Aktuální pohled na možnosti diagnostiky a léčby diabetu typu LADA

Jana Urbanová¹, Ludmila Brunerová¹, Jana Malinovská², Barbora Pelechová²,
Ludmila Koberová², Jan Brož²

¹Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FNKV Praha

²Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK, Praha

LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) je typ autoimunitního diabetu vznikající v dospělém věku. V porovnání s diabetes mellitus 1. typu je LADA charakterizován nižší intenzitou autoimunitního procesu, pozvolnějším rozvojem a progresí a spíše mírnou hyperglykemií v době manifestace. Objevuje se v dospělém věku (> 30 let), pacienti jsou obvykle bez výrazněji vyjádřených známek metabolického syndromu, inzulinové rezistence či obezity. Přesto, zejména je-li diagnostikován ve vyšším věku, může být mylně klasifikován jako diabetes mellitus 2. typu, a to i proto, že ho lze většinou úspěšně léčit neinzulinovými antidiabetiky po dobu nejméně 6 měsíců od diagnostiky. V léčbě LADA je doporučena časná iniciace inzulinoterapie, u pacientů s výraznější inzulinovou rezistencí v kombinaci s metforminem. Klinické studie naznačují také efektivitu preparátů umožňujících prodloužení životnosti reziduálních β -buněk, např. inkretinů.

Klíčová slova: diabetes mellitus, diagnostika, GADA, LADA, léčba.

Current view of diagnosis and treatment of latent autoimmune diabetes in adults

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) is an autoimmune disease arising at adulthood. LADA is characterized by a less intensive autoimmune process, slower progression and a mild metabolic decompensation at onset compared with young-onset type 1 diabetes mellitus. The onset of LADA is usually in non-obese patients over 30, without prominent features of metabolic syndrome and insulin resistance. Nevertheless it may be falsely classified as type 2 diabetes, especially, when diagnosed in older age and for the possibility of non-insulin treatment for at least 6 months after diagnosis. LADA is treated early with insulin and combined with metformin in patients with a higher level of insulin resistance. Clinical studies suggested also effectivity of other oral antidiabetics enabling preservation of residual β -cell function, such as particularly incretines.

Key words: diabetes mellitus, diagnosis, GADA, LADA, therapy.

Úvod

LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) představuje klinicky heterogenní onemocnění s variabilní úrovní autoimunitní destrukce β -buněk, různorodou přítomností specifických ostrůvkových autoprotilátek a různým stupněm inzulinové rezistence (1). Sdílí tak řadu klinických a metabolických znaků jak s diabetes mellitus 1. typu (DM1T), tak s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) (1). Odlišení LADA od těchto dvou základních typů diabetes mellitus, včetně specifického typu diabetu vznikajícího v časně dospělosti – MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) (2, 3),

je v klinické praxi podstatné zejména pro možnost lepší predikce průběhu a prognózy choroby a přesnější individualizace léčby. LADA však bývá mylně zaměněn nejčastěji za DM2T, zejména manifestuje-li se v pozdějším věku a následně je pak i léčen perorálními antidiabetiky, přestože za optimálnější léčbu je obecně považováno časné nasazení inzulinu, jež zároveň prodlužuje životnost reziduálních β -buněk (4).

V tomto článku shrnujeme současné diagnostické postupy a terapeutické možnosti spojené s diabetem typu LADA.

LADA

Definice

Jednotná definice LADA dosud neexistuje a její přesné znění zůstává předmětem diskuzí. Diagnóza se však nejčastěji opírá o splnění následujících tří kritérií: a) věk v době vzniku diabetu nad 30 (až 35) let, b) přítomnost alespoň jedné ze specifických ostrůvkových autoprotilátek (např. proti dekarboxyláze kyseliny glutamové – GADA, proti tyrozinové fosfatáze 2 – IA2A, proti zinkovému transportéru typu 8 – ZnT8A), a c) možnost úspěšné neinzulinové léčby alespoň šest (až dvanáct) měsíců od diagnostiky (1, 4).

Epidemiologie

Aktuálně se odhaduje, že LADA může být příčinou diabetu u 2–12 % dospělých diabetiků (5). Výsledky epidemiologických studií sledujících frekvenci výskytu LADA mezi pacienty s ostatními typy diabetu se liší mezi jednotlivými zeměmi a populacemi, pravděpodobně i vlivem odlišného studijního designu a vstupních kritérií (1, 6). V multicentrických studiích provedených v Evropě, Asii a Severní Americe bylo zjištěno, že 4 % až 14 % pacientů s diagnózou DM2T má přítomné ostrůvkové autoprotilátky asociované s DM1T (1). Výskyt LADA se zdá být častější v Evropě než v jiných oblastech světa, včetně Asie (4). Evropská multicentrická studie hodnotící 6000 pacientů se vznikem diabetu v dospělém věku našla celkovou frekvenci ostrůvkových autoprotilátek u 9,7 % jedinců s DM2T, s rozdíly mezi pacienty žijícími v severní a jižní Evropě pohybujícími se mezi 4 a 10 % (1, 7), kdy prevalence LADA mezi pacienty s DM2T je nejvyšší v severovýchodních zemích, zatímco v Itálii nejnižší (7). Data z ČR dosud k dispozici nejsou. Multicentrická studie provedená v Číně prokázala přítomnost ostrůvkových autoprotilátek u 5,9 % dospělých diabetiků 2. typu (8).

Mezi etniky byla prokázána vyšší prevalence u kavkazského etnika než u Afroameričanů, Hispánců či Arabů (1, 2).

Etiopatogeneze

Doposud provedené studie jasně prokazují podobnost genetického pozadí mezi LADA a DM1T v rámci vysoce rizikových variant v HLA oblasti. Zároveň studie sledující vliv faktorů životního prostředí poukazují na to, že LADA a DM2T mají společných několik (environmentálních) rizikových faktorů ovlivňujících inzulinovou senzitivitu, jako je nadváha, fyzická inaktivita, kouření a protektivní vliv umírněné konzumace alkoholu. Z tohoto lze vyvodit, že klíčovou roli v patogenezi LADA mohou hrát jak inzulinová rezistence, tak i inzulinová deficiencie (způsobená autoimunitní destrukcí β -buněk). Na základě současných znalostí je možné usuzovat, že v prvním kroku dochází k rozvoji (geneticky spuštěné) autoimunity, která pomalu (během několika let) ničí β -buňky a omezuje produkci inzulinu; ve druhém kroku expozice nezdravých faktorů životního stylu vede k inzulinové rezistenci a zvýšeným nárokům na inzulinovou sekreci. Jakmile β -buňky nejsou schopny vyhovět zvýšeným nárokům na sekreci inzulinu, dochází k vzestupu glykémie a manifestaci diabetu – LADA (4).

Klinické charakteristiky

LADA je charakteristický velkou fenotypovou heterogenitou, spojenou s různými stupni přítomné β -buněčné dysfunkce a inzulinové rezistence. V závislosti na závažnosti imunitní a metabolické dysfunkce tak LADA sdílí v různé míře některé klinické a metabolické znaky jak s DM1T, tak i s DM2T (1). LADA má podobně jako DM2T pozvolný nástup, manifestuje se obvykle mírnou hyperglykemií (bez ketoacidózy) u dospělých pacientů (typicky starších 30 let), kteří mají podobně jako diabetici 1. typu normální (ale

Tab. 1. Základní charakteristiky LADA, DM1T a DM2T

	Diabetes mellitus 1. typu	LADA	Diabetes mellitus 2. typu
Věk v době diagnózy	Dětství, dospívání, nepříliš často v dospělosti	> 30 let	Dospělost, zřídka v dětství či dospívání
Body mass index	V normě (< 25 kg/m ²) či pod normou (< 18 kg/m ²)	V normě či nadváha (> 25 kg/m ²), vzácně obezita	Nadváha (> 25 kg/m ²) či obezita (> 30 kg/m ²)
Rodinná anamnéza	Negativní/pozitivní	Negativní/pozitivní	Často pozitivní
Riziko metabolického syndromu	Minimální	Zvýšené	Výrazně vysoké
Nástup onemocnění	Akutní	Subklinický, zřídka akutní	Pomalý, subklinický/tichý (asymptomatický)
Riziko akutních komplikací v době diagnostiky	Nízké	Nízké	Mírně zvýšené
Ketóza	Častá	Vzácná	Vzácná
Autoimunita (autoprotilátky)	Přítomna, významně zvýšena	Přítomna, významně/lehce zvýšena	Chybí
Inzulinová rezistence	Nepřítomna (vzácně zvýšena)	Normální či mírně zvýšena	Výrazně zvýšena
Produkce inzulinu, hladina C-peptidu v době diagnózy	Výrazně snížena, až nedetekovatelná hladina C-peptidu	Snížena, ale stále měřitelná	Normální nebo zvýšená
Funkce β-buněk	Ztráta funkce	Snížená	Zvýšená či normální
Riziko chronických komplikací v době diagnózy	Prakticky nulové	Nízké	Vysoké
Závislost na léčbě inzulinem	Od počátku onemocnění	Po více než 6 měsících od diagnózy (i několika letech)	Bez závislosti nebo až řadu let po diagnóze
Kardiovaskulární riziko	Zvýšené	Zvýšené	Zvýšené
Lipidogram	Normální	Normální až hypertriglyceridemie	Často hypertriglyceridemie, nízký HDL, malé denzní LDL částice
Anamnéza autoimunitních chorob	Často pozitivní	Často pozitivní	Negativní (bez korelace)

Upraveno podle (1,6): Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2018; 33(2): 147–159. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(11): 674–686.

INZERCE

i do pásma nadváhy zvýšený) BMI, obvykle bez markantněji vyjádřených známek metabolického syndromu (6). Metabolický syndrom a jeho komponenty (arteriální hypertenze, dyslipidemie, zvýšený poměr pas-boky) je u pacientů s LADA méně častý než u diabetiků 2. typu (jak kavkazského, tak nekavkazského původu), nicméně častější než u klasických pacientů s DM1T (1). Inzulínová rezistence nebývá u LADA tak vyjádřená jako u DM2T, zřejmě v souvislosti s rozdílným BMI (4), resp. mírou abdominální obezity.

Přítomnost autoprotilátek proti ostrůvkovým antigenům

Stejně jako u DM1T mohou být i u LADA pozitivní všechny ostrůvkové autoprotilátky. Zdaleka nejčastěji (90 % případů) jsou však přítomny GADA, typické pro autoimunitní diabetes vznikající v dospělosti, zbývající (10 %), tedy IA2A a ZnT8A, bývají pozitivní jen u malého procenta pacientů (4, 9), jelikož jejich výskyt je častější mezi dětskou populací (4). V jedné ze studií mělo z testovaných pacientů s LADA 68,6 % pozitivní pouze GADA, 5 % pouze IA2A a 2,3 % pozitivní jen ZnT8A, alespoň 2 protilátky byly přítomny u 24,1 % pacientů (7). Studie provedená v České republice (n = 59) zjistila, že u většiny vyšetřených pacientů s LADA nejsou ZnT8A přítomny (10).

Z klinického pohledu je důležité, že titr ostrůvkových autoprotilátek (zejména GADA) koreluje s klinickým obrazem LADA (1). Pacienti s vysokou hladinou GADA mají v porovnání s jedinci s nízkým titrem těchto autoprotilátek v době diagnózy nižší věk a podobné charakteristiky jako pacienti s DM1T, tj. výraznější znaky inzulínové deficeience a těžší autoimunity (nižší hladinu C-peptidu, náchylnost ke ketóze, vyšší riziko progresu do inzulíndependence a prevalence IA2A a autoprotilátek proti tyroidální peroxidáze/anti-TPO, rizikovější HLA profil), a tudíž vyšší glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}), nižší BMI a méně často přítomný metabolický syndrom a jeho komponenty (nižší hladina triglyceridemie) či nižší celkový cholesterol (1, 11). Naopak jedinci s nízkým titrem GADA jsou v porovnání s pacienty z předchozí skupiny méně náchylní ke ketóze, ale bývá u nich častější obezita (vyšší BMI), hypercholesterolemie a metabolický syndrom (včetně arteriální hypertenze, hypertriglyceridémie a kardiovaskulárních chorob), který se u nich vyskytuje stejně často jako u pacientů s DM2T (1, 4, 11).

Klinické charakteristiky LADA mohou také korelovat s konkrétním typem přítomné autoprotilátky. Přítomnost pouze IA2A byla u LADA asociovaná s vyšším BMI a fenotypem podobnějším DM2T (1), zatímco přítomnost IA2A spolu s GADA podobnějším DM1T (12).

Bylo též zjištěno, že i počet přítomných typů ostrůvkových autoprotilátek odpovídá tíži autoimunitního procesu, tedy více autoprotilátek predikuje rychlejší inzulínovou insuficienci (1).

Produkce inzulínu

Hladina C-peptidu bývá v době diagnózy v normálních (nebo nižších, ale stále měřitelných) hodnotách a vykazuje podstatně lepší odpověď na sacharidovou zátěž než u pacientů s DM1T (7). Hodnoty stimulovaného C-peptidu během tolerančního testu se smíšeným jídlem (mixed-meal tolerance test) jsou většinou ve všech časových bodech vyšší u LADA než u klasického DM1T (1). Zachovalá produkce inzulínu v době diagnózy většinou umožňuje alespoň na nějakou dobu diabetes úspěšně léčit perorálními antidiabetiky.

Progrese inzulínové deficeience je v porovnání s diabetiky 2. typu podstatně rychlejší (4). Nutnost podávání inzulínu se objevuje většinou

později než za šest měsíců od diagnózy (13). Podle studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) je u většiny pacientů na počátku diagnostikovaných s DM2T, kteří zároveň mají GADA autoprotilátky, nutné zahájení inzulínoterapie do šesti let (4).

Přítomnost diabetických komplikací

Studii zabývajících se přítomností chronických diabetických komplikací u pacientů s LADA není mnoho a data se navíc liší od typu a struktury studie, jejich výsledky byly recentně shrnuty (1). U pacientů s krátkým trváním LADA (do 5 let) se zdá být přítomnost mikrovaskulárních komplikací (nefropatie a retinopatie) v porovnání s diabetiky 2. typu se stejnou dobou trvání nemoci méně častá, což lze vysvětlit delší expozicí hyperglykemie u DM2T vlivem opožděnější diagnózy, než tomu bývá u LADA. Prevalence nefropatie a retinopatie se u LADA a DM2T trvajících déle než 5 let nelišila. Nicméně neuropatie se zdá být častější u LADA než u DM2T. Kardiovaskulární riziko (riziko ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody a celkové mortality) se navzdory štíhlejšímu habitu, „zdravějšímu“ lipidogramu a hodnotám krevního tlaku (6) zdá být u LADA podle posledních studií stejné jako u DM2T.

Diagnostika

Optimálně by měl být každý pacient se vznikem diabetu v dospělosti testován na přítomnost specifických ostrůvkových autoprotilátek. V praxi toto bohužel z nejrůznějších důvodů (zejména finančních nákladů) není možné. V současné době se vyšetření autoprotilátek obvykle provádí pouze u dospělých pacientů s normálním nebo nižším BMI, tedy u těch, kde existuje vysoké podezření na LADA. Tím se ale opomíjí řada pacientů s LADA, kteří mají nadváhu nebo jsou obézní (1). V retrospektivní studii porovnávající pacienty s LADA a DM2T byly identifikovány klinické znaky, které jsou v době diagnostiky diabetu signifikantně častěji prokazatelné u pacientů s LADA v porovnání s diabetiky 2. typu: věk v době vzniku diabetu < 50 let, akutní symptomy (polydipsie/polyurie/neúmyslný úbytek na váze), BMI < 25 kg/m², osobní a rodinná anamnéza autoimunitní choroby (14). Při prospektivním šetření bylo následně zjištěno, že přítomnost alespoň dvou těchto znaků (tzv. klinické rizikové skóre LADA ≥ 2) při identifikaci pacientů s LADA poskytuje 90% senzitivitu, 71% specifitu a 99% negativní prediktivní hodnotu (14). Na základě výsledků této studie byl navržen diagnostický algoritmus (1), jenž zahrnuje prvně šetření klinických rizikových znaků (klinické rizikové skóre LADA), následně vyšetření C-peptidu a konečně (u pacientů s nezvýšeným C-peptidem) ostrůvkových autoprotilátek (Obr. 1).

Léčba diabetu typu LADA

Specifická doporučení pro léčbu LADA dosud publikována nebyla. Fenotypová heterogenita LADA komplikuje ustanovení jednotného léčebného algoritmu. Pacienti jsou obvykle léčeni podobně jako pacienti s DM2T (zejména jsou-li tak klasifikováni), optimální je však v případě LADA léčbu více individualizovat s ohledem na stupeň inzulínové rezistence a úroveň zbytkové inzulínové sekrece. Cílem léčby LADA je nejen metabolická kontrola onemocnění, ale také snaha o co nejdelší zachování reziduální sekrece β -buněk, jež dále napomáhá kompenzaci

onemocnění a oddálení vzniku chronických diabetických komplikací. Na základě současných poznatků je v léčbě LADA stran medikamentózní léčby doporučena spíše kombinovaná antihyperglykemická léčba, především brzké zahájení léčby inzulínem, které vedle metabolické kontroly přispěje i k prodloužení životnosti β -buněk (6). Největší pozitivní dopad bude mít zřejmě u mladších pacientů s vyššími titry GADA. Léčbu inzulínem by měla doplnit intervence životního stylu (diety a pohybové aktivity), zejména tam, kde má z klinického pohledu jasný význam (přítomnost nadváhy, obezity, inzulínové rezistence), popř. další preparáty ovlivňující míru inzulínové rezistence (metformin) a prezervaci β -buněk (viz dále).

Inzulín

Na základě jednotných dat z randomizovaných kontrolovaných studií je časná iniciace léčby inzulínem (i navzdory částečně zachovalé endogenní sekreci inzulínu) považována za optimální léčbu, s níž je možné snadněji dosáhnout cílové glykemické kompenzace a zároveň dlouhodoběji zachovat vlastní sekreci inzulínu (1).

Bylo prokázáno, že pacienti s vyšším titrem GADA dojdou dříve k inzulínové dependenci (15), naopak pacienti s LADA manifestovaným ve vyšším věku mají nižší riziko inzulínové dependence (12). Obě tyto studie tak nastolily otázku, zda je s ohledem na riziko hypoglykemií nutná časná inzulinizace starších pacientů s nízkými hladinami GADA (6).

Inzulínové senzitizery

U pacientů s obezitou a inzulínovou resistencí může být výhodná kombinace inzulínu s metforminem (6). Kontrolované randomizované studie hodnotící účinek samotného metforminu u LADA však k dispozici nejsou (1). Z dalších inzulínových senzitizerů byl u pacientů s LADA zkoumán pouze vliv rosiglitazonu, prokazující potenciální výhody jeho použití pro zachování funkce β -buněk (16). Od jeho užití v léčbě diabetu obecně se však již upustilo pro možné zvýšení kardi-ovaskulárního rizika (17). Výsledek studie nicméně naznačuje možný pozitivní efekt glitazonů obecně, potencionálně tedy i pioglitazonu.

Deriváty sulfonyleurey

Při léčbě deriváty sulfonyleurey (SUR) studie prokázaly progresivní úbytek reziduální produkce inzulínu a zhoršování glykemické kompenzace v porovnání s léčbou inzulínem (18, 19). SUR proto v léčbě LADA nejsou doporučovány.

Obr. 1. Navrhovaný algoritmus diagnostiky LADA

Upraveno podle (1): Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018; 33(2): 147–159.

Inkretiny

Větší variabilitu v léčbě LADA by mohly zprostředkovat inkretiny, které v několika málo studiích prokázaly dobrou efektivitu a schopnost uchování β -buněčné funkce, včetně zmírnění inzulinitidy (na myších modelech s autoimunitním diabetem) (1). Malá randomizovaná kontrolovaná studie s 30 účastníky prokázala lepší schopnost zachovat funkci β -buněk (měřeno koncentrací C-peptidu) po 12 měsících léčby kombinací sitagliptinu a inzulínu než u kontrolní skupiny léčené pouze inzulínem (20). Také linagliptin dokázal v porovnání s glimepiridem zpomalit pokles C-peptidu u pacientů s LADA během dvouletého sledovacího období (21). Post hoc analýzy pěti randomizovaných placebem kontrolovaných studií prokázaly také u saxagliptinu schopnost zlepšit glykemickou kontrolu a sekreci C-peptidu po 24 týdnech (22).

Longitudinální observační studie s 610 pacienty s DM2T hodnotící glykemickou odpověď na přidání GLP-1 receptorových agonistů (exenatidu nebo liraglutidu) k běžné léčbě (38 % pacientů bylo léčeno i inzulinem) zjistila, že u podskupiny těchto pacientů s prokázanou přítomností GADA a/nebo IA2A a nízkou hodnotou C-peptidu nalačno (≤ 250 pmol/l) došlo v porovnání se skupinou pacientů bez těchto autoprotilátek a vyšším C-peptidem k nižšímu poklesu HbA_{1c} (23). Zároveň ale tato léčba umožnila redukovat celkovou denní dávku inzulínu v průměru o 17 % (23). Autoři studie proto usoudili, že stran glykemické kompenzace budou pacienti s LADA profitovat z léčby GLP-1 receptorovými agonisty méně než pacienti s DM2T, nicméně mohou těžit z podpory sekrece inzulínu β -bunškami. Efektivita GLP-1 agonistů se ale může lišit mezi jednotlivými preparáty. Post hoc analýzy tří studií léčby GLP-1 receptorovým agonistou dulaglutidem (v porovnání se sitagliptinem, inzulinem glarginem a placebem v jednotlivých studiích) u pacientů s DM2T a pozitivitou GADA prokázaly naopak během jednoletého sledovacího období srovnatelnou redukci HbA_{1c} jako u pacientů bez GADA, a také zlepšení β -celulární funkce, bez ovlivnění rizika hypoglykemií (24).

Na základě nejnovějších důkazů tedy mohou být inkretiny (DPP4 inhibitory a někteří GLP-1 receptoroví agonisté) u LADA efektivní jako přídatná léčba k inzulínoterapii, pro udržení reziduální sekreční funkce β -buněk (1).

Závěr

LADA představuje klinicky heterogenní typ diabetes mellitus, zahrnující u jednotlivých pacientů jak různý stupeň inzulínové deficiencie, odpovídající různé závažnosti autoimunitního procesu, tak i různou míru inzulínové rezistence. S ohledem na dospělý věk,

zachovalou endogenní inzulínovou sekreci, možnou přítomnost metabolického syndromu či iniciální úspěšnost léčby perorálními antidiabetiky může být klinická diferenciativní diagnostika zejména mezi LADA a DM2T značně komplikovaná. Přitom správná klasifikace typu diabetu umožňuje vedle nasazení optimální léčby také možnost přesnější predikce průběhu onemocnění a rizika vzniku diabetických komplikací nebo cíleného genetického poradenství a gestační péče. Stanovení ostrůvkových autoprotilátek (alespoň GADA, jelikož tyto bývají pozitivní v 90 % případů LADA) u pacientů s diabetem vznikajícím v dospělosti představuje snadný přístup, jak odlišit pacienty s LADA od DM2T. S ohledem na možnou nedostupnost tohoto vyšetření může lékaře na LADA v době diagnostiky upozornit především nižší věk pacientů, nezvýšená (nižší) hladina C-peptidu, popř. absence znaků metabolického syndromu. U již léčených pacientů zařazených mezi DM2T může na LADA upozornit rychlejší progresse onemocnění směrem k inzulínové dependenci, než je u DM2T obvyklé. Odlišení LADA od ostatních typů diabetu je důležité především pro možnost lepší individualizace léčby – především výhody časně iniciace inzulínoterapie (z níž markantně profitují zejména mladší pacienti s vysokými titry GADA) v kombinaci s farmaky umožňujícími prodloužení sekreční funkce β -buněk (tj. protektivním vlivem na β -buněky). Dostupné studie naznačují potenciálně pozitivní účinek gliptinů a některých GLP-1 receptorových agonistů u pacientů s LADA, nicméně jej bude nutné prokázat u širší kohorty pacientů a v delším časovém horizontu. S ohledem na obdobné kardiovaskulární riziko jako u DM2T by měl být přístup k prevenci a léčbě srdečně-cévních chorob u pacientů s LADA stejný jako v případě diabetiků 2. typu.

LITERATURA

- Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2018; 33(2): 147–159.
- Šumnik Z, Průhová Š. LADA and MODY: How do we know them? *Med. Praxi* 2016; 13(1): 26–29.
- Mojto V. Monogénne formy diabetu mellitu a latentný autoimunitný diabetes u dospelých: Monogenic forms of diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults. *Lekársky obzor: HERBA*, 2013, 62(9), 346–349.
- Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Front. Physiol.*, 26 March 2019 | <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00320>
- Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4635–4444.
- Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(11): 674–686.
- Hawa MI, Kolb H, Schloot N et al., Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care* 2013; 36(4): 908–913.
- Yang Z et al. Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group. *Diabetes Care* 1998; 21: 525–529.
- Lampasona V, Petrone A, Tiberti C et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care*. 2010; 33: 104–108.
- Heneberg P, Šimčíková D, Čecháková M et al. Autoantibodies against ZnT8 are rare in Central-European LADA patients and absent in MODY patients, including those positive for other autoantibodies. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2019 Jan; 33(1): 46–52. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018. 10. 004.
- Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 932–938.
- Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, et al. Latent autoimmune diabetes in adults in the United Arab Emirates: clinical features and factors related to insulin-requirement. *PLoS One*. 2015; 10: e0131837.
- Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am*. 2015 Jan; 99(1): 1–16
- Fourlanos S, Perry C, Stein MS et al. A Clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006; 29: 970–975.
- Zampetti S 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; 171, 697–704.
- Zhou Z et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21, 203–208.
- Scheen AJ. Suspension of the commercialization of sibutramine and rosiglitazone in Europe. *Rev Med Liege* 2010; 65 (10): 574–579.
- Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T et al. 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.
- Maruyama, T. et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2115–2121.
- Zhao, Y. 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; 99: E876–E880.
- Johansen OE, Boehm B, Grill V et al. Beta-cell function in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin vs glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind randomized controlled study. *Endocr Rev*. 2012; 33(4 Suppl): SUN-LB1.
- Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R et al. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 289–296.
- Jones AG, McDonald TJ, Shields BM et al. for the PRIBA Study Group. Markers of β -Cell Failure Predict Poor Glycemic Response to GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016 Feb; 39(2): 250–257.
- Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL 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; 20: 1490–1498.