetes mellitus and other diseases in Cubans. *Autoimmunity* 1997; 26: 7–9.
41. Beale PE, Pozzilli P. Thiazolidinediones for the prevention of diabetes in the non-obese diabetic (NOD) mouse: implications for human type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 114–117.
42. Alvarsson M, Sandkvist G, Lager I i wsp. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 2231–2237.
43. Hapogian WA, Karlsen AE, Gottsater A i wsp. Quantitative assay using recombinant human islet glutamic acid decarboxylase (Gad65) shows that 65k auto antibody positivity at onset predicts diabetes type. *J Clin Invest* 1993; 91: 368–374.
44. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T i wsp. Small dose of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive β -cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 622–626.
45. Atkinson MA, Maclaren NK, Luchetta R. Insulinitis and diabetes in NOD mice reduced by prophylactic insulin therapy. *Diabetes* 1990; 39: 933–937.
46. The Diabetes Control and Complications trial research Group: Effect of intensive therapy on residual B-cell function in patients with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 517–523.