

CZU 616.379-008.64-07-08

**PRINCIPIILE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT  
ÎN DIABETUL LATENT AUTOIMUN AL ADULTULUI (LADA) | PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT  
IN LATENT AUTOIMMUNE DIABETES OF ADULTS (LADA)****Silvia Stratulat, Olga Roman**Catedra de biochimie și biochimie clinică  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova**Autor corespondent:** [silvia.stratulat@usmf.md](mailto:silvia.stratulat@usmf.md)

**Abstract.** LADA is an autoimmune pathology with a slow evolution, which appears and develops for adults. It is an intermediate form of diabetes with features common to type 1 diabetes (TD1) and type 2 diabetes (TD2). The complexity of the pathology is represented by the lack of an optimal management for both diagnosis of LADA and the effective treatment algorithm. LADA is a unique, complex and insufficiently researched pathology, with many uncertain aspects that cannot be attributed to another pathology. The aim of the work is to identify, on early diagnosis, patients susceptible to the disease and institute the correct treatment, which would determine the prevention of complications. As a result of the study it was determined that the diagnostic algorithm used is limited due to the increased costs for testing susceptible patients. The criteria used to identify patients are effective, but errors can be made in the process. It is essential to use a screening for the general population with testing of autoantibodies and the creation of tests that are more accessible in terms of price and difficulty. The treatment is based on the use of oral antidiabetics for the first period of 6-12 months, after which the need to use insuline. Studies and experimental researches are needed to be able to create a therapeutic management and to stop the evolution of the disease. In conclusion, at the moment there is a lack of data on the study of this pathology. The diagnosis is based on the necessary pillars, but it is important to create new and efficient rapid tests for the screening of the disease and an updated algorithm. The treatment has gaps and is not enough to stop the progression of the disease. The discovery of new treatment techniques would solve the pathology control, and the individualized management could be an optimal solution for a good LADA control.

**Key words:** LADA, GADA, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, diagnosis, treatment;

**Rezumat.** Diabetul autoimun latent al adultului (LADA) este o patologie autoimună cu o evoluție lentă, ce apare și se dezvoltă la adult. Este prezentat ca o formă intermediară a diabetului, cu caracteristici comune diabetului zaharat de tip 1 (DZ tip 1) și diabetului zaharat de tip 2 (DZ tip 2). Complexitatea patologiei este reprezentată de lipsa unui management optim atât pentru diagnosticul LADA, dar și a algoritmului de tratament eficient. Actualmente, LADA este o patologie unică, complexă și insuficient cercetată, având multe aspecte incerte dar care nu pot fi atribuite altei patologii. Scopul lucrării a fost identificarea celor mai sensibili indici în diagnosticul precoce LADA și descrierea principiilor de tratament, ceea ce ar determina prevenirea apariției complicațiilor. În rezultatul studiului s-a determinat că algoritmul de diagnostic utilizat este limitat din cauza costurilor crescute pentru testarea pacienților susceptibili la boală. Criteriile utilizate pentru identificarea bolnavilor sunt eficiente însă pot fi comise erori la identificare. Este primordială utilizarea unui screening pentru populația generală cu testarea autoanticorpilor și crearea unor teste mai accesibile ca preț dar și ca dificultate de realizare. Tratamentul are la bază utilizarea antidiabeticelor orale pentru prima perioadă de 6-12 luni, ulterior apare necesitatea utilizării insulinei. Sunt necesare studii, cercetări experimentale pentru a putea crea un management terapeutic și pentru a stopa evoluția bolii. În concluzie la moment există o insuficiență a datelor despre studiul acestei patologii. Pentru diagnostic se cunosc pilonii necesari, însă este important crearea unor teste rapide noi și eficiente pentru screening-ul bolii și necesitatea unui algoritm actualizat. Tratamentul prezintă lacune și nu este suficient pentru a stopa evoluția bolii. Descoperirea unor noi tehnici de tratament ar soluționa controlul patologiei, iar managementul individualizat ar putea fi o soluție optimă pentru un control bun LADA.

**Cuvinte cheie:** LADA, GADA, diabet zaharat tip1, diabet zaharat tip 2, diagnostic, tratament;

**INTRODUCERE**

Diabetul autoimun latent al adultului (LADA) reprezintă o patologie eterogenă, cu o variabilitate

genetică și fenotipică înaltă. LADA cuprinde caracteristici comune diabetului zaharat de tip 1 și tip 2. Complexitatea patologiei constă în lipsa datelor

certe de identificare a pacienților susceptibili bolii și problema diferențierii LADA de diabetul zaharat de tip 1 și cel de tip 2.

Potrivit Immunology of Diabetes Society (IDS), pacienții diagnosticați cu LADA sunt definiți prin vârsta adultă de debut (>30 de ani) și independența de insulină timp de cel puțin 6 luni după diagnostic plus pozitivitatea pentru autoanticorpi circulanți de celule insulare, indiferent de titru, specificitatea numărului sau a epitropului. Cu toate acestea, definiția exactă a LADA este încă în dezbateri și nu sunt disponibile în prezent ghiduri clare de diagnostic. Astfel, populația definită ca având LADA este extrem de eterogenă ca caracteristici genetice, fenotipice și imunologice, prezentând o variabilitate extinsă în rata de distrugere a celulelor  $\beta$  pancreatice, rezistența la insulină și autoimunitatea, probabil datorită diferențelor de factori genetici și imunitari.

Actualitatea temei se manifestă prin necesitatea abordării comprehensive pentru a determina un algoritm optim orientat spre reducerea progresiei procesului autoimun cu distrugerea celulelor  $\beta$  pancreatice, o evaluare individualizată a fiecărui pacient cât mai precoce, ceea ce ar determina o evoluție favorabilă a bolii și apariția tardivă a modificărilor metabolice. Depistarea pacienților cu LADA este cel mai important pas pentru a realiza o abordare terapeutică optimă și unica metodă de a diminua evoluția bolii. La momentul actual LADA este într-un stadiu de cercetare atât pentru a determina metodele de diagnostic, a elabora un set de criterii utile, specifice și acceptate în identificarea maladiei cât și pentru stabilirea unei strategii de tratament cu scop de minimizare a ratei de apariție a complicațiilor specifice bolii. Importanța subiectului se manifestă și prin a realiza o claritate pentru societatea medicală mondială cu privire la elaborarea algoritmului de diagnostic corect LADA [4].

## SCOPUL LUCRĂRII

Identificarea celor mai sensibili indici în diagnosticul precoce LADA și descrierea principiilor de tratament, ceea ce ar determina prevenirea apariției complicațiilor.

## MATERIALE ȘI METODE

S-au utilizat materiale din literatura de specialitate, articole științifice de profil. Materialele studiate cuprind articole și alte tipuri de publicații științifice din bazele de date PubMed, Google Scholar, NCBI și

ScienceDirect. Pentru o căutare mai eficientă au fost utilizate următoarele cuvinte cheie: LADA, GADA, DZ tip1, DZ tip 2, diagnostic, tratament. Metodele sunt: cercetare, analiză și sinteză prin care s-au realizat constatările și concluziile la acest subiect.

## REZULTATE

LADA prezintă o patologie complexă, recunoscută recent ca fiind un proces unic de boală cu mari dificultăți în stabilirea diagnosticului corect, ceea ce necesită reglementarea promptă a unui management corect și acceptat de societatea medicală mondială. În anul 2020 un grup de experți au analizat cei mai sensibili indici în diagnosticul LADA și au realizat în acest scop o strategie, care cuprinde și criteriile de identificare a pacienților susceptibili bolii [3].

Caracteristicile generale LADA sunt următoarele:

- vârsta >30 ani;
- istoric familial sau personal de autoimunitate;
- frecvența redusă a sindromului metabolic în comparație cu diabet zaharat de tip2- homa mai scăzută, tensiunea arterială și hdl normal în comparație cu diabet zaharat de tip 2;
- nu există diferențe specifice bolii în rezultatele cardiovasculare între pacienți lada și cei cu diabet zaharat de tip 2;
- nivelul peptidei c scade mai lent decât în diabet zaharat de tip 1;
- pozitivitatea pentru gada ca cel mai sensibil marker, alți autoanticorpi mai puțin frecvenți: ica, ia-2, znt8a, tetraspanin 7;
- lipsa necesității de insulină la debutul bolii.

Totuși, rata de diagnostic greșit în rândul pacienților cu LADA rămâne a fi de 5-10 %. Pacienții LADA sunt diagnosticați inițial cu diabet zaharat (DZ) de tip 2. Totodată, în scopul eliminării lacunelor în stabilirea diagnosticului, pentru confirmarea diagnosticului LADA, este necesar de a testa autoanticorpii la toți pacienții cu DZ de tip 2. Actualmente pentru identificarea pacienților LADA se indică testul pentru autoanticorpi, dar doar dacă pacienții sunt suspecti, adică cei cu IMC normal sau scăzut, însă cei obezi sau supraponderali sunt asociați direct DZ de tip 2 fără a fi supuși testelor imunologice [13]. Cu toate acestea există dovezi ce indică o anumită rată a patologiei la pacienți cu IMC înalt [18]. Astfel, Pieralice și coaut. au propus un algoritm diagnostic al pacienților cu LADA și au evidențiat principalele criterii de diferențiere a acestora de DZ tip 2, redate în

figura 1 [13]. O tactică corectă în diagnostic ar cuprinde testarea nu doar al autoanticorpilor dar și a peptidei C la pacienții recent diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2 [12].

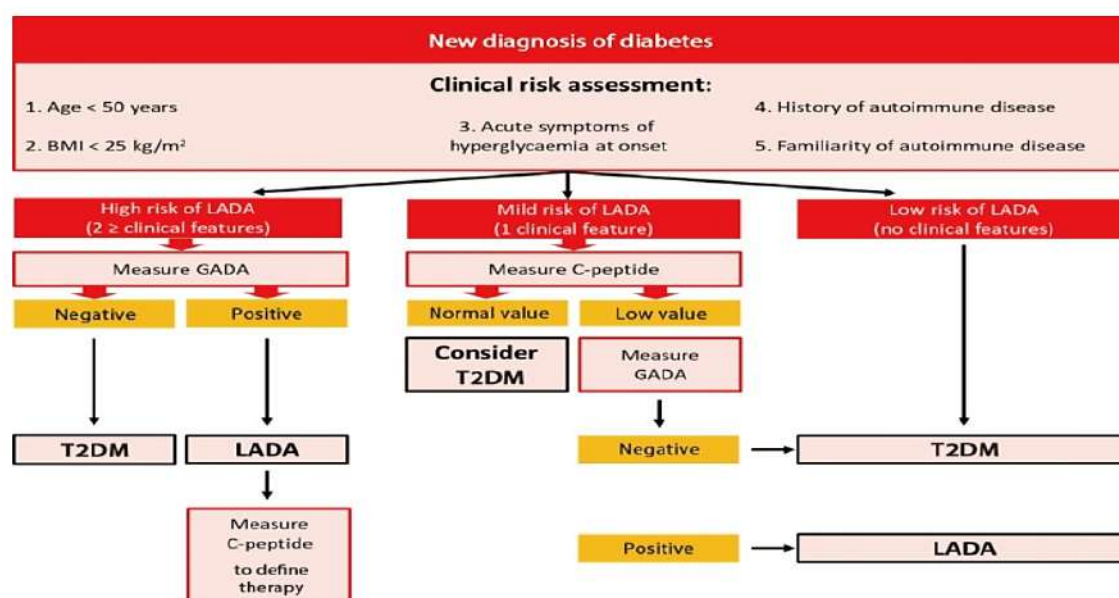


Figura 1. Algoritm propus pentru diagnosticarea diabetului autoimun latent la adulți (LADA) față de diabetul zaharat de tip 2 (T2DM) [13]

Autorii au subliniat importanța determinării criteriilor clinice pentru diagnosticul LADA: astfel cei ce au prezentat două sau mai multe caracteristici au avut o sensibilitate de 90% și o specificitate de 71%; pe când pacienții cu un scor de risc mai mic de doi, au avut valoarea predictivă negativă pentru diagnosticul LADA de 99 % [5].

Cu toate că la momentul actual nu există un ghid pentru managementul LADA, mai multe studii au relevat importanța deosebită a elucidării markerilor diagnostici pentru a semnală debutul patologiei. Depistarea cât mai precoce a pacienților cu LADA este cel mai important pas pentru a realiza o abordare terapeutică optimă și unica metodă de a diminua evoluția procesului autoimun și de a asigura funcția celulelor  $\beta$ .

#### AUTOANTICORPII SPECIFICI PENTRU LADA.

În prezent, pentru diagnosticul LADA se descriu un set de markeri reprezentați de autoanticorpii: ICA, GADA, IAA, IA-2A, ZnT8A. Primul autoanticorp seric pentru LADA a fost ICA. Din cauza dificultății standardizării testului specific nu s-a regăsit utilizarea acestuia în clinică. GADA (decarboxilaza acidului glutamic) se consideră cel mai sensibil parametru imunitar în diagnosticul LADA, fiind asociat cu gradul de destrucție a insulelor pancreatice și respectiv progresia bolii. Un nivel ridicat GADA la pacienți indică previziunea necesității de insulină în scurt timp. S-a demonstrat că titru ridicat GADA crește sugestiv evoluția bolii spre necesitatea administrării de insu-

lină la pacienții cu LADA din cauza afectării celulelor  $\beta$  pancreatice [16]. Autorii susțin că titru GADA este markerul ce ne indică perioadă optimă pentru intervenție, mai ales la cei cu niveluri ridicate, unde se poate interveni prin indicația precoce a insulinei și reducerea în așa mod a insuficienței celulelor  $\beta$ . Pacienții pot fi identificați pozitivi GADA, chiar după 10-20 ani. Testele cu radioligand pentru insulițe s-au dovedit a fi cele mai utile dintre testele de autoanticorpi insulare [11].

Se cunoaște că prezența de GAD65 trunchiat N-terminal este mai frecvent corelat cu fenotipul clinic și necesitatea de insulină mai rapidă în comparație cu prezența GAD65 complet. Un studiu de cohortă a evaluat prezența autoanticorpilor GAD 65 trunchiați N-terminal (aa 96-585) (t-GADA) comparativ cu GAD65 de lungime completă (f-GADA) la pacienții adulți diabetici, cu fenotipuri clinice fluctuante. Conform studiului pacientul cu f-GADA și cei cu t-GADA pozitivi au avut fenotipul clinic analog și s-au diferențiat de diabetul zaharat de tip 2. S-a constatat că participanții cu f-GADA pozitivi și t-GADA negativi au avut fenotipul clinic asemenea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 [1].

În algoritmul de diagnostic LADA au fost incluși și alți autoanticorpi, precum ZnT8A. A fost demonstrat că acest autoanticorp este mai puțin frecvent la pacienții cu LADA decât GADA. Astfel, detectarea în asociere a GADA și IA-2A au avut o prevalență de 7,58 % în populația chineză, dar aprecierea ZnT8A combinat cu GADA au raportat o frecvență mai mare

de 8,62 %. (8). În studiul Action, LADA 7, pentru populația europeană s-a determinat prevalența de 18-24 % pentru IA-2A și ZnT8A [7]. În studiile chineze pacienții cu GADA pozitivi au fost de 67 %, iar 33% dintre pacienții cu LADA au prezentat IA-2A, ZnT8A, IAA. În studiul NIRAD 4 în populația italiană din cei cu patologia LADA s-a estimat că 18,6% aveau IA-2A și ZnT8A [14].

## PEPTIDA C

Rolul peptide C în diagnosticul LADA este incontestabilă, s-a stabilit că acest marker lipsește la pacienții cu DZ de tip 1, este la valori normale sau înalte pentru DZ de tip 2 și la valori scăzute pentru LADA, dar totuși detectabile în momentul testării. S-a dovedit că niveluri de peptide C stimulate prin teste de toleranțe postprandial sunt mai mari pentru pacienții LADA decât pentru cei cu DZ de tip 1(7). Peptida C ca marker de producție endogenă de insulină poate fi cost mai eficientă și poate servi ca o metodă de screening acceptabilă pentru identificarea pacienților LADA. Totodată, testarea autoanticorpilor poate fi determinată doar la pacienții cu peptida C scăzută [13].

Peptida C trebuie măsurată luând în considerație și nivelul glucozei serice. Totodată, în dependență de nivelul peptide C, pacienții pot fi repartizați în 3 grupe:

- Peptida C < 0,3nmol/L - sunt caracteristice pacienților cu DZ tip 1. În caz că aceste valori sunt depistate la debutul bolii este recomandată terapia cu insulină, iar în caz de detectare a acestora pe parcursul evoluției bolii - se aplică insulină multiplă.
- Peptida C  $\geq 0,3$  și  $\leq 0,7$  nmol/L, pacienți din „zona gri” - li se recomandă utilizarea medicamentelor hipoglicemice - algoritm modificat de Asociația Americană de Diabet (ADA) și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD). Aceasta are ca scop preîntâmpinarea apariției efectului de destrucție celulelor  $\beta$ .
- Peptida C  $0,7 > \text{nmol/L}$ , sunt caracteristice pacienților cu DZ tip 2. Se recomandă algoritmul ADA/EASD [3].

### Principii de tratament

Prevalența LADA constituie în medie 10% din populația totală cu diabet. Totuși managementul terapeutic este mult mai puțin studiat comparativ cu cel utilizat la pacienții cu DZ tip 1 sau tip 2. În scopul clarificării strategii terapeutice în LADA, în anul 2020 a fost creat un grup de experți au analizat studiile clinice existente și au determinat o abordare a tratamentului pentru pacienții cu LADA, prezentate în figura 2 [3].

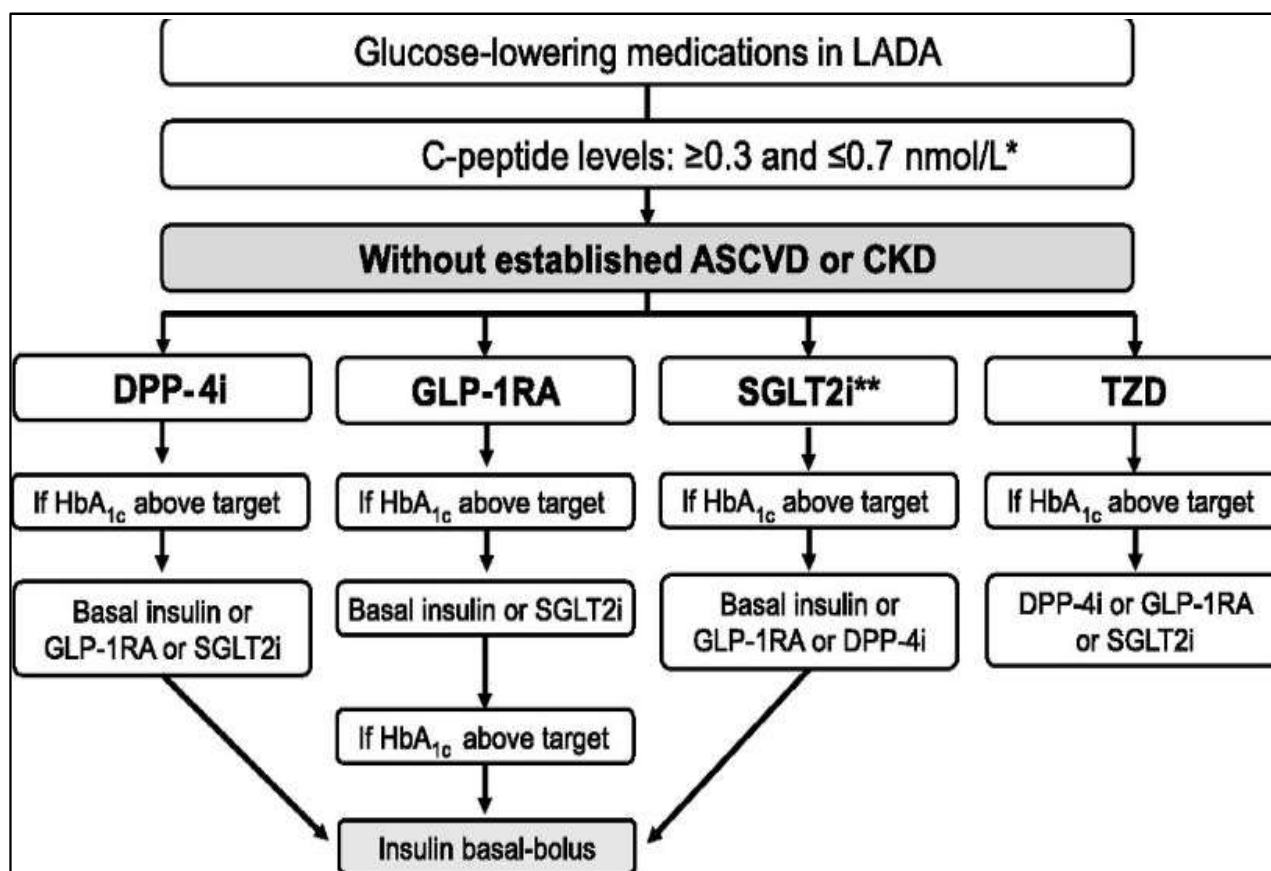
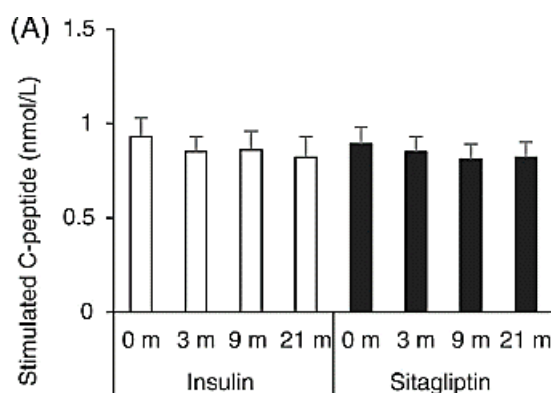


Figura 2. Algoritm terapeutic propus de un grup de experți.

*Legendă:* DPP-4i- inhibitorii de peptidil peptidazei IV; GLP-1RA- agonist al receptorului peptide asemănătoare glucagonului 1; SGLT2i- inhibitorii contranportor-2 de sodiu/glucoză; TZD- tiazolidinedionele; ASCVD- boala cardiovasculară aterosclerotică; CKD- boală cronică de rinichi.

Noi abordări farmacologice, cu scop de menținere a funcției celulelor  $\beta$  în LADA, au pus în evidență utilizarea unor medicamentelor comune, folosite și pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2. Acestea includ în special inhibitorii dipeptidil peptidazei- IV (DPP-4i.), peptida asemănătoare glucagonului 1 (GLP-1RA) [13].

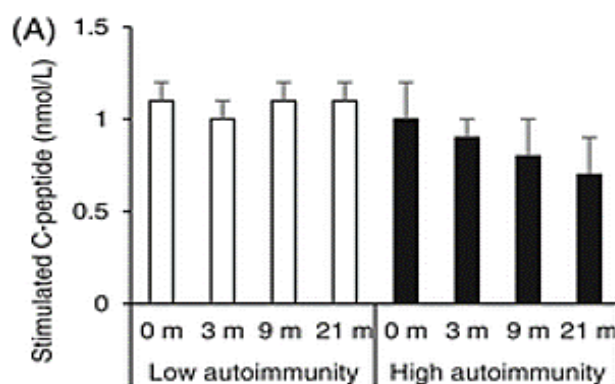
DPP-4i reprezintă medicația antidiabetică orală utilizată pe larg la pacienții cu DZ de tip 2. Numeroase studii au determinat impactul DPP-4i pentru celulele pancreatice  $\beta$  în LADA. DPP-4i își exercită funcția de protecție a insulelor pancreatice prin influența asupra incretinelor endogene, asupra peptidei-1 asemănătoare glucagonului și asupra polipeptidului gastric inhibitor, astfel determinând secreția de insulină [6]. A existat o dezbatere permanentă în alegerea tacticii de tratament pentru LADA, tratarea cu diabetice orale sau cu insulină. Pentru a clarifica acest subiect a fost realizat un studiu randomizat cu o durată de 21 de luni. A fost comparat tratamentul cu insulină și tratamentul inițiat cu DPP-4i. Astfel, pentru a urmări acțiunea preparatului asupra funcției celulelor  $\beta$ , s-a dozat nivelul peptidei C (ce a fost stimulat cu glucagon (în momentul începerii studiului, după 3, 9 și 21 luni (figura 3).



**Figura 3. Modificarea nivelului peptidei C stimulate cu glucagon la pacienți tratați cu insulină și la pacienți tratați cu sitagliptin [6].**

Conform datelor obținute, autorii nu au putut determina mari diferențe între cele două tipuri de tratamente pe parcursul a 21 de luni asupra gradului de deteriorare a celulelor  $\beta$  pancreatice. Totuși, în ambele loturi s-a observat o scădere evidentă a nivelului peptidei C pentru pacienții care au avut markerii autoimunității înalt majorați, ceea ce explică o

distrugere mai mare a celulelor  $\beta$  la acești pacienți, reprezentate în figura 4 [6].



**Figura 4. Modificarea nivelului peptidei C în dependență de gradul de manifestare a autoimunității.**

Un grup de autori și-au propus tratamentul combinat a pacienților LADA. Astfel au fost create două loturi de pacienți urmăriți pe parcursul a 12 luni: în primul lot au fost incluși pacienții tratați cu insulină și sitagliptin; în lotul 2 – tratați doar cu insulină. În concluzie s-a evidențiat rolul preparatului sitagliptin. Grupul ce a primit tratamentul combinat au prezentat menținerea funcției celulelor  $\beta$  pancreatice, spre deosebire de grupul de pacienți la care a fost administrată doar insulina în monoterapie [17].

### GLP-1

Mai multe studii au raportat rolul major pe care îl deține GLP-1 în compensarea semnalizării defecte a insulinei, dar și efectul său benefic asupra expresiei ciclinelor, ce promovează proliferarea celulelor  $\beta$  pancreatice. Noile descoperiri descriu implicarea GLP-1 în prevenirea apoptozei  $\beta$  celulare prin interacțiunea GLP-1 cu proteinele: homeobox 1 pancreatice și duodenale (PDX-1), a proteinei de legare a AMPc- protein kinazei A (PKA), care au acțiuni de transactivare a insulinei. S-a determinat ipoteza că GLP-1 protejează insulele pancreatice, prin inactivarea citokinelor implicate în apoptoza celulelor  $\beta$ . Toate aceste concluzii sunt extrem de importante pentru stabilirea strategiei de tratament pentru persoanele care prezintă toleranță scăzută la glucoză sau manifestă activitate defectuoasă a insulinei, inclusiv a persoanelor cu LADA [9].

Tiazolidindionele (TZD) sunt agonisti ai receptorilor nucleari (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) gama, care controlează expresia a numeroase gene ce intervin în insulinorezistență și chiar în insulinosecreție. PPAR gama este regulatorul principal al funcției adipocitelor și al homeostaziei lipidice sistemice. S-a determinat că manifestă acțiune antiin-

flamatoare asupra celulelor  $\beta$  și prin acest mecanism determină o supraviețuire a celulelor pancreatice în perioadă independentă de insulină la pacienții LADA [15]. Acțiunea antiinflamatoare este dovedită prin studiul lui Brooks-Worrell, care a demonstrat că rosiglitazona a redus nivelurile IFN- $\gamma$  și IL-12 produse de celulele T, concluzionând că rosiglitazona poate micșora insulina prezentă la pacienții cu LADA [2]. Unele studii realizate în China au demonstrat că rosiglitazona utilizată în monoterapie sau combinată cu insulina a avut un impact pozitiv asupra celulelor  $\beta$  prin menținerea constată a nivelului peptidei C la pacienții cu LADA. În pofida tuturor beneficiilor a fost descoperit apariția unor riscuri cardiovasculare, ceea ce a limitat utilizarea preparatului la pacienții cu patologia LADA [15].

## CONCLUZIE

Algoritmul elaborat și utilizat cu rolul de a determina cât mai facil indivizii cu riscul instalării patologiei LADA constă în identificarea cel puțin a două criterii clinice menționate anterior, ulterior se testează autoanticorpii GADA și ultima etapă este determinarea titrului peptidei C.

Au fost realizate mai multe studii prin care s-a demonstrat rolul incontestabil a markerului GADA.

Peptida C este un indicator cert al bolii. Se utilizează frecvent titru peptidei C pentru a demonstra asocierea LADA la diabetul zaharat de tip 1 sau diabet zaharat de tip 2.

De o importanță deosebită este alegerea unui tratament optim pentru pacienții diagnosticați cu LADA, pentru a stopa evoluția bolii, pentru a ameliora simptomele bolii și calitatea vieții. Conform literaturii de specialitate se identifică utilizarea în tratamentul LADA a antidiabeticelor orale, cel puțin prima jumătate de an de la depistarea diagnosticului, apoi apare necesitatea utilizării insulinei. Până în prezent nu a fost găsită o grupă de medicamente comună pentru toți pacienții cu LADA, dar se consideră de elecție:

- DPP-4i- inhibitorii dipetidil peptidazei IV;
- GLP-1RA- agonistul receptorului peptidei asemănătoare glucagonului 1;
- TZD- tiazolidindionele.

Ca concluzie generală putem conchide că la moment există o insuficiență a datelor despre studiul acestei patologii. Pentru diagnostic se cunosc pilonii necesari, însă este important crearea unor teste rapide noi și eficiente pentru screeningul bolii și necesitatea unui algoritm actualizat. Tratamentul prezintă lacune și nu este suficient pentru a stopa evoluția bolii. Descoperirea unor noi tehnici de tratament ar soluționa controlul patologiei, iar managementul

individualizat ar putea fi o soluție optimă pentru un control bun LADA.

## BIBLIOGRAFIE

1. Achenbach P., Hawa Ml. Autoantibodies to N-terminally truncated GAD improve clinical phenotyping of individuals with adult-onset diabetes: Action LADA 12. In: *Diabetologia*, 2018, nr.61(7), pp.1644-1649. doi: 10.1007/s00125-018-4605-3.
2. Brooks-Worrell BM., Palmer JP. Attenuation of islet-specific T cell responses is associated with C-peptide improvement in autoimmune type 2 diabetes patients. In: *Clinical and Experimental Immunology*, 2013, nr. 171(2), pp.164-70. doi: 10.1111/cei.12012.
3. Buzzetti R., Tuomi T. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement from an International Expert Panel. In: *Diabetes*, 2020, nr.69(10), pp.2037-2047. doi: 10.2337/dbi20-0017.
4. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. In: *Frontiers in Physiology*, 2019, nr.10, pp.320, doi: 10.3389/fphys.2019.00320.
5. Frazier AR. Correct Diabetes Diagnosis and Treatment Allows Sailor to Remain on Active Duty. In: *Military Medicine*, 2020, nr.185(9-10), pp. e1843-e1846. doi: 10.1093/milmed/usaa012.
6. Hals IK., Fiskvik Fleiner H. Investigating optimal  $\beta$ -cell-preserving treatment in latent autoimmune diabetes in adults: Results from a 21-month randomized trial. In: *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2019, nr.21(10), pp.2219-2227. doi: 10.1111/dom.13797.
7. Hernandez M., Mollo A. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. In: *BMC Endocrine Disorders*, 2015, nr. 15:1. doi: 10.1186/1472-6823-15-1.
8. Huang G., Xiang Y. Zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) could help differentiate latent autoimmune diabetes in adults (LADA) from phenotypic type 2 diabetes mellitus. In: *Diabetes/ Metabolism research and reviews*, 2013, nr.29(5), pp. 363-8. doi: 10.1002/dmrr.2396.
9. Kawamori D., Shirakawa J. GLP-1 signalling compensates for impaired insulin signalling in regulating beta cell proliferation in  $\beta$ IRKO mice. In: *Diabetologia*, 2017, nr.60(8), pp.1442-1453. doi: 10.1007/s00125-017-4303-6.
10. Laugesen E., Østergaard JA. Latent autoim-

- mune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. In: *Diabet Medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 2015, nr.32(7), pp.843-52, doi: 10.1111/dme.12700.
11. Liao Y., Xiang Y. Diagnostic criteria of latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a review and reflection. In: *Frontiers of Medicine*, 2012, nr.6(3), pp.243-7. doi: 10.1007/s11684-012-0201-y. Epub 2012 Jul 28.
  12. Park Y., Wintergerst KA. Clinical heterogeneity of type 1 diabetes (T1D) found in Asia. In: *Diabetes /Metabolism Research and Reviews*, 2017, nr. 33(7). doi: 10.1002/dmrr.2907.
  13. Peralice S., Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. In: *Diabetes & Metabolism Journal*, 2018, nr.42(6), pp.451-464. doi: 10.4093/dmj.2018.0190.
  14. Silko YV., Nikonova TV. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA): The informative value of autoantibodies. In: *Terapevticheskii Arkhiv*, 2016, nr.88(10), pp.42-45. Russian. doi: 10.17116/terarkh2016881042-45.
  15. Yin W., Luo S. Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on  $\beta$ -cell protection and therapy. In: *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2022, nr. 13:959011. doi: 10.3389/fendo.2022.959011. (83)
  16. Zampetti S., Campagna G. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7). In: *European Journal of Endocrinology*, 2014, nr.171(6), pp.697-704. doi: 10.1530/EJE-14-0342.
  17. Zhao Y., Yang L. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains  $\beta$ -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014, nr.99(5), pp. E876-80. doi: 10.1210/jc.2013-3633.
  18. 25 Hawa MI, Kolb H, Schloot N et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. In: *Diabetes Care*. 2013, nr.36(4), pp. 908-13. doi: 10.2337/dc12-0931

#### ID-UL ORCID AL AUTORULUI

Silvia Stratulat

<https://orcid.org/0000-0003-0985-307X>