

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP LADA

Nguyễn Thị Thu Mai, Trần Hữu Dàng
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định đặc điểm lâm sàng của đái tháo đường typ LADA ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường không thừa cân và béo phì. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang ở 156 bệnh nhân đái tháo đường không thừa cân và béo phì. Dữ liệu lâm sàng đã ghi nhận và một mẫu máu được lấy để đo tự kháng thể chống lại glutamic acid decarboxylase (GADAb). **Kết quả:** Có 30 bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường typ LADA ở 156 bệnh nhân đái tháo đường không thừa cân và béo phì. Các bệnh nhân đái tháo đường typ LADA có một số đặc điểm lâm sàng như tuổi khởi phát sớm, BMI thấp hơn, thời gian đáp ứng thuốc viên ngắn hơn, tỉ lệ phụ thuộc insulin cao hơn nhóm đái tháo đường typ 2. **Kết luận:** Trong thực hành lâm sàng có thể xem các đặc điểm như đái tháo đường ở người gầy, thời gian đáp ứng thuốc viên ngắn làm tiêu chí sàng lọc đối tượng nguy cơ cao làm xét nghiệm kháng thể kháng GAD, để chẩn đoán sớm đái tháo đường typ LADA trong số các bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Từ khóa: Đái tháo đường tự miễn khởi phát muộn ở người lớn, đái tháo đường typ LADA

Abstract

CLINICAL CHARACTERISTICS OF LATENT-ONSET TYPE-2 DIABETES MELLITUS (LADA)

Nguyen Thi Thu Mai, Tran Huu Dang
Hue University of Medicine and Pharmacy

Objective: To determine clinical characteristics of LADA in non overweight and obesity population of diabetic patients. **Materials and methods:** A cross-sectional study in 156 non overweight and obesity population of diabetic patients. Clinical data were obtained and a blood sample taken to measure autoantibodies glutamic acid decarboxylase antibodies (GADAb). **Results:** There were 30 patients who were diagnosed LADA in 156 non overweight and obesity diabetic case. LADA patients have certain clinical characteristics such as earlier age of onset, lower BMI, tablets response time is shorter, insulin dependency rate is higher than the group of type 2 diabetes. **Conclusion:** In clinical practice we may use characteristics such lean diabetes, short-term Oral Hypoglycemic Agent Responsiveness, as a criterion for screening high-risk subjects for anti-GAD antibody testing, to diagnose Latent-onset type-2 diabetes mellitus (LADA) in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: Latent-onset type-2 diabetes mellitus (LADA)

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) typ LADA còn gọi là đái tháo đường typ 1,5, là một typ đái tháo đường có tính chất tự miễn như đái tháo đường typ 1, đặc trưng với quá trình hủy hoại tế bào beta của tụy nội tiết nhưng khởi phát bệnh ở người lớn trưởng thành, bệnh tiến triển chậm đến lúc phụ thuộc insulin gần như hoàn toàn. Đặc điểm nổi bật của ĐTĐ typ LADA là chức năng tế bào beta của tụy nội tiết tại thời điểm chẩn đoán còn khá tốt nên đường huyết kiểm soát tốt bằng chế độ ăn kiêng, tập thể dục và thuốc viên hạ đường huyết nhưng nhanh chóng lệ thuộc insulin

sau vài năm, vì vậy dễ chẩn đoán nhầm với ĐTĐ typ 2, nếu không làm thêm xét nghiệm tìm kháng thể kháng GAD và ICA thì khó chẩn đoán xác định.

Hiện tại ở nước ta việc xác định thể ĐTĐ typ LADA chưa được chú trọng, đặc biệt ở những bệnh nhân ĐTĐ lớn tuổi. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định đặc điểm lâm sàng ĐTĐ typ LADA ở bệnh nhân ĐTĐ ở tuổi trưởng thành, nhằm tìm ra các đặc điểm lâm sàng giúp sàng lọc, tầm soát đái tháo đường typ LADA.

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định đặc điểm lâm sàng đái tháo đường typ LADA ở trong số bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ ở tuổi trưởng thành.

- Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Thị Thu Mai, email: maithunguyen72@yahoo.com.vn
- Ngày nhận bài: 10/8/2017; Ngày đồng ý đăng: 6/12/2017; Ngày xuất bản: 05/1/2018

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

156 bệnh nhân đái tháo đường, tại phòng khám nội tiết và nhập viện tại khoa nội tổng hợp - nội tiết Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Đây là phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, với cách chọn mẫu là mẫu thuận lợi nên có cỡ mẫu $N \geq 100$ bệnh nhân.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân đủ các điều kiện sau:

- Đái tháo đường được chẩn đoán theo tiêu chuẩn ADA 2015.

- Tuổi phát hiện bệnh ≥ 35 tuổi.

2.2.2 Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không đưa vào nghiên cứu những bệnh nhân ĐTĐ có tuổi khởi phát bệnh < 35 tuổi.

2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ theo ADA 2015 [1]

- Có triệu chứng lâm sàng của tăng đường huyết bao gồm: tiểu nhiều, uống nhiều, khát nước, sụt cân không giải thích được, kèm với nồng độ đường huyết tương bất kỳ trong ngày ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).

- Hoặc đường huyết tương lúc đói (sau 8 giờ nhịn đói) ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l).

- Hoặc đường huyết tương 2 giờ sau uống 75g đường ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol).

- HbA1C $\geq 6,5\%$.

2.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường týp LADA

Chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán được một số tác giả sử dụng để nghiên cứu là: Khởi phát bệnh ĐTĐ ở tuổi trưởng thành và có hiện diện kháng thể kháng đảo tụy [4], [7]. Chẩn đoán đái tháo đường týp LADA khi bệnh nhân có đủ 2 tiêu chuẩn sau:

(1) Khởi phát bệnh ĐTĐ ở tuổi trưởng thành (≥ 35 tuổi).

(2) Có kháng thể kháng GAD dương tính.

2.5. BMI

Đo trọng lượng cơ thể: Dùng cân bàn có gắn thước đo chiều cao, độ chính xác đến 0,1 kg.

Đo chiều cao cơ thể (bằng thước đo gắn với cân): tư thế đứng thẳng, hai gót chân chụm lại hình chữ V, đi chân trần, đảm bảo bốn điểm trên cơ thể: cằm, xương vai, mông, gót chân chạm mạnh vào thước đo, độ chính xác đến 1mm.

2.6. Vòng bụng

Chẩn đoán béo phì dạng nam theo tiêu chuẩn WHO.

Kết quả: Một người được chẩn đoán béo phì vùng bụng khi số đo vòng bụng của nam ≥ 90 cm và nữ ≥ 80 cm theo tiêu chuẩn WHO.

2.7. Định lượng nồng độ kháng thể kháng GAD trong huyết tương

Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng Phương pháp ELISA (miễn dịch huỳnh quang), với thuốc thử là Isletest-GAD của BIOMERICA trên máy Evolis của hãng Bio-Rad để phát hiện kháng thể kháng GAD ở bệnh nhân ĐTĐ.

- Phương pháp tiến hành:

Lấy 2ml máu tĩnh mạch cho vào ống nghiệm có hạt (màu đỏ), sau đó sử dụng máy tách huyết thanh ra bằng cách ly tâm. Mẫu huyết thanh có thể dự trữ ở $2-8^{\circ}\text{C}$. Nếu mẫu huyết thanh không thể phân tích trong vòng 24 giờ thì giữ ở âm 20°C . Chú ý mang tất cả các thuốc thử và mẫu huyết thanh đến phòng có nhiệt độ 25°C trước khi làm xét nghiệm, quá trình này gồm tổng cộng 13 bước. Nhiệt độ ủ là $25^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$, nếu nhiệt độ ủ thay đổi lớn hơn $\pm 10^{\circ}\text{C}$ thì có thể ảnh hưởng kết quả. Mỗi lần rửa tốt nhất là rửa 3 lần với 0,3ml dung dịch rửa. Máy quang phổ sẽ đo ở bước sóng 405 nm.

- Kết quả: Nồng độ kháng thể GAD $> 1,05$ Unit/ml là dương tính.

Nồng độ kháng thể GAD < 1 Unit/ml là âm tính.

Nồng độ kháng thể GAD 1-1,05 là trung gian, phải định lượng lại kháng thể kháng GAD lại một lần nữa (theo tiêu chuẩn của thuốc thử là Isletest-GAD của BIOMERICA trên máy Evolis của hãng Bio-Rad).

- Độ nhạy: 85%.

- Độ đặc hiệu: 87%.

2.8. Phương pháp thống kê

Dữ liệu được xử lý bằng chương trình SPSS Version 13.0.

Kiểm định sự khác biệt các tỉ lệ bằng phép kiểm chi bình phương. Sự khác biệt các trị số trung bình bằng T-test. $P < 0,05$ xem là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 156 trường hợp trong mẫu nghiên cứu. Trong đó có 30 trường hợp kháng thể kháng GAD dương tính, được chẩn đoán là đái tháo đường týp LADA, 126 trường hợp kháng thể kháng GAD âm tính, chúng tôi xem như là đái tháo đường týp 2.

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu**Bảng 3.1.** Tuổi và BMI

Biến số	Trung bình	Lớn nhất	Nhỏ nhất
Tuổi (năm)	59,29 ± 13,92	89	35
Tuổi phát hiện bệnh (năm)	54,56 ± 13	89	35
BMI (max) (kg/m ²)	22,58 ± 3,03	29,99	14,8
BMI (hiện tại) (kg/m ²)	19,87 ± 2,16	24	14,45

Bảng 3.2. Tiền sử về bệnh tự miễn

Tiền sử về bệnh tự miễn	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Có bệnh tự miễn (Basedow)	2	1,3
Không có bệnh tự miễn	154	98,7
Tổng	156	100,0

Bảng 3.3. Tiền sử gia đình bệnh ĐTĐ

Tiền sử gia đình có người bệnh ĐTĐ (thế hệ I)	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Có tiền sử bệnh ĐTĐ	49	31,4
Không có tiền sử bệnh ĐTĐ	107	68,6
Tổng	156	100

Bảng 3.4. Vòng bụng

Vòng bụng (cm)	Trung bình
Nam	80,56 ± 7
Nữ	79,52 ± 5,31

Bảng 3.5. Tỉ lệ Đái tháo đường tít LADA và tít 2

ĐTĐ	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Đái tháo đường tít LADA	30	19,23
Đái tháo đường tít 2	126	80,77
Tổng	156	100,0

3.2. Đặc điểm lâm sàng giữa hai nhóm

Bảng so sánh 02 nhóm đái tháo đường tít LADA và nhóm đái tháo đường tít 2.

Bảng 3.5. So sánh 02 nhóm đái tháo đường tít LADA và nhóm đái tháo đường tít 2

Biến số	Nhóm ĐTĐ tít LADA (n=30)	Nhóm ĐTĐ tít 2 (n=126)	Trị số p
Tuổi	59,57 ± 13,449	55,34 ± 13,657	0,906
Tuổi phát hiện ĐTĐ	51,30 ± 9,263	55,34 ± 13,657	0,507
Giới nữ	83,33%	51,6%	0,002 *
Huyết áp tâm thu (mmHg)	129,67 ± 17,9	130,60 ± 18,71	0,806
Huyết áp tâm trương (mmHg)	79,00 ± 8,44	80,16 ± 8,76	0,513

Tiền sử gia đình bệnh ĐTĐ	36,66%	30,2%	0,490
Tiền sử bệnh tự miễn	6,7% (2/30)	0% (0/126)	0,04*
Tỉ lệ điều trị insulin hiện tại	23,33%	20,6%	0,74
Thời gian đáp ứng thuốc viên (tính trên 33 trường hợp phải dùng insulin) (năm)	2,64 ± 2,69	5,96 ± 4,11	0,053
BMI max (kg/m ²)	21,06 ± 2,79	22,94 ± 2,98	0,02*
BMI hiện tại (kg/m ²)	19,11 ± 2,02	20,05 ± 2,16	0,032*
Vòng bụng nam (cm)	81,80 ± 8,319	80,46 ± 6,956	0,68
Vòng bụng nữ (cm)	79,00 ± 6,364	79,72 ± 4,89	0,56

* p có ý nghĩa thống kê

Nhận xét:

90% bệnh nhân đái tháo đường týp LADA có tuổi khởi phát bệnh trước 64 tuổi.

90,5 % bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có tuổi khởi phát bệnh trước 74 tuổi.

- Tuổi khởi phát bệnh đái tháo đường của nhóm đái tháo đường týp LADA thấp hơn nhóm đái tháo đường týp 2 (51,30± 9,263 so với 55,34 ± 13,657), nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Nhóm đái tháo đường týp LADA có tuổi khởi phát bệnh tập trung quanh 45-54 tuổi, trong khi đó nhóm đái tháo đường týp 2 có tuổi khởi phát bệnh trải dài từ 35 đến 74 tuổi.

- Có sự khác biệt rõ rệt về giới tính giữa 2 nhóm. Trong nhóm đái tháo đường týp LADA nữ chiếm tỉ lệ là 83,33%, trong khi đó trong nhóm đái tháo đường týp 2 thì tỉ lệ nam nữ gần bằng nhau. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

- Có 02 trường hợp bị hội chứng cường giáp trong nhóm đái tháo đường týp LADA chiếm 6,7%, còn trong nhóm đái tháo đường týp 2 là 0%.

-Tỉ lệ điều trị insulin ở nhóm đái tháo đường týp LADA cao hơn nhóm đái tháo đường týp 2 (23,33% so với 20,6%) nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

- Tiền sử gia đình có người bị bệnh đái tháo đường ở nhóm đái tháo đường týp LADA cao hơn nhóm đái tháo đường týp 2 (36,66% so với 30,2%), sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

- Thời gian đáp ứng thuốc viên tính trên 33 trường hợp dùng insulin cho thấy nhóm đái tháo đường týp LADA có thời gian đáp ứng thuốc viên ngắn hơn (2,64± 2,69 năm so với 5,96 ± 4,11năm, với p= 0,053).

- BMI ở nhóm đái tháo đường týp LADA thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm đái tháo đường týp 2.

- Huyết áp ở 02 nhóm không có sự khác biệt đáng kể.

4. BÀN LUẬN

4.1. Tỉ lệ dùng insulin ở nhóm đái tháo đường týp LADA

Nhóm đái tháo đường týp LADA có tỉ lệ dùng insulin cao hơn nhóm đái tháo đường týp 2 (23,3% và 20,6%) nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của TAKEDA (Ehime Study) [9] tỉ lệ này là 51,6% và 10,1%. Như vậy tỉ lệ phụ thuộc insulin ở nhóm đái tháo đường týp LADA trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Cùng với tỉ lệ phụ thuộc insulin nhiều hơn là thời gian đáp ứng thuốc viên ngắn hơn ở nhóm đái tháo đường týp 2. Trong nghiên cứu của chúng tôi trong nhóm bệnh nhân sử dụng insulin thì nhóm đái tháo đường týp LADA có thời gian đáp ứng thuốc viên ngắn hơn nhóm đái tháo đường týp 2 (2,64± 2,69 năm so với 5,96 ± 4,11năm).

4.2. Giới tính và đái tháo đường týp LADA

Trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt giới tính rõ rệt trong hai nhóm đái tháo đường týp LADA và týp 2. Nhóm đái tháo đường týp LADA thì nữ chiếm tỉ lệ cao 83,33%. Trong khi đó nhóm đái tháo đường týp 2 tỉ lệ nam/nữ gần ngang nhau, nữ chiếm 51,6%. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Römken và cộng sự. Römken và cộng sự [8] nghiên cứu trên 224 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 ở Bệnh viện Jeroen Bosch Hà Lan, kết quả tỉ lệ nữ trong đái tháo đường týp LADA là 76%, nhóm đái tháo đường týp 2 tỉ lệ nữ là 57% nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên phần lớn các nghiên cứu khác ở Châu Á và các nơi khác thì không có sự khác biệt giới tính [4], [5]. Theo các tác giả này tỉ lệ nam nữ trong hai nhóm đái tháo đường týp LADA và đái tháo đường týp 2 khác nhau không có ý nghĩa. Trong nhiều bệnh lý tự miễn khác thì tỉ lệ nữ luôn cao hơn nam.

4.3. Tiền sử gia đình đái tháo đường týp 2 và đái tháo đường týp LADA

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm đái tháo đường týp LADA có tỉ lệ tiền sử gia đình có người bị bệnh đái tháo đường cao hơn nhóm đái tháo đường týp 2, tuy nhiên chưa đạt đến ý nghĩa thống kê (36,66% và 30,2%).

Các nghiên cứu của các tác giả khác cho thấy tiền sử gia đình có người bị bệnh đái tháo đường làm gia tăng nguy cơ bị bệnh đái tháo đường týp LADA và nguy cơ phụ thuộc insulin. Carlsson S và cộng sự nhận thấy 43% bệnh nhân đái tháo đường týp LADA

có tiền sử gia đình có người thân bị bệnh đái tháo đường [2]. Một nghiên cứu khác tại Anh nhận thấy có 33% bệnh nhân đái tháo đường týp LADA có tiền sử gia đình có người thân bị bệnh đái tháo đường [3].

4.4. BMI ở hai nhóm đái tháo đường týp 2 và đái tháo đường týp LADA

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm đái tháo đường týp LADA có BMI thấp so với nhóm đái tháo đường týp 2 có ý nghĩa thống kê.

	Nhóm đái tháo đường týp LADA	Nhóm đái tháo đường Týp 2	Trị số p
BMI max (kg/m ²)	21,06 ± 2,79	22,94 ± 2,98	0,02
BMI hiện tại (kg/m ²)	19,11 ± 2,02	20,05 ± 2,16	0,032

S. Furlanos và cộng sự [4] cũng nhận thấy bệnh nhân đái tháo đường týp LADA (kháng thể kháng GAD dương tính) có BMI thấp hơn so với nhóm đái tháo đường có kháng thể kháng GAD âm tính. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự [2], [3], [6].

FOURLANOS [4] nghiên cứu trên 102 bệnh nhân đái tháo đường týp LADA và 111 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và đưa ra kết luận phần lớn bệnh nhân đái tháo đường týp LADA có 2 dấu hiệu trong số 5 dấu hiệu sau:

- Tuổi khởi phát bệnh < 50 tuổi.
- Có triệu chứng cấp tăng đường huyết trước khi chẩn đoán.
- BMI < 25.
- Tiền sử bản thân có bệnh tự miễn.
- Tiền sử gia đình có bệnh tự miễn.

Độ nhạy 90%, độ đặc hiệu 71%. Tác giả đề nghị nếu bệnh nhân có 02 dấu hiệu thì nên kiểm tra kháng thể kháng GAD để xác định chẩn đoán đái tháo đường týp LADA. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào có tiền sử bệnh tự miễn và chúng tôi cũng chưa khảo sát triệu chứng cấp của bệnh trước khi chẩn đoán.

Trong một nghiên cứu nhằm dựa trên dấu hiệu lâm sàng làm tăng hiệu quả tầm soát đái tháo đường týp LADA, Monge và cộng sự [7] đưa ra 03 đặc điểm lâm sàng. Nếu bệnh nhân phát triển bệnh đái tháo

đường ở tuổi hơn 50 thì khả năng đái tháo đường týp LADA là bằng không nếu không có đặc điểm nào trong 03 đặc điểm. Nếu có 1 đặc điểm khả năng đái tháo đường týp LADA là 32%.

- Đường huyết lúc đói $\geq 15\text{mmol/l}$ và/hoặc HbA1C $\geq 10\%$ mặc dù tuân thủ đầy đủ chế độ ăn và điều trị.

- Giảm cân $\geq 10\%$ trong 03 tháng trước mặc dù chế độ ăn vẫn như trước.

- BMI < 25 kg/m².

Bệnh nhân có tiêu chuẩn lâm sàng trên sẽ có 31,8% dương tính với kháng thể kháng GAD và/hoặc ICA.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh nhân đái tháo đường týp LADA có một số đặc điểm lâm sàng như: tuổi khởi phát bệnh đái tháo đường nhỏ hơn, BMI thấp, thời gian đáp ứng thuốc viên ngắn, tỉ lệ phụ thuộc insulin cao hơn so với nhóm đái tháo đường týp 2, tỉ lệ nữ chiếm hơn 80%. Trong thực hành lâm sàng có thể xem các đặc điểm như đái tháo đường ở người gầy, thời gian đáp ứng thuốc viên ngắn làm tiêu chí sàng lọc đối tượng nguy cơ cao làm xét nghiệm kháng thể kháng GAD, để chẩn đoán sớm đái tháo đường týp LADA trong số các bệnh nhân đái tháo đường týp 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes - 2015, *Diabetes Care* 2015 Jan; 38(Supplement 1): S4-S4.

2. Carlsson S, Midthjell K, Grill V (2007), "Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence

of latent autoimmune diabetes of the adult: results from the Nord-Trøndelag Health Study", *Diabetes Care* 30:pp 3040-3045.

3. Castleden HA, Shields B, Bingley PJ, Williams AJ, Sampson M, et al (2006), "GAD antibodies in probands

and their relatives in a cohort clinically selected for Type 2 diabetes", *Diabet Med*, 23(8): pp 834-8.

4. Furlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG (2006), "A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults", *Diab. Care*, 29: pp 970-975.

5. Kim CS, Nam JH, Nam JS, Park JS, Kang ES, et al (2006), "Clinical and biochemical characteristics of non-obese type 2 diabetic patients with glutamic acid decarboxylase antibody in Korea", *Metabolism Clinical and Experimental* 55: pp 1107-1112.

6. Li X, Yang L, Zhou Z, Huang G, Yan X (2003), "Glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody levels discriminate two subtypes of latent autoimmune diabetes in adults", *Chin Med J*, 116(11): pp1728-32.

7. Monge L1, Bruno G, Pinach S, Grassi G, Maghenzani

G, Dani F, Pagano G. "A clinically orientated approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years". *Diabet Med*. 2004 May; 21(5): pp 456-9.

8. Römkens TE1, Kusters GC, Netea MG, Netten PM. "Prevalence and clinical characteristics of insulin-treated, anti-GAD-positive, type 2 diabetic subjects in an outpatient clinical department of a Dutch teaching hospital". *Neth J Med*. 2006 Apr; 64(4): pp 114-8.

9. Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, et al (2002), "Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study)", *Diabetes Care*, 25(6): pp 995-1001.